



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0026731
(43) 공개일자 2019년03월13일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/107 (2006.01) A61K 31/438 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 491/107 (2013.01)
A61K 31/438 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7000005</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년06월05일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년01월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2017/035867</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2017/214002
국제공개일자 2017년12월14일</p> <p>(30) 우선권주장
62/346,293 2016년06월06일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
아레나 파마슈티칼스, 인크.
미국 92121 캘리포니아주 산 디에고 낸시 릿지 드 라이브 6154</p> <p>(72) 발명자
트랜, 투이-안
미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 페어포트 웨이 4833
도, 쿠엔-쿠엔
미국 92127 캘리포니아주 샌 디에고 로즈더스트 글렌 드라이브 10414
울먼, 브렛
미국 92105 캘리포니아주 샌 디에고 40번가 3046</p> <p>(74) 대리인
양영준, 김영</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 40 항

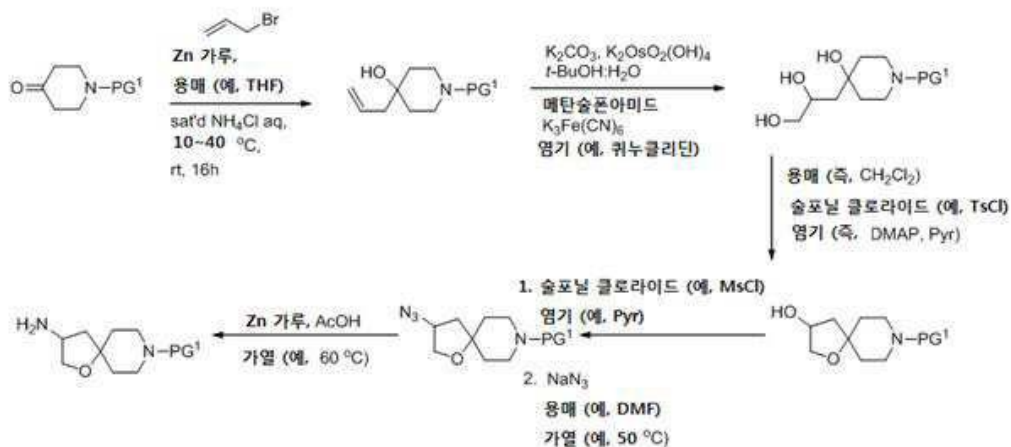
(54) 발명의 명칭 **베타-3 아드레날린성 수용체와 관련된 장애의 치료 또는 예방에 유용한 베타-3 아드레날린성 수용체의 조정제**

(57) 요약

본 발명은 베타-3 아드레날린 수용체의 활성을 조절하는 화학식 (Ia)의 화합물 및 그의 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약 조성물은 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애, 예컨대, 심부전; 심부전증에서 심장 활동; 심부전 연관 사망, 재경색, 및/또는 입원; 급성 심부전; 급성 비대상성 심부전; 울혈성 심부전; (뒷면에 계속)

대표도 - 도1

중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식



중증 울혈성 심부전; 장기 손상 관련 심부전 (예를들면, 신장 손상 또는 기능상실, 심장 판막 문제들, 심장 율동 문제들, 및/또는 간 손상); 좌심실 기능장애로 인한 심부전; 정상 박출계수를 가지는 심부전; 심근경색증에 이은 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실 또는 좌심실 기능장애 환자의 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실; 좌심실 기능장애; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 II 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 III 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 IV 군 심부전; 방사성핵종 심실조영술에 의한 LVEF < 40%; 심장 초음파 또는 심실 대조 혈관조영술에 의한 LVEF \leq 35%; 및 이와 연관된 병태의 치료에 유용한 방법과 관련된다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

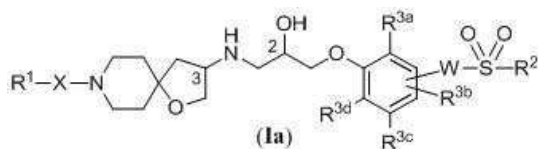
A61P 9/04 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (Ia)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물로부터 선택되는 화합물:



식 중:

X는 -SO₂-, -C(=O)-, 또는 -CH₂C(=O)-;

W는 부재하거나 또는 C₁-C₃ 알킬렌이고;

R¹ 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각은 선택적으로: C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 아미노, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 옥소, 및 술파모일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₇ 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬카르복사미드, -Y-C₃-C₇-시클로알킬, -Y-C₁-C₆-알킬렌-Z, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 할로알킬아미노, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

Y는 독립적으로: -O-, -NH-, 및 -N-(C₁-C₄ 알킬)-로부터 선택되고;

Z는 독립적으로: 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, 및 C₂-C₆ 디알킬아미노로부터 선택되고;

R² 는: C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 C₁-C₆ 할로알킬로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬렌히드록실, 아미노, 아릴, C₃-C₇ 시클로알킬, 시아노, C₃-C₇ 할로시클로알킬, 히드록실, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 그리고

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X는 -SO₂-인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, W는 부재인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, Y는 -NH-인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, Z는 C₁-C₆ 알콕시인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R¹ 은 아릴이고 선택적으로: C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 시아노,

C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠, 및 술폰모일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₇ 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C₁-C₆ 알킬카복사미드, -NH-C₃-C₇-시클로알킬, -NH-C₁-C₆-알킬렌-NH₂, -NH-C₁-C₆-알킬렌-O-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 할로알킬아미노, 및 헤테로시클 일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R¹ 은: 5,6,7,8-테트라히드로나프탈레닐, 비페닐, 나프탈레닐, 및 페닐로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2-메틸프로판-2-일, 브로모, 클로로, 시아노, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 플루오로, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 프로판-2-일, 술폰모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 에틸, 메틸, 및 프로판-2-일은 각각 선택적으로: 2,2,2-트리플루오로에틸아미노, 2-아미노에틸아미노, 2-메톡시에틸아미노, 3-아미노프로필아미노, 아세트아미도, 아미노, 아제티딘-1-일, 부틸아미노, 시클로부틸아미노, 에틸아미노, 이소부틸아미노, 이소프로필아미노, 메틸아미노, 모르폴리노, 프로필아미노, *tert*-부틸아미노, 및 *tert*-펜틸아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R¹ 은: 5,6,7,8-테트라히드로나프탈레닐, 비페닐, 나프탈레닐, 및 페닐로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: (2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸, (2-아미노에틸아미노)메틸, (2-메톡시에틸아미노)메틸, (3-아미노프로필아미노)메틸, (부틸아미노)메틸, (시클로부틸아미노)메틸, (에틸아미노)메틸, (이소부틸아미노)메틸, (이소프로필아미노)메틸, (메틸아미노)메틸, (프로필아미노)메틸, (*tert*-부틸아미노)메틸, (*tert*-펜틸아미노)메틸, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 1-아미노시클로프로필, 2-아세트아미도에틸, 2-아미노에틸, 2-아미노프로판-2-일, 아미노메틸, 아제티딘-1-일메틸, 브로모, 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 모르폴리노메틸, 술폰모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R¹ 은: 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일, 비페닐-3-일, 비페닐-4-일, 나프탈렌-2-일, 및 페닐로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: (2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸, (2-아미노에틸아미노)메틸, (2-메톡시에틸아미노)메틸, (3-아미노프로필아미노)메틸, (부틸아미노)메틸, (시클로부틸아미노)메틸, (에틸아미노)메틸, (이소부틸아미노)메틸, (이소프로필아미노)메틸, (메틸아미노)메틸, (프로필아미노)메틸, (*tert*-부틸아미노)메틸, (*tert*-펜틸아미노)메틸, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 1-아미노시클로프로필, 2-아세트아미도에틸, 2-아미노에틸, 2-아미노프로판-2-일, 아미노메틸, 아제티딘-1-일메틸, 브로모, 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 모르폴리노메틸, 술폰모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R¹ 은: 1-에톡시나프탈렌-2-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3-브로모-2-메틸페닐, 3-브로모-4-메톡시페닐, 3-브로모페닐, 3-클로로페닐, 3-시아노페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4'-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((2-아미노에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((2-메톡시에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((3-아미노프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((시클로부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((이소부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((메틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((*tert*-부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((*tert*-펜틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-((1-아미노-2-메틸프로판-2-일)비페닐-3-일, 4'-((1-아미노시클로프로필)-2-메틸비페닐-3-일, 4'-((1-아미노시클로프로필)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-((1-아미노시클로프로필)-6-플루오로비페닐-3-일, 4'-((1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-((1-아미노시클로프로필)비페닐-3-일, 4'-((2-아세트아미도에틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-((2-아세트아미도에틸)비페닐-3-일, 4'-((2-아미노에틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-((2-아미노에틸)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-((2-아미노에틸)비페닐-3-일,

4'-(2-아미노프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-2-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-2-메틸비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-3'-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-에톡시-3'-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-이소프로폭시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-5-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)비페닐-4-일, 4'-(아제티딘-1-일메틸)비페닐-3-일, 4'-(모르폴리노메틸)비페닐-3-일, 4'-(솔파모일)비페닐-3-일, 4-브로모-3-메틸페닐, 4-에톡시-4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-메틸비페닐-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일, 5-클로로나프탈렌-2-일, 6-클로로나프탈렌-2-일, m-톨릴, 나프탈렌-2-일, 및 페닐로부터 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^1 은 헤테로아릴이고 선택적으로: C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아미노, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C_1-C_6 알킬은 선택적으로: 아미노 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^1 은: (1H-피라졸릴)페닐, (1H-피라졸릴)피리디닐, (피리디닐)페닐, (피리미디닐)페닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라지닐, 1,2-디히드로퀴놀리닐, 1,4-디히드로퀴놀리닐, 1H-벤조[d]이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 1H-인돌릴, 1H-피라졸로[4,3-b]피리디닐, 1H-피라졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 2,3-디히드로-[1,4]옥사지노[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐, 3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리디닐, 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사지닐, 3H-이미다조[4,5-b]피리디닐, (페닐)피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-3-일, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조푸라닐, 크로마닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 페닐티오펜, 피리디닐, 피롤로[1,2-a]피리미디닐, 퀴놀리닐, 및 티아졸릴로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 아미노, 브로모, 클로로, 시클로프로필, 에틸, 플루오로, 히드록시, 메톡시, 메틸, 옥소, 프로판-1-일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 에틸 및 메틸은 각각 선택적으로: 아미노 및 메톡시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^1 은: (1H-피라졸릴)페닐, (1H-피라졸릴)피리디닐, (피리디닐)페닐, (피리미디닐)페닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라지닐, 1,2-디히드로퀴놀리닐, 1,4-디히드로퀴놀리닐, 1H-벤조[d]이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 1H-인돌릴, 1H-피라졸로[4,3-b]피리디닐, 1H-피라졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 2,3-디히드로-[1,4]옥사지노[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐, 3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리디닐, 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사지닐, 3H-이미다조[4,5-b]피리디닐, (페닐)피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-3-일, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조푸라닐, 크로마닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 페닐티오펜, 피리디닐, 피롤로[1,2-a]피리미디닐, 퀴놀리닐, 및 티아졸릴로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2-메톡시에틸, 아미노, 아미노메틸, 브로모, 클로로, 시클로프로필, 에틸, 플루오로, 히드록시, 메톡시, 메틸, 옥소, 프로판-1-일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^1 은: 1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라진-7-일, 1,2-디히드로퀴놀린-6-일, 1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1H-벤조[d]이미다졸-5-일, 1H-인다졸-5-일, 1H-인돌-2-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 1H-피라졸-4-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일, 1H-피롤로[2,3-b]피

리딘-3-일, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-7-일, 2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일, 2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-6-일, 2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일, 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 3-(1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일, 3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-6-일, 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(페닐)피리딘-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일, 5-페닐티오펜-2-일, 6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-3-일, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-5-일, 크로만-6-일, 크로만-7-일, 이소퀴놀린-5-일, 이속사졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피롤로[1,2-a]피리미딘-3-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-7-일, 및 티아졸-4-일로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2-메톡시에틸, 아미노, 아미노메틸, 브로모, 클로로, 시클로프로필, 에틸, 플루오로, 히드록시, 메톡시, 메틸, 옥소, 프로판-1-일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^1 은: (R)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, (S)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1,3,3-트리메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-6-일, 1,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라진-7-일, 1,6-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1,8-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1-에틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-에틸-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-6-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-7-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-8-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1H-벤조[d]이미다졸-5-일, 1H-인다졸-5-일, 1H-인돌-2-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일, 1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-7-일, 2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 2-아미노티아졸-4-일, 2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일, 2-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일, 3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐, 3-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐, 3-(6-아미노피리딘-3-일)페닐, 3-(6-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-6-일, 3,5-디메틸이속사졸-4-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일, 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 4-히드록시-6-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시-7-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시-8-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시퀴놀린-3-일, 4-메톡시퀴놀린-3-일, 4-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일, 4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(4-(아미노메틸)페닐)피리딘-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일, 5-브로모-6-클로로피리딘-3-일, 5-브로모피리딘-3-일, 5-옥소-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-3-일, 5-페닐티오펜-2-일, 6-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 7-클로로벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일, 7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-5-일, 크로만-6-일, 크로만-7-일, 이소퀴놀린-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피롤로[1,2-a]피리미딘-3-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일, 및 퀴놀린-7-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^2 는: 1,1-디플루오로에틸, 1-플루오로에틸, 2-메틸프로판-2-일, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 아제티딘-3-일, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로

필, 에틸, 플루오로메틸, 이소부틸, 이소펜틸, 이소프로필, 메틸, 옥세탄-3-일, 프로판-1-일, sec-부틸, 및 비닐로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2,2-디플루오로시클로프로필, 아미노, 시아노, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로프로필, 에톡시, 히드록시, 히드록시메틸, 메톡시, 옥소, 및 페닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^2 는: 1-(히드록시메틸)시클로부틸, 1-(히드록시메틸)시클로프로필, 1,1-디플루오로-2-히드록시에틸, 1-플루오로에틸, 1-히드록시-2-메틸프로판-2-일, 2-아미노-2-옥소에틸, 2-히드록시에틸, 3-아미노-3-옥소프로필, 3-히드록시프로필, 3-메톡시프로필, 시클로부틸, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 에틸, 이소부틸, 이소프로필, 메톡시메틸, 메틸, 및 프로판-1-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 18

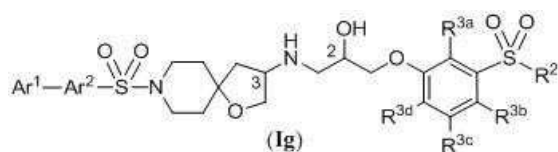
제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 F인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 은 각각 H인, 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, 화학식 (Ig)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에서 선택되는, 화합물:



식 중:

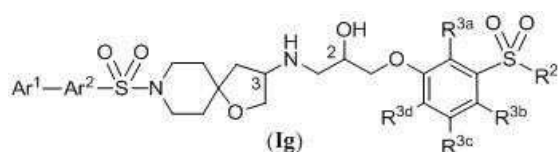
Ar^1 및 Ar^2 는 독립적으로 1H-피라졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 및 티오펜일이고, 각각은 선택적으로: C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, 아미노, C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 할로젠, 및 술포모일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C_1 - C_6 알킬 및 C_3 - C_7 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C_1 - C_6 알킬카르복사미드, -NH- C_3 - C_7 -시클로알킬, -NH- C_1 - C_6 -알킬렌-NH₂, -NH- C_1 - C_6 -알킬렌-O- C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 알킬아미노, C_1 - C_6 할로알킬아미노, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

R^2 는: C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, 및 C_1 - C_6 할로알킬로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬렌히드록실, 아미노, 히드록실, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 그리고

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이다.

청구항 21

제1항에 있어서, 화학식 (Ig)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에서 선택되는, 화합물:



식 중:

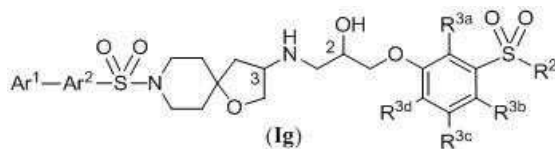
Ar^1 및 Ar^2 는 함께: (1*H*-피라졸릴)페닐, (1*H*-피라졸릴)피리디닐, (페닐)피리디닐, (피리디닐)페닐, (피리미디닐)페닐, 비페닐, 및 페닐티오펜으로부터 선택되는 기를 형성하고, 각각은 선택적으로: 2-메틸프로판-2-일, 아미노, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 플루오로, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, *n*-프로필, 프로판-2-일, 술파모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 에틸, 메틸, 및 프로판-2-일은 각각 선택적으로 2,2,2-트리플루오로에틸아미노, 2-아미노에틸아미노, 2-메톡시에틸아미노, 3-아미노프로필아미노, 아세트아미도, 아미노, 아제티딘-1-일, 부틸아미노, 시클로부틸아미노, 에틸아미노, 이소부틸아미노, 이소프로필아미노, 이소프로필아미노, 메틸아미노, 모르폴리노, 프로필아미노, *tert*-부틸아미노, 및 *tert*-펜틸아미노로 치환되고;

R^2 는: 1,1-디플루오로에틸, 2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 및 메틸로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 아미노, 히드록시, 히드록시메틸, 메톡시, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 그리고

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 H이다.

청구항 22

제1항에 있어서, 화학식 (Ig)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에서 선택되는, 화합물:



식 중:

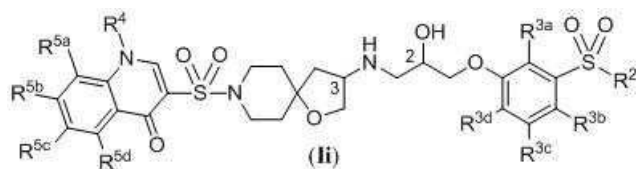
Ar^1 및 Ar^2 는 함께: 3-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-프로필-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐, 3-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐, 3-(6-아미노피리딘-3-일)페닐, 3-(6-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 4'-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((2-아미노에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((2-메톡시에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((3-아미노프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((시클로부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((이소부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((메틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((*tert*-부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((*tert*-펜틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-2-메틸비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-6-플루오로비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)비페닐-3-일, 4'-(2-아세트아미도에틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(2-아세트아미도에틸)-비페닐-3-일, 4'-(2-아미노에틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(2-아미노에틸)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(2-아미노에틸)비페닐-3-일, 4'-(2-아미노프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-2-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-2-메틸비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-3'-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-에톡시-3'-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-이소프로폭시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-5-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)비페닐-4-일, 4'-(아제티딘-1-일메틸)비페닐-3-일, 4'-(모르폴리노메틸)비페닐-3-일, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 4'-(술파모일)비페닐-3-일, 4-에톡시-4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-메틸비페닐-3-일, 5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(4-(아미노메틸)페닐)피리딘-3-일, 및 5-페닐티오펜-2-일로부터 선택되는 기를 형성하고;

R^2 는: 1-(히드록시메틸)시클로프로필, 1,1-디플루오로-2-히드록시에틸, 1-히드록시-2-메틸프로판-2-일, 2-아미노-2-옥소에틸, 2-히드록시에틸, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메톡시메틸, 및 메틸로부터 선택되고; 그리고

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 은 각각 H이다.

청구항 23

제1항에 있어서, 화학식 (Ii)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에서 선택되는, 화합물:



식 중:

R^2 는: C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, 및 C_1 - C_6 할로알킬로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬렌히드록실, 및 히드록실로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

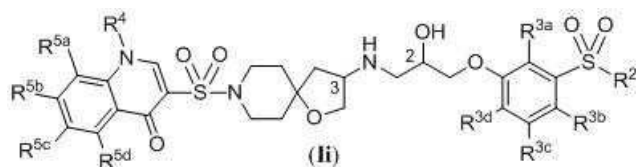
R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 할로겐이고;

R^4 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고; 그리고

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, 및 할로겐이다.

청구항 24

제1항에 있어서, 화학식 (Ii)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에서 선택되는, 화합물:



식 중:

R^2 는: 1,1-디플루오로에틸, 2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 에틸, 1-플루오로에틸, 이소프로필, 및 메틸로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 히드록시, 히드록시메틸, 및 메톡시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

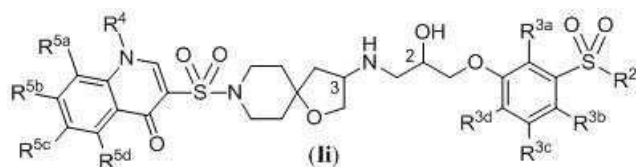
R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 H이고;

R^4 는: H, 메틸, 및 에틸로부터 선택되고; 그리고

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 독립적으로 H, 메틸, 및 플루오로이다.

청구항 25

제1항에 있어서, 화학식 (Ii)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에서 선택되는, 화합물:



식 중:

R^2 는: 1-(히드록시메틸)시클로프로필, 1,1-디플루오로-2-히드록시에틸, 1-플루오로에틸, 1-히드록시-2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 이소프로필, 메톡시메틸, 및 메틸로부터 선택되고;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 H이고;

R^4 는: H, 메틸, 및 에틸로부터 선택되고;

R^{5a} , R^{5b} , 및 R^{5c} 는 독립적으로 H, 메틸, 및 플루오로이고; 그리고

R^{5d} 는 H이다.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 있어서, 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3) 탄소에 대한 입체화학은 (*R*)이고 히드록실기에 연결되는 프로필기의 C(2) 탄소에 대한 입체화학은 (*S*)인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 있어서, 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3) 탄소에 대한 입체화학은 (*R*)이고 히드록실기에 연결되는 프로필기의 C(2) 탄소에 대한 입체화학은 (*R*)인, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 있어서, 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3) 탄소에 대한 입체화학은 (*S*)이고 히드록실기에 연결되는 프로필기의 C(2) 탄소에 대한 입체화학은 (*S*)인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 있어서, 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3) 탄소에 대한 입체화학은 (*S*)이고 히드록실기에 연결되는 프로필기의 C(2) 탄소에 대한 입체화학은 (*R*)인, 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, 다음 화합물 및 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에서 선택되는, 화합물:

(2*S*)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올 (화합물 5);

(*S*)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올 (화합물 88);

2-(3-((*S*)-2-히드록시-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술포닐)아세트아미드 (화합물 123);

(*S*)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올 (화합물 136);

(*S*)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((*R*)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올 (화합물 154);

(*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 161);

- (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 163);
- (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)-4-플루오로비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 169);
- (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 199);
- (S)-1-((S)-8-(4'-(2-아미노에틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 210);
- (S)-1-((S)-8-(4'-(2-아미노에틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 211);
- (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-플루오로비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 217);
- (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시-3'-플루오로비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 220);
- (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 225);
- (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 227);
- (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-5-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 229);
- (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메톡시메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 230);
- (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 232);
- (2S)-1-(3-(1-플루오로에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올 (화합물 234);
- (S)-1-((S)-8-(4'-((tert-부틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 240);
- (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(4'-((tert-펜틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올 (화합물 241);
- (S)-1-((S)-8-(4'-(아제티딘-1-일메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 243);
- (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(4'-((프로필아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올 (화합물 244);
- (S)-1-((S)-8-(4'-((부틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 245);
- (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(4'-((2-메톡시에틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올 (화합물 247);
- 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸퀴놀린-4(1H)-온 (화합물 297);
- (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올 (화합물 300);

(S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 309);

1-에틸-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온 (화합물 310);

(S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 320);

(S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올 (화합물 321);

1-에틸-8-플루오로-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온 (화합물 322);

3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온 (화합물 326);

3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-8-메틸퀴놀린-4-올 (화합물 327);

3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-7-플루오로퀴놀린-4-올 (화합물 329); 및

1-에틸-8-플루오로-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온 (화합물 331).

청구항 31

제약 조성물, 제제, 단위 투약 형태, 및 키트로부터 선택되고; 각각은 제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 의한 화합물을 포함하는 제약 제품.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체의 혼화 단계를 포함하는 제약 조성물 제조 방법.

청구항 34

개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 개체에게, 치료 유효량의 제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물; 제31항에 따른 제약 제품; 또는 제32항에 따른 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 35

개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물; 제31항에 따른 제약 제품; 또는 제32항에 따른 제약 조성물을, 이를 필요로 하는 개체에게, 투여하는 단계를 포함하고; 상기 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심부전; 심부전 증에서 심장 활동; 심부전 연관 사망, 재경색, 및/또는 입원; 급성 심부전; 급성 비대성 심부전; 울혈성 심부전; 중증 울혈성 심부전; 장기 손상 관련 심부전 (예를 들면, 신장 손상 또는 기능상실, 심장 판막 문제들, 심장 울동 문제들, 및/또는 간 손상); 좌심실 기능장애로 인한 심부전; 정상 박출계수를 가지는 심부전; 심근경색증에 이은 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실 또는 좌심실 기능장애 환자의 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실; 좌심실 기능장애; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 II 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 III 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 IV 군 심부전; 방사성핵종 심실조영술에 의한 LVEF < 40%; 및 심장 초음파 또는 심실 대조 혈관조영술에 의한 LVEF ≤ 35% 으로 이루어진 리스트에서 선택되는, 방법.

청구항 36

개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약품 제조에 있어서 제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 37

개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약품 제조에 있어서 제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 용도로서, 상기 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심부전; 심부전증에서 심장 활동; 심부전 연관 사망, 재경색, 및/또는 입원; 급성 심부전; 급성 비대상성 심부전; 울혈성 심부전; 중증 울혈성 심부전; 장기 손상 관련 심부전 (예를들면, 신장 손상 또는 기능상실, 심장 판막 문제들, 심장 울동 문제들, 및/또는 간 손상); 좌심실 기능장애로 인한 심부전; 정상 박출계수를 가지는 심부전; 심근경색증에 이은 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실 또는 좌심실 기능장애 환자의 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실; 좌심실 기능장애; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 II 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 III 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 IV 군 심부전; 방사성핵종 심실조영술에 의한 LVEF < 40%; 및 심장 초음파 또는 심실 대조 혈관조영술에 의한 LVEF \leq 35%으로 이루어진 리스트에서 선택되는, 용도.

청구항 38

요법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물; 제31항에 따른 제약 제품; 또는 제32항에 따른 제약 조성물.

청구항 39

개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용되기 위한, 제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물; 제31항에 따른 제약 제품; 또는 제32항에 따른 제약 조성물.

청구항 40

개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용되기 위한, 제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물; 제31항에 따른 제약 제품; 또는 제32항에 따른 제약 조성물로서, 상기 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심부전; 심부전증에서 심장 활동; 심부전 연관 사망, 재경색, 및/또는 입원; 급성 심부전; 급성 비대상성 심부전; 울혈성 심부전; 중증 울혈성 심부전; 장기 손상 관련 심부전 (예를들면, 신장 손상 또는 기능상실, 심장 판막 문제들, 심장 울동 문제들, 간 손상); 좌심실 기능장애로 인한 심부전; 정상 박출계수를 가지는 심부전; 심근경색증에 이은 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실 또는 좌심실 기능장애 환자의 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실; 좌심실 기능장애; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 II 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 III 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 IV 군 심부전; 방사성핵종 심실조영술에 의한 LVEF < 40%; 및 심장 초음파 또는 심실 대조 혈관조영술에 의한 LVEF \leq 35%으로 이루어진 리스트에서 선택되는, 제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물; 제31항에 따른 제약 제품; 또는 제32항에 따른 제약 조성물.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

본 발명은 베타-3 아드레날린 수용체의 활성을 조절하는 화학식 (Ia)의 화합물 및 그의 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약 조성물은 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애, 예컨대, 심부전; 심부전증에서 심장 활동; 심부전 연관 사망, 재경색, 및/또는 입원; 급성 심부전; 급성 비대상성 심부전; 울혈성 심부전; 중증 울혈성 심부전; 심부전 관련 장기 손상 (예를들면, 신장 손상 또는 기능상실, 심장 판막 문제들, 심장 울동 문제들, 및/또는 간 손상); 좌심실 기능장애로 인한 심부전; 정상 박출계수를 가지는 심부전; 심근경색증에 이은 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실 또는 좌심실 기능장애 환자의 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실; 좌심실 기능장애; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 II 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 III 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 IV 군 심부전; 방사성핵종 심실조영술에 의한 좌심실 박출계수 (LVEF) < 40%; 심장 초음파 또는 심실 대조 혈관조영술에 의한 LVEF \leq 35%; 및 이와 관련된 병태의 치료에 유용한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

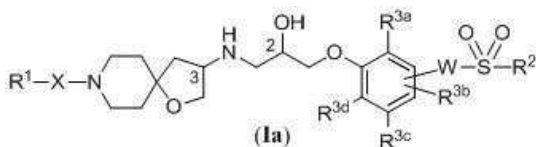
- [0002] 급성 심부전증은 심장 기능의 급속 저하로서 조직 (특히 뇌)의 산소결핍증을 유발시키고, 사망에 이를 수 있다. 급성 심부전은 사전 무증상 개체 (예를들면, 폐부종 또는 심장성 쇼크가 있는 개체), 또는 만성 심부전의 급성 악화된 개체에게 발병할 수 있다.
- [0003] 건강한 심장에서, 베타-1 및 베타-2 아드레날린 수용체들의 작용이 지배적이고 Gs-연결 경로를 통해 작용하여 심근 수축의 힘과 빈도를 높이지만, 베타-3 아드레날린 수용체는 Gi-연결 eNOS 경로를 통해 작용하여 약한 음성 수축력 효과 (negative inotropic effects)를 발휘한다. 쇠약한 심장에서는, 베타-1 및 베타-2 아드레날린 수용체는 하향 조절 또는 둔감되지만, 베타-3 아드레날린 수용체는 상향 조절되므로, 심수축성에 대한 베타-3 작용성의 음성 효과가 강조된다. *Morimoto, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 286: H2425-H2433, 2004; Kulandavelu, J Am College Cardiology 59(22): 1988-90, 2012.*
- [0004] 급성 심부전을 겪는 개체에 있어서, 단기적 목표는 수축성을 증가시키고 혈액학적 상태를 개선하는 것이다. 급성 심부전에 대한 현재 관리 표준은 심장 수축의 힘 또는 에너지를 변경시킬 수 있는 수축변력제 (inotropes-agents)를 투여하는 것을 포함한다. 이들 조제는 전형적으로 연속 주입 설정에 따른 집중 관리에 의해 투여된다. 이러한 조제의 예시로는 아드레날린, 도부타민, 도파민, 레보시멘단, 및 노르아드레날린을 포함한다. 그러나, 이들 조제에 의해 제공되는 초기 수축성 개선은 사망을 가속화로 이어질 수 있다. *Katz AM and Konstam MA, Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology and Clinical Management, Lippincott, Williams & Wilkins, 2nd edition, 1999.* 이들 조제 투여에 따른 과도한 사망율은 부정맥 및 심근 허혈에 이를 수 있는 빈맥 및 심근 산소 소비 증가와 연관된다. *Francis et al., J Am College of Cardiology 63(20): 2069-2078, 2014.*

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0005] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ia)의 화합물로부터 선택되는 소정의 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일-아미노 프로판일-에테르 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물을 포괄한다:



- [0006]
- [0007] 식 중:
- [0008] X는 $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, 또는 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$;
- [0009] W는 부재 (absent) 또는 C_1-C_3 알킬렌;
- [0010] R^1 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각은 선택적으로: C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아미노, 시아노, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 옥소, 및 술폰아미드로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬카르복사미드, $-\text{Y}-\text{C}_3-\text{C}_7$ -시클로알킬, $-\text{Y}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -알킬렌-Z, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 할로알킬아미노, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;
- [0011] Y는 독립적으로: $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, 및 $-\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})-$ 로부터 선택되고;
- [0012] Z은 독립적으로: 히드록실, C_1-C_6 알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, 및 C_2-C_6 디알킬아미노로부터 선택되고;

- [0013] R^2 는: C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 C_1-C_6 할로알킬로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬렌히드록실, 아미노, 아릴, C_3-C_7 시클로알킬, 시아노, C_3-C_7 할로시클로알킬, 히드록실, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 및
- [0014] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 할로겐이다.
- [0015] 본 발명의 일 측면은: 제약 조성물, 제제, 단위 투약 형태, 및 키트로부터 선택되고; 각각 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 제품에 관한 것이다.
- [0016] 본 발명의 일 측면은 본 발명의 화합물, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0017] 본 발명의 일 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체의 혼화 단계를 포함하는 제약 조성물 제조 방법에 관한 것이다.
- [0018] 본 발명의 일 측면은 개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 개체에게, 치료 유효량의 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0019] 본 발명의 일 측면은 개체의 심부전을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 개체에게, 치료 유효량의 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0020] 본 발명의 일 측면은 저혈압 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게, 치료 유효량의 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0021] 본 발명의 일 측면은 경계역 저혈압 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게, 치료 유효량의 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0022] 본 발명의 일 측면은 정상혈압 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게, 치료 유효량의 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0023] 본 발명의 일 측면은 고혈압 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게, 치료 유효량의 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0024] 본 발명의 일 측면은 심근경색증 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게, 치료 유효량의 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0025] 본 발명의 일 측면은 개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0026] 본 발명의 일 측면은 개체의 심부전을 치료 또는 예방하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0027] 본 발명의 일 측면은 저혈압 환자를 치료하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0028] 본 발명의 일 측면은 경계역 저혈압 환자를 치료하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0029] 본 발명의 일 측면은 정상혈압 환자를 치료하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0030] 본 발명의 일 측면은 고혈압 환자를 치료하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0031] 본 발명의 일 측면은 심근경색증 환자를 치료하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0032] 본 발명의 일 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물에 관한 것이다.

- [0033] 본 발명의 일 측면은 개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용되기 위한 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0034] 본 발명의 일 측면은 개체의 심부전을 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용되기 위한 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0035] 본 발명의 일 측면은 저혈압 환자를 치료하기 위한 방법에서 사용되기 위한 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0036] 본 발명의 일 측면은 경계역 저혈압 환자를 치료하기 위한 방법에서 사용되기 위한 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0037] 본 발명의 일 측면은 정상혈압 환자를 치료하기 위한 방법에서 사용되기 위한 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0038] 본 발명의 일 측면은 고혈압 환자를 치료하기 위한 방법에서 사용되기 위한 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0039] 본 발명의 일 측면은 심근경색증 환자를 치료하기 위한 방법에서 사용되기 위한 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0040] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 다음으로 이루어진 리스트에서 선택된다: 심부전; 심부전증에서 심장 활동; 심부전 연관 사망, 재경색, 및/또는 입원; 급성 심부전; 급성 비대성 심부전; 울혈성 심부전; 중증 울혈성 심부전; 장기 손상 관련 심부전 (예를들면, 신장 손상 또는 기능상실, 심장 판막 문제들, 심장 울동 문제들, 및/또는 간 손상); 좌심실 기능장애로 인한 심부전; 정상 박출계수를 가지는 심부전; 심근경색증에 이은 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실 또는 좌심실 기능장애 환자의 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실; 좌심실 기능장애; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 II 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 III 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 IV 군 심부전; 방사성핵종 심실조영술에 의한 LVEF < 40%; 및 심장 초음파 또는 심실 대조 혈관조영술에 의한 LVEF ≤ 35%.
- [0041] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심부전증이다.
- [0042] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심부전증에서 심장 활동 감소이다.
- [0043] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심부전 연관 사망, 재경색, 및/또는 입원이다.
- [0044] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 급성 심부전이다.
- [0045] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 급성 비대성 심부전이다.
- [0046] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 울혈성 심부전이다.
- [0047] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 중증 울혈성 심부전이다.
- [0048] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 장기 손상 관련 심부전 (예를들면, 신장 손상 또는 기능상실, 심장 판막 문제들, 심장 울동 문제들, 및/또는 간 손상)이다.
- [0049] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 좌심실 기능장애로 인한 심부전이다.
- [0050] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 정상 박출계수를 가지는 심부전이다.
- [0051] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심근경색증에 이은 심혈관성 사망이다.
- [0052] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 좌심실 기능상실 또는 좌심실 기능장애 환자의 심혈관성 사망이다.
- [0053] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 좌심실 기능상실이다.
- [0054] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 좌심실 기능장애이다.
- [0055] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 II 군 심부전이다.
- [0056] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 III 군 심

부전이다.

- [0057] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 IV 군 심부전이다.
- [0058] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 방사성핵종 심실조영술에 의한 좌심실 박출계수 (LVEF) < 40%이다.
- [0059] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심장 초음파 또는 심실 대조 혈관조영술에 의한 좌심실 박출계수 (LVEF) ≤ 35%이다.
- [0060] 본원에서 심장 수축성을 촉진시키는데 유용한 베타-3 아드레날린 수용체 길항제가 기재된다. 이들 화합물은 베타-3 아드레날린 수용체에 대하여 선택적이고 심장 독성 효과가 알려진 현재의 처방 수축변력제와 다른 차별된 작용 기작을 가진다.
- [0061] 베타-3 아드레날린 수용체 활성 증가는 쇠약한 심장에서 수축성을 억제하는 것으로 알려져 있으므로, 수축 기능에 대한 베타-3 아드레날린 수용체 길항제의 영향을 평가하는 연구를 수행하였다. 본원에 기술된 바와 같이, 본 연구는 베타-3 아드레날린 수용체 길항제에 의한 베타-3 아드레날린 수용체 억제는 쇠약한 심장에서 수축 기능 및 혈액학적 상태를 개선시키는 것을 보인다. 심수축성을 증가시키면서도 심장 독성 영향을 피할 수 있는 새로운 조제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 효과

- [0062] 본원에 개시되는 본 발명의 이들 및 다른 측면들은 본 개시가 진전되면서 더욱 상세하게 제시될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0063] 도 1은 화학식 (Ia)의 화합물 제조에 유용한 중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이고, 여기서 PG¹ (즉, 보호기 1)은 당업자에게 알려진 다양한 보호기, 예컨대, 벤질옥시 카르바메이트기일 수 있다.
- 도 2는 화학식 (Ia)의 화합물 제조에 유용한 중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이고, 여기서 PG¹ (보호기 1) 및 PG² (보호기 2)는 당업자에게 알려진 다양한 보호기, 예컨대, 벤질옥시 카르바메이트 (Cbz) 기 및 *tert*-부톡시카르보닐 (BOC) 기일 수 있다. 소정의 경우들에서, PG¹ 및 PG²는 상이하고 서로 독립적인 보호기일 수 있고, 예컨대, PG¹은 Cbz이고 PG²는 BOC이다.
- 도 3은 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다. 하나 이상의 키랄 중간체가 사용되어 화학식 (Ia)의 키랄 화합물을 제공할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.
- 도 4는 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다. 하나 이상의 키랄 중간체가 사용되어 화학식 (Ia)의 키랄 화합물을 제공할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. PG¹ 및 PG²는 보호기 예컨대, BOC (*tert*-부틸옥시카르보닐), Cbz (카르복시벤질 또는 다른 명명으로 벤질옥시 카르바메이트) 및 기타 등이다.
- 도 5는 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다. 하나 이상의 키랄 중간체가 사용되어 화학식 (Ia)의 키랄 화합물을 제공할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.
- 도 6은 키랄 옥시란을 적용한 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다.
- 도 7은 키랄 옥시란 및 키랄 아민 중간체 (도 2 참고)를 적용한 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다.
- 도 8은 키랄 옥시란 및 키랄 아민 중간체 (도 2 참고)를 적용한 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다.
- 도 9는 키랄 옥시란 및 키랄 아민 중간체 (도 2 참고)를 적용한 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다.
- 도 10은 키랄 옥시란 및 키랄 아민 중간체 (도 2 참고)를 적용한 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다.

도 11은 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다. 하나 이상의 키랄 중간체가 사용되어 화학식 (Ia)의 키랄 화합물을 제공할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

도 12는 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다. 하나 이상의 키랄 중간체가 사용되어 화학식 (Ia)의 키랄 화합물을 제공할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

도 13은 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다. 하나 이상의 키랄 중간체가 사용되어 화학식 (Ia)의 키랄 화합물을 제공할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

도 14는 화학식 (Ia)의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이고 여기서 X는 $-SO_2-$, $-C(=O)-$, 및 $-CH_2C(=O)-$ 이다. 중간체는 화학식 (Ia)의 키랄 화합물을 제공하는 키랄일 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

도 15는 화학식 (Ia)의 화합물 제조에 유용한 소정의 중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다.

도 16은 화학식 (Ia)의 화합물 제조에 유용한 소정의 중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다.

도 17은 화학식 (Ia)의 화합물 제조에 유용한 소정의 중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다.

도 18은 화학식 (Ia)의 화합물 제조에 유용한 소정의 중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이다.

도 19는 화학식 (Ia)의 소정의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이고 여기서 R^1 은 $-Ar^1-Ar^2$ 이다. Ar^1 및 Ar^2 는 선택적으로 본원에 기술된 바와 같이 하나 이상의 기들로 치환될 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

도 20은 화학식 (Ia)의 소정의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이고 여기서 R^1 은 $-Ar^1-Ar^2$ 이다. 방식은 구체적으로 적어도 $-CH_2OH$ 또는 $-CH_2NH-C_1-C_6$ 알킬로 치환되는 Ar^2 를 보인다. Ar^1 및 Ar^2 는 ($-CH_2OH$ 또는 $-CH_2NH-C_1-C_6$ 알킬에 결합되는 Ar^2 의 고리 원자 제외) 선택적으로 본원에 기술된 바와 같이 하나 이상의 기들로 치환될 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

도 21은 화학식 (Ia)의 소정의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이고 여기서 R^1 은 $-Ar^1-Ar^2$ 이다. 방식은 구체적으로 적어도 $-CH_2NH_2$ 로 치환되는 Ar^2 를 보인다. Ar^1 및 Ar^2 는 ($-CH_2NH_2$ 에 결합되는 Ar^2 의 고리 원자 제외) 선택적으로 본원에 기술된 바와 같이 하나 이상의 기들로 치환될 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

도 22는 화학식 (Ia)의 소정의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이고 여기서 R^1 은 $-Ar^1-Ar^2$ 이다. 방식은 구체적으로 적어도 $-C(=O)H$ 또는 $-CH_2NH-C_1-C_6$ 알킬로 치환되는 Ar^2 를 보인다. Ar^1 및 Ar^2 는 ($-C(=O)H$ 또는 $-CH_2NH-C_1-C_6$ 알킬에 결합되는 Ar^2 의 고리 원자 제외) 선택적으로 본원에 기술된 바와 같이 하나 이상의 기들로 치환될 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

도 23은 화학식 (Ia)의 소정의 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식을 도시한 것이고 여기서 R^1 은 4-히드록시-퀴놀린-3-일 (또는 이와 관련된 호변이성질체, 예컨대, 4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일) 또는 1-(C_1-C_6 -알킬)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 예컨대, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일이다. R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} , 및 R^{23d} 는 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아미노, 시아노, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 옥소, 및 술파도일일 수 있고, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬 각각은 선택적으로: 아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬카르복사미드, $-Y-C_3-C_7$ -시클로알킬, $-Y-C_1-C_6$ -알킬렌-Z, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 할로알킬아미노, 및 헤테로시클일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 Z는 본원에서 정의된 바와 같다는 것을 이해하여야 한다.

도 24는 화학식 (Ia)의 화합물에 R^2 를 도입하는 일반적인 합성 방식을 도시한 것이고 여기서 W는 결합이다.

도 25는 실시예 4에서 정상 래트들에 본 발명의 화합물을 투여하는 방식을 도시한 것이다.

도 26은 실시예 4에서 심부전 래트들에 본 발명의 화합물을 투여하는 방식을 도시한 것이다.

도 27은 화합물 123 투여 후 정상 래트들에서 LVP에 대한 BRL의 음성 효과 억제를 보인다 (실시예 4).

도 28은 화합물 310 투여 후 정상 래트들에서 LVP에 대한 BRL의 음성 효과 억제를 보인다 (실시예 4).

도 29는 화합물 163 투여 후 정상 래트들에서 LVP에 대한 BRL의 음성 효과 억제를 보인다 (실시예 4).

도 30은 화합물 154 투여 후 정상 래트들에서 LVP에 대한 BRL의 음성 효과 억제를 보인다 (실시예 4).

도 31은 화합물 88 투여 후 정상 래트들에서 LVP에 대한 BRL의 음성 효과 억제를 보인다 (실시예 4).

도 32는 화합물 88 투여 후 심부전 래트에서 LVP에 대한 BRL의 음성 효과 억제를 보인다 (실시예 4).

도 33A는 심부전 이전 개에서 화합물 88의 효과 실시예를 보인다.

도 33B는 심부전 이후 개에서 화합물 88의 효과 실시예를 보인다. 그래프의 수평 점선은 기준선 LV 압으로 심부전 존재를 나타낸다 (도 33A에서 더 낮은 LV 압 및 도 33B에서 기준선 LV 압을 비교).

도 34는 정상 개들 (n=4)에서 혈액학 및 LV 수축성에 대한 화합물 88의 영향을 보인다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064]

정의

[0065]

명료성 및 일관성을 위해, 본 특허 문서 전반에 걸쳐 하기 정의가 사용될 것이다.

[0066]

본원에서 사용된 바와 같이, "투여하는"이란 발명의 화합물 또는 다른 요법, 치료 또는 치료법을 치료가 필요한 개체에게 개체의 신체로 치료적으로 유용한 형태 및 치료적으로 유용한 함량, 예를들면 제한되지는 않지만: 경구 투여 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 시럽, 현탁제 및 기타 등; 주사 투여 형태, 예컨대 IV, IM, 또는 IP, 및 기타 등; 경피 투여 형태, 예컨대 크림, 젤리, 파우더 또는 패치; 구강 투여 형태; 흡입 파우더, 스프레이, 현탁제, 및 기타 등; 및 향문 좌제로 도입되도록 제공하는 것을 의미한다. 건강관리 전문 종사자는 화합물을 샘플 형태로 개체에게 직접 제공할 수 있거나, 화합물에 대한 구두 또는 서면 처방을 제공함으로써 화합물을 개체에게 간접적으로 제공할 수 있다. 또한, 예를들어, 개체는 건강관리 전문 종사자의 관여 없이 그 스스로 화합물을 얻을 수 있다. 개체가 화합물을 내재화하는 경우, 신체는 화합물에 의해 일부 방식으로 변환된다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 조제와 배합되어 제공될 때, "투여"란 화합물 및 다른 조제가 동시에 또는 다른 시간에 투여된다는 의미를 포함한다. 배합 조제가 동시에 투여될 때, 단일 조성물로 함께 투여되거나 또는 개별적으로 투여될 수 있다.

[0067]

용어 "길항제"는 효능제 (예를 들어, 내인성 리간드)와 β 3-아드레날린 수용체에 경쟁적으로 결합하지만, 효능제에 비하여 세포내 반응을 활성화시키지 않으며 또는 실질적으로 감소시키고, 이에 따라 효능제 또는 부분 효능제에 의한 세포내 반응을 억제할 수 있는 모이어티를 의미한다. "길항제"는 효능제 또는 부분 효능제의 부재 시 기준 세포내 반응을 감소시키지 않는다.

[0068]

용어 "조성물"은 적어도 1종의 추가 성분과 조합된, 화합물 또는 그의 결정 형태를 지칭하고 본 발명 화합물의 염, 용매화물, 및 수화물을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 예컨대, 조성물은 합성, 예비 제제, 공정-중 테스트 (즉, TLC, HPLC, NMR 샘플), 및 기타 등에서 획득/제조된다.

[0069]

본원에 사용된 용어 "수화물"은 비공유적 분자간 힘에 의해 결합된 화학량적 또는 비-화학량적 양의 물을 더 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다.

[0070]

용어 "치료가 필요한" 및 용어 "그러한 것이 필요한"이 치료와 관련하여 사용될 경우, 이들은 개체 또는 동물이 치료를 필요로 하거나 또는 치료로부터 이익을 얻게될 것임을 의료인 (예를 들면, 인간의 경우 전문의, 간호사, 전문 간호사 등; 비-인간 포유동물을 비롯한 동물의 경우 수의사)이 판단하는 것을 의미하는 것으로 상호교환적으로 사용된다. 이러한 판단은 의료인의 전문 지식의 영역 내에 있는 다양한 인자에 기초하여 이루어지며, 여기에는 본 발명의 화합물에 의해 치료가능한 질환, 병태 또는 장애의 결과로서 개체 또는 동물이 아프거나 아프게 될 것이라는 지식이 포함된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 보호적 또는 예방적 방식으로 사용될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물은 상기 질환, 병태 또는 장애를 경감, 억제 또는 개선시키기 위해 사용될 수 있다.

[0071]

용어 "개체"는 임의의 동물, 예컨대 포유동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼

지, 소, 양, 말, 영장류 및 인간을 의미한다. 일부 실시양태에서 “개체”는 인간을 의미한다.

[0072] 용어 "제약 조성물"은 적어도 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 특정 조성물을 의미하고, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만, 본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하고, 포유동물 (예를 들면, 비제한적으로 인간)에서의 명시된 유효한 결과에 대해 상기 조성물을 조사가능하다. 당업자는 활성 성분이 기술자의 요구에 기초하여 목적하는 유효한 결과를 갖는지 여부를 측정하는데 적절한 기술을 이해하고 잘 알것이다.

[0073] 어구 "제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물" 또는 어구 "제약상 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물"이 본원에 기재된 화합물의 언급시 사용되는 경우, 이는 화합물의 제약상 허용되는 용매화물 및/또는 수화물, 화합물의 제약상 허용되는 염, 뿐만 아니라 화합물의 제약상 허용되는 염의 제약상 허용되는 용매화물 및/또는 수화물을 포괄한다는 것이 이해된다. 어구 "제약상 허용되는 수화물 및 용매화물" 또는 어구 "제약상 허용되는 수화물 또는 용매화물"이 염인 본원에 기재된 화합물의 언급시 사용되는 경우, 이는 이러한 염의 제약상 허용되는 용매화물 및/또는 수화물을 포괄한다는 것이 또한 이해된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 수화물이 용매화물의 아속임을 또한 이해한다.

[0074] 본원에 사용된 바와 같이, "처방하는"이란 약물 또는 다른 요법, 치료 또는 치료법의 사용을 지시하거나, 허가하거나, 권장한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 화합물, 투여 요법 또는 다른 치료법을 사용하는 것을 구두로 조언하거나, 권장하거나, 허가할 수 있다. 건강관리 전문 종사자는 화합물, 투여 요법 또는 치료법에 대한 처방전을 제공하거나 제공하지 않을 수 있다. 추가로, 건강관리 전문 종사자는 화합물 또는 치료법을 제공하거나, 제공하지 않을 수 있다. 예를 들어, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 화합물을 제공하지 않으면서 화합물 입수처에 대해 조언할 수 있다. 일부 실시양태에서, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 화합물, 투여 요법 또는 치료법에 대한 처방전을 제공할 수 있다. 처방전은 종이 상에, 또는 전자 매체에 작성될 수 있다. 게다가, 약국 또는 조제실에 전화하거나 (구두) 또는 팩스로 (서면) 처방전을 보낼 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 치료법의 샘플을 개체에게 제공할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물의 샘플을 제공하는 것이 화합물에 대한 목시의 처방이 된다. 전 세계의 상이한 건강관리 시스템은 화합물 또는 치료법을 처방하고 투여하기 위한 상이한 방법을 사용하며, 이들 방법들은 본 개시내용에 포함된다.

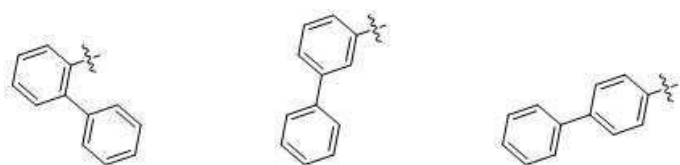
[0075] 건강관리 전문 종사자는 예를 들어, 의사, 간호사, 임상 간호사, 보조 의사, 또는 본원에 개시된 장애들을 위해 화합물 (약물)을 처방하거나 투여할 수 있는 다른 관련된 건강관리 전문가를 포함할 수 있다. 게다가, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 화합물 또는 약물을 권장, 처방, 투여하거나, 개체가 화합물 또는 약물을 받지 못하도록 할 수 있는 어느 누구든지, 예를 들어, 보험 제공자를 포함할 수 있다.

[0076] 용어 "예방하다", "예방하는", 또는 "예방"은 특정 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 발생 또는 발병을 제거 또는 감소하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 용어 "예방하다", "예방하는", 또는 "예방"은, 궁극적으로 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 보일 수 있지만, 아직까지는 그렇지 않은 개체에게 예방학적 또는 예방적 기준으로 요법을 투여하는 것을 지칭한다. 이러한 개체는 질환의 후속 발생과 관련이 있는 것으로 공지된 위험 인자, 예컨대 바이오마커의 존재에 기초하여 확인될 수 있다. 대안적으로, 예방학적 조치로서 예방 요법은 위험 인자에 대한 사전 확인 없이 투여될 수 있다. 적어도 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키는 것이 예방 또는 예방법으로서 또한 간주될 수 있다.

[0077] 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 비공유적 분자간 힘에 의해 결합된 화학량적 또는 비-화학량적 양의 용매를 더 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 바람직한 용매는 휘발성, 비독성 및/또는 인간에게 미량 투여가능한 것이다.

[0078] 용어 "치료하다", "치료하는", 또는 "치료"는 질환, 장애, 병태, 의존, 또는 거동의 적어도 하나의 증상을 이기 나타내고 있거나, 이전에 나타냈던 개체에게 요법을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, "치료하는"은 질환, 장애, 병태, 의존, 또는 거동과 관련하여 임의의 다음의 것을 포함한다: 완화, 약화, 호전, 개선, 억제 (예를 들면 진행 정지), 경감, 또는 퇴행 유발. 또한, "치료하는"이란 질환, 장애, 병태, 의존, 또는 거동의 증상을 치료, 추가 증상을 예방하거나, 증상의 근본적인 대사상의 원인을 예방하거나, 증상을 (예방학적으로 및/또는 치료학적으로) 중단시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 장애와 관련하여 용어 "치료하는"은 특정 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 의미할 수 있다. 따라서, 장애를 치료한다는 것이 반드시 장애와 연관된 모든 증상의 중증도를 감소시킨다는 것을 의미하는 것은 아니며, 반드시 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도를 완전히 감소시킨다는 것을 의미하는 것은 아니다.

- [0079] 용어 "치료 유효량"은 개인, 연구자, 의사, 의사 또는 다른 임상의 또는 의료인이 다루는 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하거나, 또는 개체에서
- [0080] (1) 질환의 예방; 예를 들면, 질환, 병태 또는 장애에 걸리기 쉬울 수 있으나, 상기 질환의 병리 또는 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않은 개체에서, 상기 질환, 병태 또는 장애의 예방,
- [0081] (2) 질환의 억제; 예를 들면, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내고 있는 개체에서 상기 질환, 병태 또는 장애의 억제 (즉, 상기 병리 및/또는 증상의 추가 진행의 정지) 및
- [0082] (3) 질환의 호전; 예를 들면, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내고 있는 개체에서 상기 질환, 병태 또는 장애의 개선 (즉, 상기 병리 및/또는 증상의 역전). 중 하나 이상을 포함하는, 활성 화합물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다.
- [0083] 화학적 기, 모이어티 또는 라디칼
- [0084] 용어 " C_2-C_6 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소들을 가지고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합이 존재하는 라디칼을 나타낸다. 일부 실시양태들은 2 내지 5개의 탄소들을 가진다. 일부 실시양태들은 2 내지 4개의 탄소들을 함유한다. 일부 실시양태들은 2 내지 3개의 탄소들을 함유한다. 일부 실시양태들은 2개의 탄소들을 함유한다 (즉, $-CH=CH_2$). *E* 및 *Z* 두 이성질체들 모두는 용어 "알케닐"에 의해 포괄된다. 또한, 용어 "알케닐"은 *di*- 및 *tri*-알케닐을 포함한다.
- [0085] 용어 " C_1-C_6 알킬렌" 및 " C_1-C_4 알킬렌"은 특정 개수의 탄소, 각각 1 내지 6개의 탄소원자들 또는 1 내지 4개의 탄소원자들을 가지는 선형 또는 분지형, 포화 지방족, 2가 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태들은 1 내지 2개의 탄소를 함유한다. 일부 실시양태들은 1 내지 5개의 탄소를 함유한다. 일부 실시양태들은 1 내지 4개의 탄소를 함유한다. 일부 실시양태들은 1 내지 3개의 탄소를 함유한다. 일부 실시양태들은 1 또는 2개의 탄소를 함유한다. 일부 실시양태들은 1개의 탄소원자를 함유한다 (즉, $-CH_2-$). 실시예들은, 제한되지는 않지만, 메틸렌, 에틸렌, *n*-프로필렌, 이소프로필렌, *n*-부틸렌, *s*-부틸렌, 이소부틸렌, *t*-부틸렌, 펜틸렌, 이소펜틸렌, *t*-펜틸렌, 네오펜틸렌, 1-메틸부틸렌 [즉, $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-메틸부틸렌 [즉, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], *n*-헥실렌, 및 기타 등을 포함한다.
- [0086] 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 기를 칭한다.
- [0087] 용어 "아릴"이란 6 내지 12 개의 탄소원자들을 가지고 단일 고리, 두개의 융합 고리들, 또는 단일 결합에 의해 연결되는 2개의 고리들 (즉, 비페닐)을 함유하고 적어도 하나의 고리는 방향족인 고리계를 지칭한다. 실시예들은 페닐, 비페닐, 인다닐, 테트라히드로나프탈레닐, 나프탈레닐, 및 기타 등을 포함한다. 비페닐의 예시로는: 각각 다음의 구조를 가지는 [1,1'-비페닐]-2-일 (즉, 비페닐-2-일), [1,1'-비페닐]-3-일 (즉, 비페닐-3-일), 또는 [1,1'-비페닐]-4-일 (즉, 비페닐-4-일)을 포함한다:



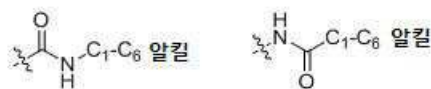
[1,1'-비페닐]-2-일 **[1,1'-비페닐]-3-일** **[1,1'-비페닐]-4-일**

- [0088]
- [0089] 치환체가 아릴 고리에 존재할 때, 치환체는 임의의 가용 고리 탄소에 연결될 수 있다.
- [0090] 용어 " C_1-C_6 알콕시"란 산소 원자에 직접 부착되는 C_1-C_6 알킬기를 포함하는 라디칼을 의미하고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 본원에서 정의된 것과 동일하다. 일부 실시양태들은 1 내지 5개의 탄소를 함유한다 (즉, C_1-C_5 알콕시). 일부 실시양태들은 1 내지 4개의 탄소를 함유한다 (즉, C_1-C_4 알콕시). 일부 실시양태들은 1 내지 3개의 탄소를 함유한다 (즉, C_1-C_3 알콕시). 일부 실시양태들은 1 또는 2개의 탄소를 함유한다. 실시예들은, 제한되지는 않지만 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 이소프로폭시, *n*-부톡시, *t*-부톡시, 이소부톡시, *s*-부톡시, 및 기타 등을 포함한다.

[0091] 용어 “C₁-C₆ 알킬”이란 1 내지 6개의 탄소들을 함유한 선형 또는 분지형 탄소 라디칼을 의미한다. 일부 실시양태들은 1 내지 5개의 탄소이다 (즉, C₁-C₅ 알킬), 일부 실시양태들은 1 내지 4개의 탄소이다 (즉, C₁-C₄ 알킬), 일부 실시양태들은 1 내지 3개의 탄소이고 (즉, C₁-C₃ 알킬), 일부 실시양태들은 1 또는 2개의 탄소이다. 알킬의 예시로는, 제한되지는 않지만, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *tert*-펜틸, 네오-펜틸, 1-메틸부틸 [즉, CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-메틸부틸 [즉, CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], *n*-헥실 및 기타 등을 포함한다.

[0092] 용어 “C₁-C₆ 알킬아미노”는 NH 기에 부착되는 하나의 C₁-C₆ 알킬기를 포함하는 라디칼을 의미하고, C₁-C₆ 알킬은 본원에 기술된 바와 같은 의미를 가진다. 일부 실시양태들은 “C₁-C₂ 알킬아미노”이다. 일부 실시예들은 메틸아미노, 에틸아미노, *n*-프로필아미노, 이소프로필아미노, *n*-부틸아미노, *s*-부틸아미노, 이소부틸아미노, *t*-부틸아미노, 및 기타 등을 포함한다.

[0093] 용어 “C₁-C₆ 알킬카르복사미드”는 아마이드기의 탄소 또는 질소에 부착되는 단일 C₁-C₆ 알킬기를 의미하고, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 본원에서 정의된 것과 동일하다. C₁-C₆ 알킬카르복사미도기는 다음으로 나타낸다:



[0094]

[0095] 실시예들은, *N*-메틸카르복사미드, *N*-에틸카르복사미드, *N*-*n*-프로필카르복사미드, *N*-이소프로필카르복사미드, *N*-*n*-부틸카르복사미드, *N*-*s*-부틸카르복사미드, *N*-이소부틸카르복사미드, *N*-*t*-부틸카르복사미드, 및 기타 등을 포함한다.

[0096] 용어 “시아노”는 -CN 기를 의도한다.

[0097] 용어 “C₃-C₇ 시클로알킬”은 3 내지 7개의 탄소들을 함유하는 포화 고리 라디칼을 의미한다. 일부 실시양태들은 3 내지 6개의 탄소들을 함유한다. 일부 실시양태들은 3 내지 5개의 탄소들을 함유한다. 일부 실시양태들은 5 내지 7개의 탄소들을 함유한다. 일부 실시양태들은 3 내지 4개의 탄소들을 함유한다. 실시예들은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 기타 등을 포함한다.

[0098] 용어 “C₂-C₆ 디알킬아미노”란 두 개의 알킬기로 치환되는 아미노기를 포함한 라디칼을 의미하고, 두 알킬기들이 두 알킬기들 사이 총 6 개의 탄소원자들을 넘지 않는 한 알킬기들은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시양태들은 C₂-C₄ 디알킬아미노이다. 일부 실시예들은 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노, 메틸부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸이소프로필아미노, 에틸프로필아미노, 에틸이소프로필아미노, 디프로필아미노, 프로필이소프로필아미노, 및 기타 등을 포함한다.

[0099] 용어 “C₁-C₆ 할로알킬아미노”는 NH기에 부착되는 하나의 C₁-C₆ 할로알킬기를 포함하는 라디칼을 의미하고, 여기에 C₁-C₆ 할로알킬은 본원에 기술된 바와 같은 의미를 가진다. 일부 실시양태들은 “C₁-C₂ 할로알킬아미노”이다. 일부 실시예들은 2-플루오로에틸아미노, 2,2,2-트리플루오로에틸아미노, (1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노, 3,3,3-트리플루오로프로필아미노, 2,2,2-트리플루오로프로필아미노, 및 기타 등을 포함한다.

[0100] 용어 “C₁-C₆ 할로알킬”이란 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C₁-C₆ 알킬기를 포함하는 라디칼을 의미하고, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 본원에서 정의된 것과 동일하다. C₁-C₆ 할로알킬은 완전히 치환될 수 있고 이 경우 화학식 C_nL_{2n+1}로 나타내되, L은 할로젠이고 “n”은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 하나를 초과하는 할로젠이 존재할 때 이들은 동일하거나 상이할 수 있고 다음에서 선택된다: 불소, 염소, 브롬, 및 요오드. 일부 실시양태들에서, 할로알킬은 1 내지 5개의 탄소를 함유한다 (즉, C₁-C₅ 할로알킬). 일부 실시양태들에서, 할로알킬은 1 내지 4개의 탄소를 함유한다 (즉, C₁-C₄ 할로알킬). 일부 실시양태들에서, 할로알킬은 1 내지 3개의 탄소를 함유한다 (즉, C₁-C₃ 할로알킬). 일부 실시양태들에서, 할로알킬은 1 또는 2개의 탄소를 함유한다. 할로알킬기의 예시로는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 1-플루오로에틸,

2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 4,4,4-트리플루오로부틸, 및 기타 등을 포함한다.

[0101] 용어 “C₃-C₇ 할로시클로알킬”은 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬기를 포함하는 라디칼을 의미하고, 여기서 C₃-C₇ 시클로알킬은 본원에서 정의된 것과 동일하다. 할로시클로알킬기의 예시로는 2,2-디플루오로시클로프로필, 1-플루오로시클로프로필, 4,4-디플루오로시클로헥실, 및 기타 등을 포함한다.

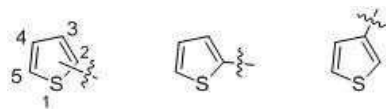
[0102] 용어 “할로겐”이란 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도 기를 의미한다. 일부 실시양태들에서, 할로겐은 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다. 일부 실시양태들에서, 할로겐은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태들에서, 할로겐은 플루오로이다.

[0103] 용어 “헤테로아릴”이란 5 내지 14개의 고리 원자들을 함유하고, 단일 고리, 두개의 융합 고리들, 단일 결합에 의해 연결되는 두 개의 고리들, 또는 3개의 융합 고리들을 가지는 고리계를 의미하고, 여기서 적어도 하나의 고리 원자는 헤테로원자, 예컨대, O, S, 및 N이고, 여기서 N은 선택적으로 H, C₁-C₄ 아실, 또는 C₁-C₄ 알킬로 치환되고 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 헤테로아릴기가 옥소기로 치환될 때, 옥소기는 임의의 가용 고리 원자에 있을 수 있고, 예를들면, 고리 탄소에서 카르보닐기를 형성하고, 고리 질소에서 N-옥시드를 형성하고, 고리 황에서 술폭시드 (즉, -S(=O)-) 또는 술폰 (즉, -S(=O)₂-)을 형성한다. 일부 실시양태들은 5 내지 6개의 고리 원자들 예를들면 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 및 기타 등을 함유한다. 일부 실시양태들은 8 내지 14 고리 원자들 예를들면 퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 트리아지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 푸리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 1*H*-벤즈이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸란, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 4*H*-벤조[1,3]디옥시닐, 3,4-디히드로-1*H*-이소퀴놀리닐, 1,4,6,7-테트라히드로-이미다조[4,5-*c*]피리디닐, 7,8-디히드로-5*H*-[1,6]나프티리디닐, 5,6-디히드로-8*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피라지닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 피라졸로[1,5-*a*]피리미디닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 및 기타 등을 함유한다. “헤테로아릴”이 단일 결합에 의해 연결되는 두 개의 고리들을 함유하는 고리계일 때 두 고리들은 임의의 가용 고리 탄소 또는 가용 질소 원자에서 연결될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 일부 실시양태들은 3-(1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 5-페닐티오펜-2-일, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 5-(페닐)피리딘-3-일, 5-(1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 4-(피리딘-2-일)페닐, (다음 화학 구조에 상당) 및 기타 등을 포함한다.



[0107] 일부 실시양태들에서, “헤테로아릴”은 다음 군에서 선택된다: (1*H*-피라졸릴)페닐, (1*H*-피라졸릴)피리디닐, (피리디닐)페닐, (피리미디닐)페닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라지닐, 1,2-디히드로퀴놀리닐, 1,4-디히드로퀴놀리닐, 1*H*-벤조[*d*]이미다졸릴, 1*H*-인다졸릴, 1*H*-인돌릴, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피라졸릴, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사지닐, 3,4-디히드로-2*H*-피라노[2,3-*b*]피리디닐, 3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사지닐, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, (페닐)피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조푸라닐, 크로마닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 페닐티오펜, 피리디닐, 피롤로[1,2-*a*]피리미디닐, 퀴놀리닐, 및 티아졸릴. 일부 실시양태들에서, “헤테로아릴”은 다음 군에서 선택된다: 1,2,3,4-테트라

히드로피리도[3,2-*b*]피라진-7-일, 1,2-디히드로퀴놀린-6-일, 1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일, 1*H*-인다졸-5-일, 1*H*-인돌-2-일, 1*H*-인돌-3-일, 1*H*-인돌-5-일, 1*H*-인돌-6-일, 1*H*-피라졸-4-일, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-일, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일, 2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-6-일, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일, 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 3-(1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-6-일, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-7-일, 3,4-디히드로-2*H*-피라노[2,3-*b*]피리딘-6-일, 3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-7-일, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 5-(1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(페닐)피리딘-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일, 5-페닐티오펜-2-일, 6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸-4-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-5-일, 크로만-6-일, 크로만-7-일, 이소퀴놀린-5-일, 이소사졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피롤로[1,2-*a*]피리미딘-3-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-7-일, 및 티아졸-4-일이다. 헤테로아릴기를 언급할 때, 용어 티오펜, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 및 기타 등은 각각 다음 헤테로아릴기를 의미하는 것으로 이해하여야 한다:



[0108]

[0109]

용어 “헤테로시클일”은 3 내지 8개의 고리 원자들을 함유하는 비-방향족 고리 라디칼을 칭하되, 하나, 둘, 또는 세 고리 원자들은, 예를들면: O, S, 및 N에서 선택되는 헤테로원자이고, 여기서 N은 선택적으로 H, C₁-C₄ 아실, 또는 C₁-C₄ 알킬로 치환된다. 일부 실시양태들에서, “헤테로시클일”은 3 내지 8개의 고리 원자들을 함유하는 비-방향족 고리 라디칼을 칭하되, 하나 또는 두 고리 원자들은, 예를들면: O, S, 및 NH에서 선택되는 헤테로원자이다. 헤테로시클일기의 예시로는 아지리디닐, 아제티디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, [1,4]옥사제파닐, 아제파닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 및 기타 등을 포함한다.

[0110]

용어 “히드록실”은 -OH 기를 의미한다.

[0111]

용어 “C₁-C₆ 알킬렌히드록실”은 C₁-C₆ 알킬렌 라디칼에 연결되는 히드록실기로 이루어진 라디칼을 칭하고, 여기서 히드록실 및 C₁-C₆ 알킬렌은 본원에 기술된 바와 같은 정의를 가진다. 실시예들은 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시에틸, 및 기타 등을 포함한다.

[0112]

용어 “옥소”는 디라디칼 =O을 언급한다.

[0113]

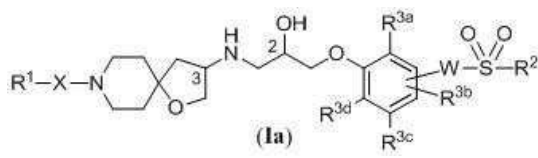
용어 “술파모일”은 -S(=O)₂NH₂ 기를 칭한다.

[0114]

본 발명의 화합물

[0115]

본 발명의 일 측면은, 무엇보다도, 화학식 (Ia)의 화합물로부터 선택되는 소정의 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일-아미노프로판일-에테르 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물을 포괄한다:



[0116]

[0117]

식 중: R¹ (및 R¹과 모두 관련된 Y 및 Z), X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, 및 R^{3d} 모두는 앞서 그리고 이후에 본원에 기술된 바와 같은 정의를 가진다. 명확성을 위해, 별도의 실시양태의 문맥으로 기재된 본 발명의 특정한 특징은 또한 단일 실시양태로 조합되어 제공될 수 있는 것으로 이해한다. 역으로, 간결성을 위해, 단일 실시양태의 문맥으로 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 본원에 기재된 일반적인 화학식, 예를들면 화학식 (Ia), (Ia¹), (Ia²), (Ia³), (Ia⁴), (Ib), (Ic), (Ie), (Ig),

(Ii), 및 도면에 개시된 화학식 내에 함유된 가변기 (예를 들면, R^1 , X, W, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} ; 및 R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , 및 R^{5d})로 표현된 화학적 기와 관련된 실시양태의 모든 조합은, 각각의 모든 조합이 안정한 화합물 (즉, 단리되고, 특징분석되고, 생물학적 활성을 위해 시험될 수 있는 화합물)을 생성하는 화합물을 포함하는 정도로, 이러한 조합이 개별적으로 상술되어 인용된 것처럼 본 발명에 구체적으로 포함된다. 또한, 이러한 가변기를 기재하는 실시양태에서 열거된 화학적 기의 모든 하위 조합 뿐만 아니라, 본원에 기재된 용도 및 의학적 징후의 모든 하위 조합 또한, 화학적 기의 각각의 모든 하위 조합 및 용도 및 의학적 징후의 하위 조합이 본원에 개별적으로 상술되어 인용된 것처럼 본 발명에 구체적으로 포함된다.

[0118] 본원에 사용된 "치환된"은, 화학적 기의 하나 이상의 수소 원자가 비-수소 치환체 또는 기로 교체된 것을 나타내고, 비-수소 치환체 또는 기는 1가 또는 2가일 수 있다. 상기 치환체 또는 기가 2가인 경우, 이는 상기 기가 또다른 치환체 또는 기로 더 치환된 것으로 이해한다. 본원에서 화학적 기가 "치환된" 경우, 이는 최대 원자가까지의 치환체를 가질 수 있으며, 예를 들면 메틸기는 1, 2, 또는 3개의 치환체로 치환될 수 있고, 메틸렌기는 1 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있고, 페닐기는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있고, 나프틸기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개의 치환체 등으로 치환될 수 있다. 마찬가지로, "하나 이상의 치환체로 치환된"은 1개의 치환체 내지는 기에 물리적으로 허용되는 총 개수의 치환체로의 상기 기의 치환을 나타낸다. 추가로, 기가 1개 초과인 기로 치환된 경우, 이들은 동일할 수 있거나 상이할 수 있다.

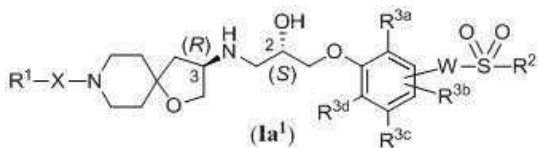
[0119] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성질체 형태, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체 등을 포함할 수 있다. 호변이성질체 형태는 적절한 치환에 의해 평형으로 있거나, 또는 한 형태로 입체적으로 고정되어 있을 수 있다. 다양한 호변이성질체 형태가 본 발명의 화합물의 범위에 있음을 이해한다. 일 실시예는 본원에 개시된 기로서 4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일을 함유하는 화합물, 예컨대 화합물 326에 관한 것이다. 화합물에서 하나의 호변이성질체가 예컨대 표 A에서 도시되지만, 화합물은 모든 이러한 호변이성질체들을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다; 4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일의 두 대표적인 호변이성질체들:



[0120]

[0121] 화학식 (Ia) 및 그와 관련된 화학식의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 따라서 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있음을 이해하고 잘 알 것이다. 본 발명이 이러한 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만 라세미체까지 확장되어 이들을 포함하는 것으로 이해한다.

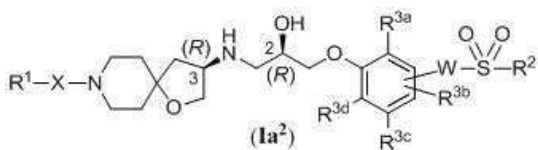
[0122] 일부 실시양태들에서, 본 화합물은 화학식 (Ia¹)에 도시되는 다음 특정 입체화학을 가질 수 있다:



[0123]

[0124] 식 중: R^1 , X, W, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 앞서 그리고 이후에 본원에 기술된 바와 같은 정의를 가지고, 여기서 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3)으로 지시된 탄소는 (R) 입체화학을 가지고 히드록실기에 연결되는 프로필기의 C(2)로 지시된 탄소는 (S) 입체화학을 가진다.

[0125] 일부 실시양태들에서, 본 화합물은 화학식 (Ia²)에 도시되는 다음 특정 입체화학을 가질 수 있다:

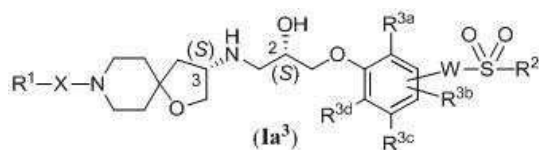


[0126]

[0127] 식 중: R^1 , X, W, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 앞서 그리고 이후에 본원에 기술된 바와 같은 정의를 가지고, 여기서 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3)으로 지시된 탄소는 (R) 입체화학을 가지고 히드록실

기에 연결되는 프로필기의 C(2)로 지시된 탄소는 (R) 입체화학을 가진다.

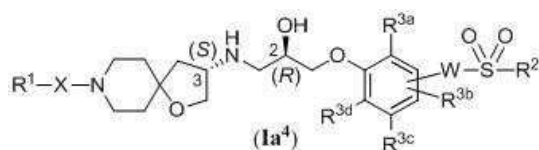
[0128] 일부 실시양태들에서, 본 화합물은 화학식 (Ia³)에 도시되는 다음 특정 입체화학을 가질 수 있다:



[0129]

[0130] 식 중: R¹, X, W, R², R^{3ᵃ}, R^{3ᵇ}, R^{3ᶜ}, 및 R^{3ᵈ}는 앞서 그리고 이후에 본원에 기술된 바와 같은 정의를 가지고, 여기서 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3)으로 지시된 탄소는 (S) 입체화학을 가지고 히드록실기에 연결되는 프로필기의 C(2)로 지시된 탄소는 (S) 입체화학을 가진다.

[0131] 일부 실시양태들에서, 본 화합물은 화학식 (Ia⁴)에 도시되는 다음 특정 입체화학을 가질 수 있다:



[0132]

[0133] 식 중: R¹, X, W, R², R^{3ᵃ}, R^{3ᵇ}, R^{3ᶜ}, 및 R^{3ᵈ}는 앞서 그리고 이후에 본원에 기술된 바와 같은 정의를 가지고, 여기서 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3)으로 지시된 탄소는 (S) 입체화학을 가지고 히드록실기에 연결되는 프로필기의 C(2)로 지시된 탄소는 (R) 입체화학을 가진다.

[0134] 입체화학이 구체적으로 기재되지 않은 본원에 기재된 임의의 화학식은, 상기 화학식 (Ia)에 대하여 각자의 입체화학을 보이는 화학식 (Ia¹), (Ia²), (Ia³), 및 (Ia⁴)와 유사한 방식으로, C(3) 및 C(2) 각각에 대하여 (R) 및 (S), (R) 및 (R), (S) 및 (S), 또는 (S) 및 (R)로서 입체화학을 보이도록 구체적으로 기술될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 유사하게, 입체화학이 구체적으로 기재되지 않은 본원에 기재된 임의의 화학식은 달리, 각자 (R) 및 (S), (R) 및 (R), (S) 및 (S), 및 (S) 및 (R)와 같은 입체화학을 특정하도록, 상기 화학식 (Ia¹), (Ia²), (Ia³), 및 (Ia⁴)에 대하여 기술된 방식으로 특정될 수 있다.

[0135] 따라서, 일부 실시양태들에서, 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3) 탄소에 대한 입체화학은 (R)이고 히드록실기에 연결되는 프로필기의 C(2) 탄소에 대한 입체화학은 (S)이다. 일부 실시양태들에서, 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3) 탄소에 대한 입체화학은 (R)이고 히드록실기에 연결되는 프로필기의 C(2) 탄소에 대한 입체화학은 (R)이다. 일부 실시양태들에서, 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3) 탄소에 대한 입체화학은 (S)이고 히드록실기에 연결되는 프로필기의 C(2) 탄소에 대한 입체화학은 (S)이다. 일부 실시양태들에서, 질소에 연결되는 옥사-아자스피로[4.5]데칸일기의 C(3) 탄소에 대한 입체화학은 (S)이고 히드록실기에 연결되는 프로필기의 C(2) 탄소에 대한 입체화학은 (R)이다.

[0136] 본 개시 전반에서 사용되는 화학식 (Ia) 및 화학식들의 화합물은, 달리 구체적으로 언급되거나 도시되지 않는 한, 모든 개별 거울상이성질체 및 이들 혼합물을 나타낸다는 것을 이해하여야 한다.

[0137] X 기

[0138] 일부 실시양태들에서, X는 -SO₂-, -C(=O)-, 또는 -CH₂C(=O)-이다.

[0139] 일부 실시양태들에서, X는 -SO₂-이다.

[0140] 일부 실시양태들에서, X는 -C(=O)-이다.

[0141] 일부 실시양태들에서, X는 -CH₂C(=O)-이다.

[0142] 고리 W

[0143] 일부 실시양태들에서, W는 부재 (absent) 또는 C₁-C₃ 알킬렌이다.

- [0144] 일부 실시양태들에서, W는 부재이다.
- [0145] 일부 실시양태들에서, W는 C₁-C₃ 알킬렌이다.
- [0146] 일부 실시양태들에서, W는 -CH₂-이다.
- [0147] Y 및 Z 기들
- [0148] Y 및 Z 기들은 R¹에 있는 소정의 치환체와 관련된 것이고 치환체는 C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₇ 시클로알킬기로부터 선택되고 각각은 선택적으로 Y 기 또는 Y 및 Z 기들 모두를 함유하는 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 더욱 치환된다: -Y-C₃-C₇-시클로알킬 및 -Y-C₁-C₆-알킬렌-Z.
- [0149] 일부 실시양태들에서, Y는 독립적으로: -O-, -NH-, 및 -N-(C₁-C₄ 알킬)-로부터 선택된다.
- [0150] 일부 실시양태들에서, Z는 독립적으로: 히드록실, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, 및 C₂-C₆ 디알킬아미노로부터 선택된다.
- [0151] 하나를 초과하는 -Y-C₃-C₇-시클로알킬 및/또는 -Y-C₁-C₆-알킬렌-Z 기가 존재할 때 Y 및 Z는 동일하거나 상이할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.
- [0152] 일부 실시양태들에서, Y는 -O-이다.
- [0153] 일부 실시양태들에서, Y는 -NH-이다.
- [0154] 일부 실시양태들에서, Y는 -N-(C₁-C₄ 알킬)-이다.
- [0155] 일부 실시양태들에서, Z는 독립적으로: C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 및 C₁-C₆ 알킬아미노로부터 선택된다.
- [0156] 일부 실시양태들에서, Z는 히드록실이다.
- [0157] 일부 실시양태들에서, Z는 C₁-C₆ 알콕시이다.
- [0158] 일부 실시양태들에서, Z는 아미노이다.
- [0159] 일부 실시양태들에서, Z는 C₁-C₆ 알킬아미노이다.
- [0160] 일부 실시양태들에서, Z는 C₂-C₆ 디알킬아미노이다.
- [0161] R¹ 기 (아릴 및 헤테로아릴)
- [0162] 일부 실시양태들에서, R¹ 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 선택적으로: C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 아미노, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 옥소, 및 술파모일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₇ 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬 카르복사미드, -Y-C₃-C₇-시클로알킬, -Y-C₁-C₆-알킬렌-Z, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 할로알킬아미노, 및 헤테로시클일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.
- [0163] 일부 실시양태들에서, R¹ 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 선택적으로: C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 아미노, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 옥소, 및 술파모일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₇ 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬 카르복사미드, -NH-C₃-C₇-시클로알킬, -NH-C₁-C₆-알킬렌-NH₂, -NH-C₁-C₆-알킬렌-O-C₁-C₆-알킬, -NH-C₁-C₆-알킬렌-NH-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 할로알킬아미노, 및 헤테로시클일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.
- [0164] 일부 실시양태들에서, R¹ 은: (1*H*-피라졸릴)페닐, (1*H*-피라졸릴)피리디닐, (피리디닐)페닐, (피리미디닐)페닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라지닐, 1,2-디히드로퀴놀리닐, 1,4-디히드로퀴놀리닐, 1*H*-벤조[d]이미다

졸릴, 1*H*-인다졸릴, 1*H*-인돌릴, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피라졸릴, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사지닐, 3,4-디히드로-2*H*-피라노[2,3-*b*]피리디닐, 3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사지닐, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, (페닐)피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈레닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조푸라닐, 비페닐, 크로마닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 나프탈레닐, 페닐, 페닐티오페닐, 피리디닐, 피롤로[1,2-*a*]피리미디닐, 퀴놀리닐, 및 티아졸릴로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2-메틸프로판-2-일, 아미노, 브로모, 클로로, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 플루오로, 히드록시, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 옥소, 프로판-2-일, 프로판-1-일, 술파모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 에틸, 메틸, 및 프로판-2-일은 각각 선택적으로: 2,2,2-트리플루오로에틸아미노, 2-아미노에틸아미노, 2-메톡시에틸아미노, 3-아미노프로필아미노, 아세트아미도, 아미노, 아제티딘-1-일, 부틸아미노, 시클로부틸아미노, 에틸아미노, 이소부틸아미노, 이소프로필아미노, 메톡시, 메틸아미노, 모르폴리노, 프로필아미노, *tert*-부틸아미노, 및 *tert*-펜틸아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0165]

일부 실시양태들에서, R¹ 은: (1*H*-피라졸릴)페닐, (1*H*-피라졸릴)피리디닐, (피리디닐)페닐, (피리미디닐)페닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라지닐, 1,2-디히드로퀴놀리닐, 1,4-디히드로퀴놀리닐, 1*H*-벤조[*d*]이미다졸릴, 1*H*-인다졸릴, 1*H*-인돌릴, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피라졸릴, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사지닐, 3,4-디히드로-2*H*-피라노[2,3-*b*]피리디닐, 3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사지닐, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, (페닐)피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈레닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조푸라닐, 비페닐, 크로마닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 나프탈레닐, 페닐, 페닐티오페닐, 피리디닐, 피롤로[1,2-*a*]피리미디닐, 퀴놀리닐, 및 티아졸릴로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: (2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸, (2-아미노에틸아미노)메틸, (2-메톡시에틸아미노)메틸, (3-아미노프로필아미노)메틸, (부틸아미노)메틸, (시클로부틸아미노)메틸, (에틸아미노)메틸, (이소부틸아미노)메틸, (이소프로필아미노)메틸, (메틸아미노)메틸, (프로필아미노)메틸, (*tert*-부틸아미노)메틸, (*tert*-펜틸아미노)메틸, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 1-아미노시클로프로필, 2-아세트아미도에틸, 2-아미노에틸, 2-아미노프로판-2-일, 2-메톡시에틸, 아미노, 아미노메틸, 아제티딘-1-일메틸, 브로모, 클로로, 시아노, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 플루오로, 히드록시, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 모르폴리노메틸, 옥소, 프로판-1-일, 술파모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0166]

일부 실시양태들에서, R¹ 은: 1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라진-7-일, 1,2-디히드로퀴놀린-6-일, 1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일, 1*H*-인다졸-5-일, 1*H*-인돌-2-일, 1*H*-인돌-3-일, 1*H*-인돌-5-일, 1*H*-인돌-6-일, 1*H*-피라졸-4-일, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-일, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일, 2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-6-일, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일, 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 3-(1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-6-일, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-7-일, 3,4-디히드로-2*H*-피라노[2,3-*b*]피리딘-6-일, 3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-7-일, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 5-(1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(페닐)피리딘-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일, 5-페닐티오펜-2-일, 6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸-4-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-5-일, 비페닐-3-일, 비페닐-4-일, 크로만-6-일, 크로만-7-일, 이소퀴놀린-5-일, 이속사졸-4-일, 나프탈렌-2-일, 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피롤로[1,2-*a*]피리미딘-3-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-7-일, 및 티아졸-4-일로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: (2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸, (2-아미노에틸아미노)메틸, (2-메톡시에틸아미노)메틸, (3-아미노프로필아미노)메틸, (부틸아미노)메틸, (시클로부틸아미노)메틸, (에틸아미노)메틸, (이소부틸아미노)메틸, (이소프로필아미노)메틸, (메틸아미노)메틸, (프로필아미노)메틸, (*tert*-부틸아미노)메틸, (*tert*-펜틸아미노)메틸, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 1-아미노시클로프로필,

2-아세트아미도에틸, 2-아미노에틸, 2-아미노프로판-2-일, 2-메톡시에틸, 아미노, 아미노메틸, 아제티딘-1-일메틸, 브로모, 클로로, 시아노, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 플루오로, 히드록시, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 모르폴리노메틸, 옥소, 프로판-1-일, 술폰모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0167]

일부 실시양태들에서, R^1 은: (R)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, (S)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1,3,3-트리메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-6-일, 1,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라진-7-일, 1,6-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1,8-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1-에톡시나프탈렌-2-일, 1-에틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-에틸-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-6-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-7-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1H-벤조[d]이미다졸-5-일, 1H-인다졸-5-일, 1H-인돌-2-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일, 1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 1-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-7-일, 2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일, 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 2-아미노티아졸-4-일, 2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일, 2-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일, 3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐, 3-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐, 3-(6-아미노피리딘-3-일)페닐, 3-(6-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-6-일, 3,5-디메틸이속사졸-4-일, 3-브로모-2-메틸페닐, 3-브로모-4-메톡시페닐, 3-브로모페닐, 3-클로로페닐, 3-시아노페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일, 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일, 4'-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((2-아미노에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((2-메톡시에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((3-아미노프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((시클로부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((이소부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((메틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((tert-부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((tert-펜틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-2-메틸비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-6-플루오로비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)비페닐-3-일, 4'-(2-아세트아미도에틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(2-아세트아미도에틸)비페닐-3-일, 4'-(2-아미노에틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(2-아미노에틸)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(2-아미노에틸)비페닐-3-일, 4'-(2-아미노프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-2-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-2-메틸비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-3'-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-에톡시-3'-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-이소프로폭시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-5-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)비페닐-4-일, 4'-(아제티딘-1-일메틸)비페닐-3-일, 4'-(모르폴리노메틸)비페닐-3-일, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 4'-(술폰모일)비페닐-3-일, 4-브로모-3-메틸페닐, 4-에톡시-4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4-히드록시-6-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시-7-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시-8-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시퀴놀린-3-일, 4-메톡시퀴놀린-3-일, 4-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일, 4'-메틸비페닐-3-일, 4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(4-(아미노메틸)페닐)피리딘-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일, 5-브로모-6-클로로피리딘-3-일, 5-브로모피리딘-3-일, 5-클로로나프탈렌-2-일, 5-옥소-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-3-

일, 5-페닐티오펜-2-일, 6-클로로나프탈렌-2-일, 6-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 7-클로로벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일, 7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-5-일, 크로만-6-일, 크로만-7-일, 이소퀴놀린-5-일, m-톨릴, 나프탈렌-2-일, 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피콜로[1,2-a]피리미딘-3-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일, 및 퀴놀린-7-일로부터 선택된다.

- [0168] 일부 실시양태들에서, R^1 은 (R)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일이다.
- [0169] 일부 실시양태들에서, R^1 은 (S)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일이다.
- [0170] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일이다.
- [0171] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1,3,3-트리메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-6-일이다.
- [0172] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라진-7-일이다.
- [0173] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1,6-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일이다.
- [0174] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1,8-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일이다.
- [0175] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-에톡시나프탈렌-2-일이다.
- [0176] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-에틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일이다.
- [0177] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일이다.
- [0178] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일이다.
- [0179] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-에틸-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일이다.
- [0180] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-에틸-6-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일이다.
- [0181] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-에틸-7-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일이다.
- [0182] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일이다.
- [0183] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일이다.
- [0184] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-에틸-8-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일이다.
- [0185] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1H-벤조[d]이미다졸-5-일이다.
- [0186] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1H-인다졸-5-일이다.
- [0187] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1H-인돌-2-일이다.
- [0188] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1H-인돌-3-일이다.
- [0189] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1H-인돌-5-일이다.
- [0190] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1H-인돌-6-일이다.
- [0191] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일이다.
- [0192] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일이다.
- [0193] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1H-피콜로[3,2-b]피리딘-6-일이다.

- [0194] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일이다.
- [0195] 일부 실시양태들에서, R^1 은 1-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일이다.
- [0196] 일부 실시양태들에서, R^1 은 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일이다.
- [0197] 일부 실시양태들에서, R^1 은 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일이다.
- [0198] 일부 실시양태들에서, R^1 은 2,3-디히드로벤조푸란-5-일이다.
- [0199] 일부 실시양태들에서, R^1 은 2-아미노티아졸-4-일이다.
- [0200] 일부 실시양태들에서, R^1 은 2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일이다.
- [0201] 일부 실시양태들에서, R^1 은 2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일이다.
- [0202] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)페닐이다.
- [0203] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐이다.
- [0204] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(1*H*-피라졸-4-일)페닐이다.
- [0205] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐이다.
- [0206] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(1-프로필-1*H*-피라졸-4-일)페닐이다.
- [0207] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐이다.
- [0208] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐이다.
- [0209] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐이다.
- [0210] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐이다.
- [0211] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐이다.
- [0212] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(6-아미노피리딘-3-일)페닐이다.
- [0213] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(6-플루오로피리딘-2-일)페닐이다.
- [0214] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐이다.
- [0215] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(피리딘-2-일)페닐이다.
- [0216] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(피리딘-3-일)페닐이다.
- [0217] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(피리딘-4-일)페닐이다.
- [0218] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(피리미딘-5-일)페닐이다.
- [0219] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.
- [0220] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3,4-디히드로-2*H*-피라노[2,3-*b*]피리딘-6-일이다.
- [0221] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3,5-디메틸이속사졸-4-일이다.

- [0222] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-브로모-2-메틸페닐이다.
- [0223] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-브로모-4-메톡시페닐이다.
- [0224] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-브로모페닐이다.
- [0225] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-클로로페닐이다.
- [0226] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-시아노페닐이다.
- [0227] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-플루오로페닐이다.
- [0228] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-메톡시페닐이다.
- [0229] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일이다.
- [0230] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일이다.
- [0231] 일부 실시양태들에서, R^1 은 3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-6-일이다.
- [0232] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0233] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((2-아미노에틸아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0234] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((2-메톡시에틸아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0235] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((3-아미노프로필아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0236] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((부틸아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0237] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((시클로부틸아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0238] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((에틸아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0239] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((이소부틸아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0240] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0241] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((메틸아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0242] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((프로필아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0243] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((*tert*-부틸아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0244] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-((*tert*-펜틸아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0245] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일이다.
- [0246] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)비페닐-3-일이다.
- [0247] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(1-아미노시클로프로필)-2-메틸비페닐-3-일이다.
- [0248] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(1-아미노시클로프로필)-4-에톡시비페닐-3-일이다.
- [0249] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(1-아미노시클로프로필)-6-플루오로비페닐-3-일이다.

- [0250] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일이다.
- [0251] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(1-아미노시클로프로필)비페닐-3-일이다.
- [0252] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(2-아세트아미도에틸)-4-에톡시-비페닐-3-일이다.
- [0253] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(2-아세트아미도에틸)-비페닐-3-일이다.
- [0254] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(2-아미노에틸)-4-에톡시비페닐-3-일이다.
- [0255] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(2-아미노에틸)-6-메톡시비페닐-3-일이다.
- [0256] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(2-아미노에틸)비페닐-3-일이다.
- [0257] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(2-아미노프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일이다.
- [0258] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)-2-메톡시비페닐-3-일이다.
- [0259] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)-2-메틸비페닐-3-일이다.
- [0260] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)-3'-플루오로비페닐-3-일이다.
- [0261] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)-4-에톡시-3'-플루오로비페닐-3-일이다.
- [0262] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일이다.
- [0263] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)-4-플루오로비페닐-3-일이다.
- [0264] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)-4-이소프로폭시비페닐-3-일이다.
- [0265] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)-5-메톡시비페닐-3-일이다.
- [0266] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)-6-에톡시비페닐-3-일이다.
- [0267] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)-6-플루오로비페닐-3-일이다.
- [0268] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일이다.
- [0269] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)비페닐-3-일이다.
- [0270] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아미노메틸)비페닐-4-일이다.
- [0271] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(아제티딘-1-일메틸)비페닐-3-일이다.
- [0272] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(모르폴리노메틸)비페닐-3-일이다.
- [0273] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-(피리딘-2-일)페닐이다.
- [0274] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-(피리딘-3-일)페닐이다.
- [0275] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-(피리딘-4-일)페닐이다.
- [0276] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-(술폰모일)비페닐-3-일이다.
- [0277] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-브로모-3-메틸페닐이다.

- [0278] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-에톡시-4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일이다.
- [0279] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-히드록시-6-메틸퀴놀린-3-일이다.
- [0280] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-히드록시-7-메틸퀴놀린-3-일이다.
- [0281] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-히드록시-8-메틸퀴놀린-3-일이다.
- [0282] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-히드록시퀴놀린-3-일이다.
- [0283] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-메톡시퀴놀린-3-일이다.
- [0284] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일이다.
- [0285] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-메틸-3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-6-일이다.
- [0286] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-메틸-3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-7-일이다.
- [0287] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-메틸-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-7-일이다.
- [0288] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4'-메틸비페닐-3-일이다.
- [0289] 일부 실시양태들에서, R^1 은 4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일이다.
- [0290] 일부 실시양태들에서, R^1 은 5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일이다.
- [0291] 일부 실시양태들에서, R^1 은 5-(4-(아미노메틸)페닐)피리딘-3-일이다.
- [0292] 일부 실시양태들에서, R^1 은 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일이다.
- [0293] 일부 실시양태들에서, R^1 은 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일이다.
- [0294] 일부 실시양태들에서, R^1 은 5-브로모-6-클로로피리딘-3-일이다.
- [0295] 일부 실시양태들에서, R^1 은 5-브로모피리딘-3-일이다.
- [0296] 일부 실시양태들에서, R^1 은 5-클로로나프탈렌-2-일이다.
- [0297] 일부 실시양태들에서, R^1 은 5-옥소-6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일이다.
- [0298] 일부 실시양태들에서, R^1 은 5-페닐티오펜-2-일이다.
- [0299] 일부 실시양태들에서, R^1 은 6-클로로나프탈렌-2-일이다.
- [0300] 일부 실시양태들에서, R^1 은 6-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일이다.
- [0301] 일부 실시양태들에서, R^1 은 7-클로로벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸-4-일이다.
- [0302] 일부 실시양태들에서, R^1 은 7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일이다.
- [0303] 일부 실시양태들에서, R^1 은 8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일이다.
- [0304] 일부 실시양태들에서, R^1 은 벤조푸란-2-일이다.
- [0305] 일부 실시양태들에서, R^1 은 벤조푸란-5-일이다.

- [0306] 일부 실시양태들에서, R^1 은 크로만-6-일이다.
- [0307] 일부 실시양태들에서, R^1 은 크로만-7-일이다.
- [0308] 일부 실시양태들에서, R^1 은 이소퀴놀린-5-일이다.
- [0309] 일부 실시양태들에서, R^1 은 m-톨릴이다.
- [0310] 일부 실시양태들에서, R^1 은 나프탈렌-2-일이다.
- [0311] 일부 실시양태들에서, R^1 은 페닐이다.
- [0312] 일부 실시양태들에서, R^1 은 피리딘-2-일이다.
- [0313] 일부 실시양태들에서, R^1 은 피리딘-3-일이다.
- [0314] 일부 실시양태들에서, R^1 은 피롤로[1,2-a]피리미딘-3-일이다.
- [0315] 일부 실시양태들에서, R^1 은 퀴놀린-3-일이다.
- [0316] 일부 실시양태들에서, R^1 은 퀴놀린-6-일이다.
- [0317] 일부 실시양태들에서, R^1 은 퀴놀린-7-일이다.
- [0318] R^1 기 (아틸)
- [0319] 일부 실시양태들에서, R^1 은 아틸이고, 각각은 선택적으로: C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아미노, 시아노, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 옥소, 및 술파모일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬카르복사미드, $-Y-C_3-C_7$ -시클로알킬, $-Y-C_1-C_6$ -알킬렌-Z, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 할로알킬아미노, 및 헤테로시클일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.
- [0320] 일부 실시양태들에서, R^1 은 아틸이되 선택적으로: C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 시아노, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠, 및 술파모일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C_1-C_6 알킬카르복사미드, $-NH-C_3-C_7$ -시클로알킬, $-NH-C_1-C_6$ -알킬렌- NH_2 , $-NH-C_1-C_6$ -알킬렌-O- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 할로알킬아미노, 및 헤테로시클일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.
- [0321] 일부 실시양태들에서, R^1 은: 5,6,7,8-테트라히드로나프탈레닐, 비페닐, 나프탈레닐, 및 페닐로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2-메틸프로판-2-일, 브로모, 클로로, 시아노, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 플루오로, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 프로판-2-일, 술파모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 에틸, 메틸, 및 프로판-2-일은 각각 선택적으로: 2,2,2-트리플루오로에틸아미노, 2-아미노에틸아미노, 2-메톡시에틸아미노, 3-아미노프로필아미노, 아세트아미도, 아미노, 아제티딘-1-일, 부틸아미노, 시클로부틸아미노, 에틸아미노, 이소부틸아미노, 이소프로필아미노, 메틸아미노, 모르폴리노, 프로필아미노, *tert*-부틸아미노, 및 *tert*-펜틸아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.
- [0322] 일부 실시양태들에서, R^1 은: 5,6,7,8-테트라히드로나프탈레닐, 비페닐, 나프탈레닐, 및 페닐로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: (2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸, (2-아미노에틸아미노)메틸, (2-메톡시에틸아미노)메틸, (3-아미노프로필아미노)메틸, (부틸아미노)메틸, (시클로부틸아미노)메틸, (에틸아미노)메틸, (이소부틸아미노)메틸, (이소프로필아미노)메틸, (메틸아미노)메틸, (프로필아미노)메틸, (*tert*-부틸아미노)메틸, (*tert*-펜틸아미노)메틸, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 1-아미노시클로프로필, 2-아세트아미도에틸, 2-아미노에틸, 2-아

미노프로판-2-일, 아미노메틸, 아제티딘-1-일메틸, 브로모, 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 모르폴리노메틸, 술폰모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0323] 일부 실시양태들에서, R^1 은: 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일, 비페닐-3-일, 비페닐-4-일, 나프탈렌-2-일, 및 페닐로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: (2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸, (2-아미노에틸아미노)메틸, (2-메톡시에틸아미노)메틸, (3-아미노프로필아미노)메틸, (부틸아미노)메틸, (시클로부틸아미노)메틸, (에틸아미노)메틸, (이소부틸아미노)메틸, (이소프로필아미노)메틸, (메틸아미노)메틸, (프로필아미노)메틸, (*tert*-부틸아미노)메틸, (*tert*-펜틸아미노)메틸, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 1-아미노시클로프로필, 2-아세트아미도에틸, 2-아미노에틸, 2-아미노프로판-2-일, 아미노메틸, 아제티딘-1-일메틸, 브로모, 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 모르폴리노메틸, 술폰모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0324] 일부 실시양태들에서, R^1 은: 1-에톡시나프탈렌-2-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3-브로모-2-메틸페닐, 3-브로모-4-메톡시페닐, 3-브로모페닐, 3-클로로페닐, 3-시아노페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4'-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((2-아미노에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((2-메톡시에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((3-아미노프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((시클로부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((이소부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((메틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((*tert*-부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((*tert*-펜틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-2-메틸비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-6-플루오로비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(1-아미노시클로프로필)비페닐-3-일, 4'-(2-아세트아미도에틸)-4-에톡시-비페닐-3-일, 4'-(2-아세트아미도에틸)-비페닐-3-일, 4'-(2-아미노에틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(2-아미노에틸)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(2-아미노에틸)비페닐-3-일, 4'-(2-아미노프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-2-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-2-메틸비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-3'-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-에톡시-3'-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-이소프로폭시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-5-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)비페닐-4-일, 4'-(아제티딘-1-일메틸)비페닐-3-일, 4'-(모르폴리노메틸)비페닐-3-일, 4'-(술폰모일)비페닐-3-일, 4-브로모-3-메틸페닐, 4-에톡시-4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-메틸비페닐-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일, 5-클로로나프탈렌-2-일, 6-클로로나프탈렌-2-일, *m*-톨릴, 나프탈렌-2-일, 및 페닐로부터 선택된다.

[0325] R^1 기 (헤테로아릴)

[0326] 일부 실시양태들에서, R^1 은 헤테로아릴이고, 각각은 선택적으로: C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, 아미노, 시아노, C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 옥소, 및 술폰모일로로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C_1 - C_6 알킬 및 C_3 - C_7 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬카르복사미드, $-Y-C_3-C_7$ -시클로알킬, $-Y-C_1-C_6$ -알킬렌- Z , C_1 - C_6 알킬아미노, C_1 - C_6 할로알킬아미노, 및 헤테로시클일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0327] 일부 실시양태들에서, R^1 은 헤테로아릴이되 선택적으로: C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, 아미노, C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C_1 - C_6 알킬은 선택적으로: 아미노 및 C_1 - C_6 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0328] 일부 실시양태들에서, R^1 은: (1*H*-피라졸릴)페닐, (1*H*-피라졸릴)피리디닐, (피리디닐)페닐, (피리미디닐)페닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라지닐, 1,2-디히드로퀴놀리닐, 1,4-디히드로퀴놀리닐, 1*H*-벤조[d]이미다졸릴, 1*H*-인다졸릴, 1*H*-인돌릴, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피라졸릴, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐,

2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사지닐, 3,4-디히드로-2*H*-피라노[2,3-*b*]피리디닐, 3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사지닐, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, (페닐)피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조푸라닐, 크로마닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 페닐티오펜, 피리디닐, 피롤로[1,2-*a*]피리미디닐, 퀴놀리닐, 및 티아졸릴로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 아미노, 브로모, 클로로, 시클로프로필, 에틸, 플루오로, 히드록시, 메톡시, 메틸, 옥소, 프로판-1-일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 에틸 및 메틸은 각각 선택적으로: 아미노 및 메톡시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0329]

일부 실시양태들에서, R^1 은: (1*H*-피라졸릴)페닐, (1*H*-피라졸릴)피리디닐, (피리디닐)페닐, (피리미디닐)페닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라지닐, 1,2-디히드로퀴놀리닐, 1,4-디히드로퀴놀리닐, 1*H*-벤조[*d*]이미다졸릴, 1*H*-인다졸릴, 1*H*-인돌릴, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피라졸릴, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사지닐, 3,4-디히드로-2*H*-피라노[2,3-*b*]피리디닐, 3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사지닐, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, (페닐)피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조푸라닐, 크로마닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 페닐티오펜, 피리디닐, 피롤로[1,2-*a*]피리미디닐, 퀴놀리닐, 및 티아졸릴로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2-메톡시에틸, 아미노, 아미노메틸, 브로모, 클로로, 시클로프로필, 에틸, 플루오로, 히드록시, 메톡시, 메틸, 옥소, 프로판-1-일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0330]

일부 실시양태들에서, R^1 은: 1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라진-7-일, 1,2-디히드로퀴놀린-6-일, 1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일, 1*H*-인다졸-5-일, 1*H*-인돌-2-일, 1*H*-인돌-3-일, 1*H*-인돌-5-일, 1*H*-인돌-6-일, 1*H*-피라졸-4-일, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-일, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일, 2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-6-일, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일, 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 3-(1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-6-일, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-7-일, 3,4-디히드로-2*H*-피라노[2,3-*b*]피리딘-6-일, 3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-7-일, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 5-(1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(페닐)피리딘-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일, 5-페닐티오펜-2-일, 6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸-4-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-5-일, 크로만-6-일, 크로만-7-일, 이소퀴놀린-5-일, 이속사졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피롤로[1,2-*a*]피리미딘-3-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-7-일, 및 티아졸-4-일로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2-메톡시에틸, 아미노, 아미노메틸, 브로모, 클로로, 시클로프로필, 에틸, 플루오로, 히드록시, 메톡시, 메틸, 옥소, 프로판-1-일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0331]

일부 실시양태들에서, R^1 은: (*R*)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, (*S*)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1,3,3-트리메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-6-일, 1,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라진-7-일, 1,6-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1,8-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-에틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일, 1-에틸-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-6-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-7-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-8-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일, 1*H*-인다졸-5-일, 1*H*-인돌-2-일, 1*H*-인돌-3-일, 1*H*-인돌-5-일, 1*H*-인돌-6-일, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-일, 1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 2-아미노티아졸-4-일, 2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일, 2-옥

소-2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일, 3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐, 3-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐, 3-(6-아미노피리딘-3-일)페닐, 3-(6-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-6-일, 3,5-디메틸이속사졸-4-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일, 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 4-히드록시-6-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시-7-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시-8-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시퀴놀린-3-일, 4-메톡시퀴놀린-3-일, 4-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일, 4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(4-(아미노메틸)페닐)피리딘-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일, 5-브로모-6-클로로피리딘-3-일, 5-브로모피리딘-3-일, 5-옥소-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-3-일, 5-페닐티오펜-2-일, 6-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 7-클로로벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일, 7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-5-일, 크로만-6-일, 크로만-7-일, 이소퀴놀린-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피롤로[1,2-a]피리미딘-3-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일, 및 퀴놀린-7-일로부터 선택된다.

[0332] R^2 기

[0333] 일부 실시양태들에서, R^2 는: C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 헤테로시클일, 및 C_1-C_6 할로알킬로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬렌히드록실, 아미노, 아릴, C_3-C_7 시클로알킬, 시아노, C_3-C_7 할로시클로알킬, 히드록실, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0334] 일부 실시양태들에서, R^2 는: 1,1-디플루오로에틸, 1-플루오로에틸, 2-메틸프로판-2-일, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 아제티딘-3-일, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필, 에틸, 플루오로메틸, 이소부틸, 이소펜틸, 이소프로필, 메틸, 옥세탄-3-일, 프로판-1-일, sec-부틸, 및 비닐로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2,2-디플루오로시클로프로필, 아미노, 시아노, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로프로필, 에톡시, 히드록시, 히드록시메틸, 메톡시, 옥소, 및 페닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0335] 일부 실시양태들에서, R^2 는: (2,2-디플루오로시클로프로필)메틸, 1-(히드록시메틸)시클로부틸, 1-(히드록시메틸)시클로프로필, 1,1-디플루오로-2-히드록시에틸, 1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일, 1-에톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일, 1-플루오로에틸, 1-히드록시-2-메틸프로판-2-일, 2-아미노-2-옥소에틸, 2-아미노에틸, 2-히드록시에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 3-아미노-3-옥소프로필, 3-히드록시시클로부틸, 3-히드록시프로필, 3-메톡시프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 아제티딘-3-일, 벤질, 카르복시메틸, 시아노메틸, 시클로부틸, 시클로부틸메틸, 시클로헥실메틸, 시클로펜틸, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 에틸, 플루오로메틸, 이소부틸, 이소펜틸, 이소프로필, 메톡시메틸, 메틸, 옥세탄-3-일, 프로판-1-일, sec-부틸, 및 비닐로부터 선택된다.

[0336] 일부 실시양태들에서, R^2 는: 1-(히드록시메틸)시클로부틸, 1-(히드록시메틸)시클로프로필, 1,1-디플루오로-2-히드록시에틸, 1-플루오로에틸, 1-히드록시-2-메틸프로판-2-일, 2-아미노-2-옥소에틸, 2-히드록시에틸, 3-아미노-3-옥소프로필, 3-히드록시프로필, 3-메톡시프로필, 시클로부틸, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 에틸, 이소부틸, 이소프로필, 메톡시메틸, 메틸, 및 프로판-1-일로부터 선택된다.

[0337] 일부 실시양태들에서, R^2 는 (2,2-디플루오로시클로프로필)메틸이다.

[0338] 일부 실시양태들에서, R^2 는 1-(히드록시메틸)시클로부틸이다.

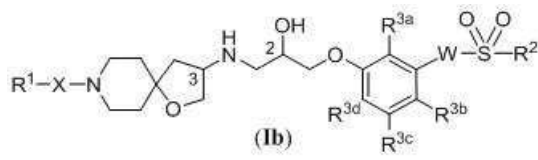
[0339] 일부 실시양태들에서, R^2 는 1-(히드록시메틸)시클로프로필.

[0340] 일부 실시양태들에서, R^2 는 1,1-디플루오로-2-히드록시에틸이다.

[0341] 일부 실시양태들에서, R^2 는 1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일이다.

- [0342] 일부 실시양태들에서, R^2 는 1-에톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일이다.
- [0343] 일부 실시양태들에서, R^2 는 1-플루오로에틸이다.
- [0344] 일부 실시양태들에서, R^2 는 1-히드록시-2-메틸프로판-2-일이다.
- [0345] 일부 실시양태들에서, R^2 는 2-아미노-2-옥소에틸이다.
- [0346] 일부 실시양태들에서, R^2 는 2-아미노에틸이다.
- [0347] 일부 실시양태들에서, R^2 는 2-히드록시에틸이다.
- [0348] 일부 실시양태들에서, R^2 는 3,3,3-트리플루오로프로필이다.
- [0349] 일부 실시양태들에서, R^2 는 3-아미노-3-옥소프로필이다.
- [0350] 일부 실시양태들에서, R^2 는 3-히드록시시클로부틸이다.
- [0351] 일부 실시양태들에서, R^2 는 3-히드록시프로필이다.
- [0352] 일부 실시양태들에서, R^2 는 3-메톡시프로필이다.
- [0353] 일부 실시양태들에서, R^2 는 4,4,4-트리플루오로부틸이다.
- [0354] 일부 실시양태들에서, R^2 는 아제티딘-3-일이다.
- [0355] 일부 실시양태들에서, R^2 는 벤질이다.
- [0356] 일부 실시양태들에서, R^2 는 카르복시메틸이다.
- [0357] 일부 실시양태들에서, R^2 는 시아노메틸이다.
- [0358] 일부 실시양태들에서, R^2 는 s 시클로부틸이다.
- [0359] 일부 실시양태들에서, R^2 는 시클로부틸메틸이다.
- [0360] 일부 실시양태들에서, R^2 는 시클로헥실메틸이다.
- [0361] 일부 실시양태들에서, R^2 는 시클로펜틸이다.
- [0362] 일부 실시양태들에서, R^2 는 시클로프로필이다.
- [0363] 일부 실시양태들에서, R^2 는 시클로프로필메틸이다.
- [0364] 일부 실시양태들에서, R^2 는 에틸이다.
- [0365] 일부 실시양태들에서, R^2 는 플루오로메틸이다.
- [0366] 일부 실시양태들에서, R^2 는 이소부틸이다.
- [0367] 일부 실시양태들에서, R^2 는 이소펜틸이다.
- [0368] 일부 실시양태들에서, R^2 는 이소프로필이다.
- [0369] 일부 실시양태들에서, R^2 는 메톡시메틸이다.

- [0370] 일부 실시양태들에서, R^2 는 메틸이다.
- [0371] 일부 실시양태들에서, R^2 는 옥세탄-3-일이다.
- [0372] 일부 실시양태들에서, R^2 는 프로판-1-일이다.
- [0373] 일부 실시양태들에서, R^2 는 sec-부틸이다.
- [0374] 일부 실시양태들에서, R^2 는 비닐이다.
- [0375] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 기들
- [0376] 일부 실시양태들에서, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이다.
- [0377] 일부 실시양태들에서, R^{3a} 는 H 또는 할로젠; R^{3b} 는 H; R^{3c} 는 H 또는 할로젠; 및 R^{3d} 는 H이다.
- [0378] 일부 실시양태들에서, R^{3a} 는 할로젠; R^{3b} 는 H; R^{3c} 는 H 또는 할로젠; 및 R^{3d} 는 H이다.
- [0379] 일부 실시양태들에서, R^{3a} 는 H; R^{3b} 는 H; R^{3c} 는 할로젠; 및 R^{3d} 는 H이다.
- [0380] 일부 실시양태들에서, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 은 각각 독립적으로 H 또는 F이다.
- [0381] 일부 실시양태들에서, R^{3a} 는 H 또는 F; R^{3b} 는 H; R^{3c} 는 H 또는 F; 및 R^{3d} 는 H이다.
- [0382] 일부 실시양태들에서, R^{3a} 는 F; R^{3b} 는 H; R^{3c} 는 H; 및 R^{3d} 는 H이다.
- [0383] 일부 실시양태들에서, R^{3a} 는 H; R^{3b} 는 H; R^{3c} 는 F; 및 R^{3d} 는 H이다.
- [0384] 일부 실시양태들에서, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 H이다.
- [0385] 일부 실시양태들에서, R^{3a} 는 할로젠이다.
- [0386] 일부 실시양태들에서, R^{3b} 는 할로젠이다.
- [0387] 일부 실시양태들에서, R^{3c} 는 할로젠이다.
- [0388] 일부 실시양태들에서, R^{3d} 는 할로젠이다.
- [0389] 일부 실시양태들에서, R^{3a} 는 F이다.
- [0390] 일부 실시양태들에서, R^{3b} 는 F이다.
- [0391] 일부 실시양태들에서, R^{3c} 는 F이다.
- [0392] 일부 실시양태들에서, R^{3d} 는 F이다.
- [0393] 일부 실시양태들에서, R^{3a} 는 H이다.
- [0394] 일부 실시양태들에서, R^{3b} 는 H이다.
- [0395] 일부 실시양태들에서, R^{3c} 는 H이다.
- [0396] 일부 실시양태들에서, R^{3d} 는 H이다.
- [0397] 소정의 조합
- [0398] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ib)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



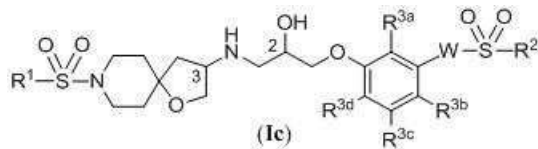
[0399]

[0400]

식 중: R¹ (및 R¹과 모두 관련된 Y 및 Z), X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, 및 R^{3d} 모두는 앞서 그리고 이후에 본원에 기술된 바와 같은 정의를 가진다.

[0401]

본 발명의 일 측면은 화학식 (Ic)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0402]

[0403]

식 중:

[0404]

W는 부재 또는 -CH₂-;

[0405]

R¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 선택적으로: C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 아미노, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 옥소, 및 술포모일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₇ 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬카르복사미드, -NH-C₃-C₇-시클로알킬, -NH-C₁-C₆-알킬렌-NH₂, -NH-C₁-C₆-알킬렌-O-C₁-C₆-알킬, -NH-C₁-C₆-알킬렌-NH-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 할로알킬아미노, 및 헤테로시클일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0406]

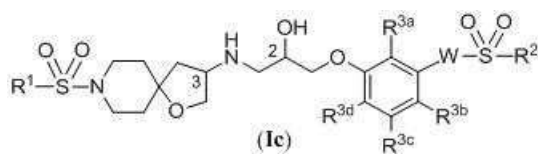
R²는: C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, 헤테로시클일, 및 C₁-C₆ 할로알킬로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬렌히드록실, 아미노, 아릴, C₃-C₇ 시클로알킬, 시아노, C₃-C₇ 할로시클로알킬, 히드록실, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 및

[0407]

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, 및 R^{3d}는 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이다.

[0408]

본 발명의 일 측면은 화학식 (Ic)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0409]

[0410]

식 중:

[0411]

W는 부재 또는 -CH₂-;

[0412]

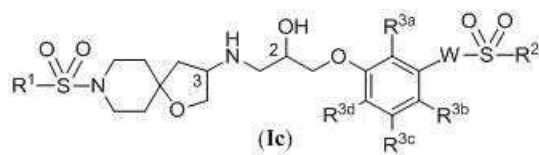
R¹은: (1H-피라졸릴)페닐, (1H-피라졸릴)피리디닐, (피리디닐)페닐, (피리미디닐)페닐, 1,2,3,4-테트라히드로 피리도[3,2-b]피라지닐, 1,2-디히드로퀴놀리닐, 1,4-디히드로퀴놀리닐, 1H-벤조[d]이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 1H-인돌릴, 1H-피라졸로[4,3-b]피리디닐, 1H-피라졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 2,3-디히드로-[1,4]옥사지노[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐, 3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리디닐, 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사지닐, 3H-이미다조[4,5-b]피리디닐, (페닐)피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈레닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-3-일, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조푸라닐, 비페닐, 크로마닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 나프탈레닐, 페닐, 페닐티오펜, 피리디닐, 피롤로[1,2-a]피리미디닐, 퀴놀리닐, 및 티아졸릴로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2-메틸프로판-2-일, 아미노, 브로모, 클로로, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 플루오로, 히드록시, 이소프로폭시, 메톡시, 메

틸, 옥소, 프로판-2-일, 프로판-1-일, 술파모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 에틸, 메틸, 및 프로판-2-일은 각각 선택적으로: 2,2,2-트리플루오로에틸아미노, 2-아미노에틸아미노, 2-메톡시에틸아미노, 3-아미노프로필아미노, 아세트아미도, 아미노, 아제티딘-1-일, 부틸아미노, 시클로부틸아미노, 에틸아미노, 이소부틸아미노, 이소프로필아미노, 메톡시, 메틸아미노, 모르폴리노, 프로필아미노, *tert*-부틸아미노, 및 *tert*-펜틸아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0413] R^2 는: 1,1-디플루오로에틸, 1-플루오로에틸, 2-메틸프로판-2-일, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 아제티딘-3-일, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필, 에틸, 플루오로메틸, 이소부틸, 이소펜틸, 이소프로필, 메틸, 옥세탄-3-일, 프로판-1-일, *sec*-부틸, 및 비닐로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2,2-디플루오로시클로프로필, 아미노, 시아노, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로프로필, 에톡시, 히드록시, 히드록시메틸, 메톡시, 옥소, 및 페닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 및

[0414] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 F이다.

[0415] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ic)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0416]

[0417] 식 중:

[0418] W는 부재 또는 $-CH_2-$;

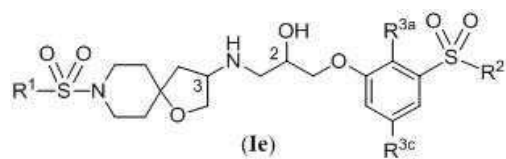
[0419] R^1 은: (*R*)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, (*S*)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1,3,3-트리메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-6-일, 1,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라진-7-일, 1,6-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1,8-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-에틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일, 1-에틸-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-6-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-7-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-8-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일, 1*H*-인다졸-5-일, 1*H*-인돌-2-일, 1*H*-인돌-3-일, 1*H*-인돌-5-일, 1*H*-인돌-6-일, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-일, 1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 2-아미노티아졸-4-일, 2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일, 2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일, 3-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-프로필-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐, 3-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐, 3-(6-아미노피리딘-3-일)페닐, 3-(6-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 3,4-디히드로-2*H*-피라노[2,3-*b*]피리딘-6-일, 3,5-디메틸이속사졸-4-일, 3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일, 3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일, 3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-6-일, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 4-히드록시-6-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시-7-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시-8-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시퀴놀린-3-일, 4-메톡시퀴놀린-3-일, 4-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-6-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-7-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-7-일, 4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(4-(아미노메틸)페닐)피리딘-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일, 5-브로모-6-클로로피리딘-3-일, 5-브로모피리딘-3-일, 5-옥소-6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 5-페닐티오펜-2-일, 6-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 7-클로로벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸-4-일, 7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-

3-일, 8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-5-일, 크로만-6-일, 크로만-7-일, 이소퀴놀린-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피롤로[1,2-*a*]피리미딘-3-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일, 및 퀴놀린-7-일로부터 선택되고;

[0420] R^2 는: (2,2-디플루오로시클로프로필)메틸, 1-(히드록시메틸)시클로부틸, 1-(히드록시메틸)시클로프로필, 1,1-디플루오로-2-히드록시에틸, 1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일, 1-에톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일, 1-플루오로에틸, 1-히드록시-2-메틸프로판-2-일, 2-아미노-2-옥소에틸, 2-아미노에틸, 2-히드록시에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 3-아미노-3-옥소프로필, 3-히드록시시클로부틸, 3-히드록시프로필, 3-메톡시프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 아제티딘-3-일, 벤질, 카르복시메틸, 시아노메틸, 시클로부틸, 시클로부틸메틸, 시클로헥실메틸, 시클로펜틸, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 에틸, 플루오로메틸, 이소부틸, 이소펜틸, 이소프로필, 메톡시메틸, 메틸, 옥세탄-3-일, 프로판-1-일, *sec*-부틸, 및 비닐로부터 선택되고; 및

[0421] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 F이다.

[0422] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ie)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0423]

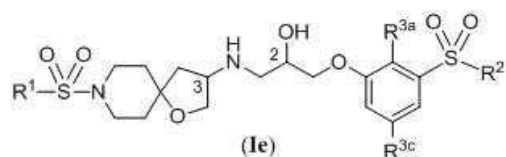
[0424] 식 중:

[0425] R^1 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 선택적으로: C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, 아미노, 시아노, C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 옥소, 및 술포아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C_1 - C_6 알킬 및 C_3 - C_7 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬카르복사미드, -NH- C_3 - C_7 -시클로알킬, -NH- C_1 - C_6 -알킬렌-NH₂, -NH- C_1 - C_6 -알킬렌-O- C_1 - C_6 -알킬, -NH- C_1 - C_6 -알킬렌-NH- C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 알킬아미노, C_1 - C_6 할로알킬아미노, 및 헤테로시클일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0426] R^2 는: C_2 - C_6 알케닐, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, 헤테로시클일, 및 C_1 - C_6 할로알킬로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬렌히드록실, 아미노, 아릴, C_3 - C_7 시클로알킬, 시아노, C_3 - C_7 할로시클로알킬, 히드록실, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 및

[0427] R^{3a} 및 R^{3c} 는 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이다.

[0428] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ie)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0429]

[0430] 식 중:

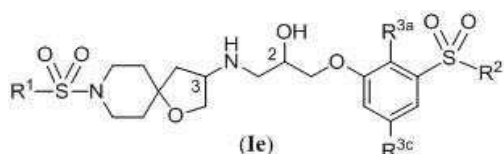
[0431] R^1 은: (1*H*-피라졸릴)페닐, (1*H*-피라졸릴)피리디닐, (피리디닐)페닐, (피리미디닐)페닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라지닐, 1,2-디히드로퀴놀리닐, 1,4-디히드로퀴놀리닐, 1*H*-벤조[d]이미다졸릴, 1*H*-인다졸릴, 1*H*-인돌릴, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피라졸릴, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사지닐, 3,4-디히드로-2*H*-피라노[2,3-*b*]피리디닐, 3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사지닐, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, (페닐)피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈레닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조푸라닐, 비페닐, 크로마닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 나프탈레닐, 페닐, 페닐티오펜일,

피리디닐, 피롤로[1,2-*a*]피리미디닐, 퀴놀리닐, 및 티아졸릴로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2-메틸프로판-2-일, 아미노, 브로모, 클로로, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 플루오로, 히드록시, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 옥소, 프로판-2-일, 프로판-1-일, 술폰모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 에틸, 메틸, 및 프로판-2-일은 각각 선택적으로: 2,2,2-트리플루오로에틸아미노, 2-아미노에틸아미노, 2-메톡시에틸아미노, 3-아미노프로필아미노, 아세트아미도, 아미노, 아제티딘-1-일, 부틸아미노, 시클로부틸아미노, 에틸아미노, 이소부틸아미노, 이소프로필아미노, 메톡시, 메틸아미노, 모르폴리노, 프로필아미노, *tert*-부틸아미노, 및 *tert*-펜틸아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0432] R^2 는: 1,1-디플루오로에틸, 1-플루오로에틸, 2-메틸프로판-2-일, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 아제티딘-3-일, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필, 에틸, 플루오로메틸, 이소부틸, 이소펜틸, 이소프로필, 메틸, 옥세탄-3-일, 프로판-1-일, *sec*-부틸, 및 비닐로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 2,2-디플루오로시클로프로필, 아미노, 시아노, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로프로필, 에톡시, 히드록시, 히드록시메틸, 메톡시, 옥소, 및 페닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 및

[0433] R^{3a} 및 R^{3c} 는 각각 독립적으로 H 또는 F이다.

[0434] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ie)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0435]

[0436] 식 중:

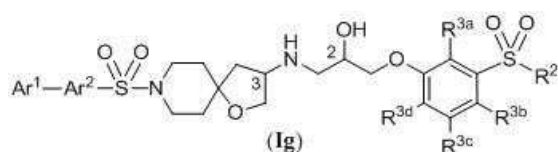
[0437] R^1 은: (*R*)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, (*S*)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1,3,3-트리메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-6-일, 1,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라진-7-일, 1,6-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1,8-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-에틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일, 1-에틸-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-6-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-7-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1-에틸-8-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일, 1*H*-인다졸-5-일, 1*H*-인돌-2-일, 1*H*-인돌-3-일, 1*H*-인돌-5-일, 1*H*-인돌-6-일, 1*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-일, 1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 1-메틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일, 2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일, 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 2-아미노티아졸-4-일, 2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일, 2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일, 3-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-프로필-1*H*-피라졸-4-일)페닐, 3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐, 3-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐, 3-(6-아미노피리딘-3-일)페닐, 3-(6-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 3,4-디히드로-2*H*-피라조[2,3-*b*]피리딘-6-일, 3,5-디메틸이소사졸-4-일, 3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일, 3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일, 3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-6-일, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 4-히드록시-6-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시-7-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시-8-메틸퀴놀린-3-일, 4-히드록시퀴놀린-3-일, 4-메톡시퀴놀린-3-일, 4-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-6-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-7-일, 4-메틸-3,4-디히드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사진-7-일, 4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일, 5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(4-(아미노메틸)페닐)피리딘-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일, 5-브로모-6-클로로피리딘-3-일, 5-브로모피리딘-3-일, 5-옥소-6,7-디히드로-5*H*-피롤로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 5-페닐티오펜-2-일, 6-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 7-클로로벤조[*c*][1,2,5]옥사디아졸-4-일, 7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-

3-일, 8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-5-일, 크로만-6-일, 크로만-7-일, 이소퀴놀린-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피롤로[1,2-*a*]피리미딘-3-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일, 및 퀴놀린-7-일로부터 선택되고;

[0438] R^2 는: (2,2-디플루오로시클로프로필)메틸, 1-(히드록시메틸)시클로부틸, 1-(히드록시메틸)시클로프로필, 1,1-디플루오로-2-히드록시에틸, 1-아미노-2-메틸-1-옥소프로판-2-일, 1-에톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일, 1-플루오로에틸, 1-히드록시-2-메틸프로판-2-일, 2-아미노-2-옥소에틸, 2-아미노에틸, 2-히드록시에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 3-아미노-3-옥소프로필, 3-히드록시시클로부틸, 3-히드록시프로필, 3-메톡시프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 아제티딘-3-일, 벤질, 카르복시메틸, 시아노메틸, 시클로부틸, 시클로부틸메틸, 시클로헥실메틸, 시클로펜틸, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 에틸, 플루오로메틸, 이소부틸, 이소펜틸, 이소프로필, 메톡시메틸, 메틸, 옥세탄-3-일, 프로판-1-일, *sec*-부틸, 및 비닐로부터 선택되고; 및

[0439] R^{3a} 및 R^{3c} 는 각각 독립적으로 H 또는 F이다.

[0440] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ig)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0441]

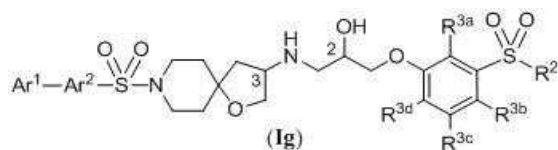
[0442] 식 중:

[0443] Ar^1 및 Ar^2 는 독립적으로 1*H*-피라졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 및 티오펜일이고, 각각은 선택적으로: C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아미노, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠, 및 술포모일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 선택적으로: 아미노, C_1-C_6 알킬카르복사미드, $-NH-C_3-C_7$ -시클로알킬, $-NH-C_1-C_6$ -알킬렌- NH_2 , $-NH-C_1-C_6$ -알킬렌- $O-C_1-C_6$ -알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 할로알킬아미노, 및 헤테로시클일로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0444] R^2 는: C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬렌히드록실, 아미노, 히드록실, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 및

[0445] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이다.

[0446] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ig)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0447]

[0448] 식 중:

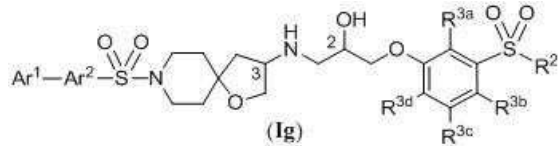
[0449] Ar^1 및 Ar^2 는 함께: (1*H*-피라졸릴)페닐, (1*H*-피라졸릴)피리디닐, (페닐)피리디닐, (피리디닐)페닐, (피리미디닐)페닐, 비페닐, 및 페닐티오펜일로부터 선택되는 기를 형성하고, 각각은 선택적으로: 2-메틸프로판-2-일, 아미노, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 플루오로, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, *n*-프로필, 프로판-2-일, 술포모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 에틸, 메틸, 및 프로판-2-일은 각각 선택적으로 2,2,2-트리플루오로에틸아미노, 2-아미노에틸아미노, 2-메톡시에틸아미노, 3-아미노프로필아미노, 아세트아미노, 아미노, 아제티딘-1-일, 부틸아미노, 시클로부틸아미노, 에틸아미노, 이소부틸아미노, 이소프로필아미노, 이소프로필아미노, 메틸아미노, 모르폴리노, 프로필아미노, *tert*-부틸아미노, 및 *tert*-펜틸아미노로 치환되고;

[0450] R^2 는: 1,1-디플루오로에틸, 2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 및 메틸로부터 선택되고; 각

각은 선택적으로: 아미노, 히드록시, 히드록시메틸, 메톡시, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 및

[0451] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 H이다.

[0452] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ig)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0453]

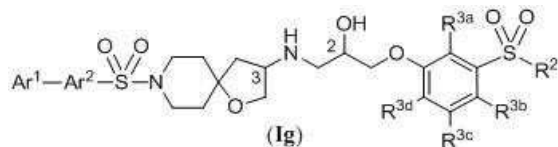
[0454] 식 중:

[0455] Ar^1 및 Ar^2 는: 3-(1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(페닐)피리딘-3-일, 5-페닐티오펜-2-일, 비페닐-3-일, 및 비페닐-4-일로부터 선택되는 기를 형성하고, 각각은 선택적으로: (2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸, (2-아미노에틸아미노)메틸, (2-메톡시에틸아미노)메틸, (3-아미노프로필아미노)메틸, (부틸아미노)메틸, (시클로부틸아미노)메틸, (에틸아미노)메틸, (이소부틸아미노)메틸, (이소프로필아미노)메틸, (메틸아미노)메틸, (프로필아미노)메틸, (tert-부틸아미노)메틸, (tert-펜틸아미노)메틸, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 1-아미노시클로프로필, 2-아세트아미도에틸, 2-아미노에틸, 2-아미노프로판-2-일, 아미노, 아미노메틸, 아세트아미도-1-일메틸, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 플루오로, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 모르폴리노메틸, 프로필, 술파모일, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0456] R^2 는: 1-(히드록시메틸)시클로프로필, 1,1-디플루오로-2-히드록시에틸, 1-히드록시-2-메틸프로판-2-일, 2-아미노-2-옥소에틸, 2-히드록시에틸, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메톡시메틸, 및 메틸로부터 선택되고; 및

[0457] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 H이다.

[0458] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ig)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0459]

[0460] 식 중:

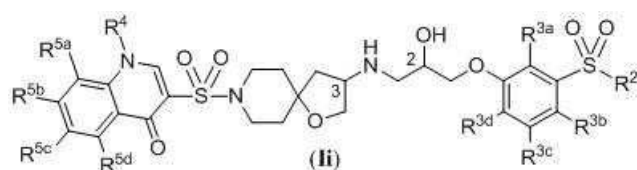
[0461] Ar^1 및 Ar^2 는: 3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)페닐, 3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐, 3-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐, 3-(6-아미노피리딘-3-일)페닐, 3-(6-플루오로피리딘-2-일)페닐, 3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-5-일)페닐, 4'-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((2-아미노에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((2-메톡시에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((3-아미노프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((시클로부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((에틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((이소부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((메틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((tert-부틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((tert-펜틸아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-((1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-((1-아미노-2-메틸프로판-2-일)비페닐-3-일, 4'-((1-아미노시클로프로필)-2-메틸비페닐-3-일, 4'-((1-아미노시클로프로필)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-((1-아미노시클로프로필)-6-플루오로비페닐-3-일, 4'-((1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-((1-아미노시클로프로필)비페닐-3-일, 4'-((2-아세트아미도에틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-((2-아세트아미도에틸)비페닐-3-일, 4'-((2-아미노에틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-((2-아미노에틸)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-((2-아미노에틸)비페닐-3-일, 4'-((2-아미노프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-((아미노메틸)-2-메톡시비페닐-3-일, 4'-((아미노메틸)-2-메

틸비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-3'-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-에톡시-3'-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-4-이소프로폭시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-5-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-에톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-플루오로비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)비페닐-3-일, 4'-(아미노메틸)비페닐-4-일, 4'-(아제티딘-1-일메틸)비페닐-3-일, 4'-(모르폴리노메틸)비페닐-3-일, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(피리딘-4-일)페닐, 4'-(술파모일)비페닐-3-일, 4-에톡시-4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일, 4'-메틸비페닐-3-일, 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일, 5-(4-(아미노메틸)페닐)피리딘-3-일, 및 5-페닐티오펜-2-일로부터 선택되는 기를 형성하고;

[0462] R^2 는: 1-(히드록시메틸)시클로프로필, 1,1-디플루오로-2-히드록시에틸, 1-히드록시-2-메틸프로판-2-일, 2-아미노-2-옥소에틸, 2-히드록시에틸, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메톡시메틸, 및 메틸로부터 선택되고; 및

[0463] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 은 각각 H이다.

[0464] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ii)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0465]

[0466] 식 중:

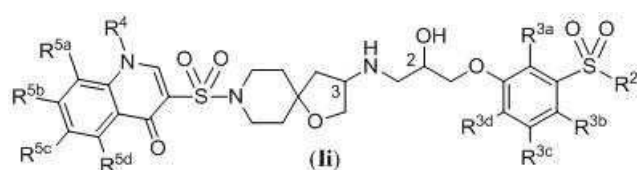
[0467] R^2 는: C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬렌히드록실, 및 히드록실로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0468] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 할로겐이고;

[0469] R^4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

[0470] R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 할로겐이다.

[0471] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ii)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0472]

[0473] 식 중:

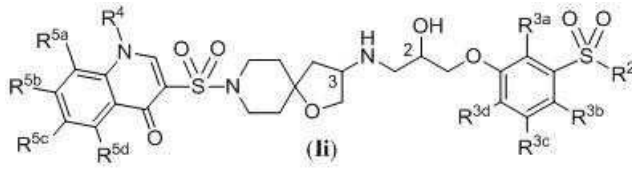
[0474] R^2 는: 1,1-디플루오로에틸, 2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 에틸, 1-플루오로에틸, 이소프로필, 및 메틸로부터 선택되고; 각각은 선택적으로: 히드록시, 히드록시메틸, 및 메톡시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0475] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 H이고;

[0476] R^4 는: H, 메틸, 및 에틸로부터 선택되고; 및

[0477] R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 독립적으로 H, 메틸, 및 플루오로이다.

[0478] 본 발명의 일 측면은 화학식 (Ii)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물에 관한 것이다:



[0479]

[0480] 식 중:

[0481] R^2 는: 1-(히드록시메틸)시클로프로필, 1,1-디플루오로-2-히드록시에틸, 1-플루오로에틸, 1-히드록시-2-메틸프로판-2-일, 시클로프로필, 이소프로필, 메톡시메틸, 및 메틸로부터 선택되고;

[0482] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 H이고;

[0483] R^4 는: H, 메틸, 및 에틸로부터 선택되고;

[0484] R^{5a} , R^{5b} , 및 R^{5c} 는 독립적으로 H, 메틸, 및 플루오로이고; 및

[0485] R^{5d} 는 H이다.

[0486] 본 발명의 일부 실시양태들은 아래 표 A에 도시된 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물의 모든 조합을 포함한다.

[0487] 표 A

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
5		(2S)-1-(3-(2-히드록시에틸술폰닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올

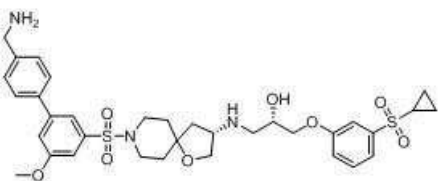
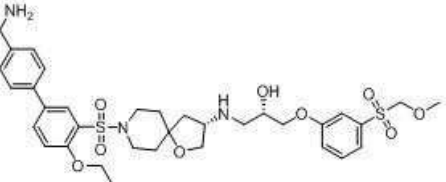
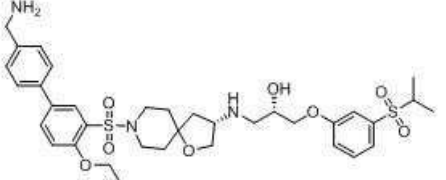
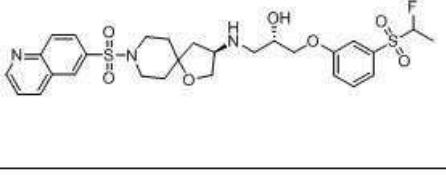
[0488]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
161		(S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술폴닐)페녹시)프로판-2-올
163		(S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폴닐)페녹시)프로판-2-올
169		(S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)-4-플루오로비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폴닐)페녹시)프로판-2-올

[0490]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
199		(S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술폴)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폴)페녹시)프로판-2-올
210		(S)-1-((S)-8-(4'-(2-아미노에틸)비페닐-3-일술폴)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술폴)페녹시)프로판-2-올
211		(S)-1-((S)-8-(4'-(2-아미노에틸)비페닐-3-일술폴)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폴)페녹시)프로판-2-올
217		(S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-플루오로비페닐-3-일술폴)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폴)페녹시)프로판-2-올

[0491]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
229		(S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-5-메톡시비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술폴닐)페녹시)프로판-2-올
230		(S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메톡시메틸술폴닐)페녹시)프로판-2-올
232		(S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(이소프로필술폴닐)페녹시)프로판-2-올
234		(2S)-1-(3-(1-플루오로에틸술폴닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올

[0493]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
240		(S)-1-((S)-8-(4'-((tert-부틸아미노)메틸)비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폴닐)페녹시)프로판-2-올
241		(S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폴닐)페녹시)-3-((S)-8-(4'-((tert-펜틸아미노)메틸)비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올
243		(S)-1-((S)-8-(4'-(아제티딘-1-일메틸)비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폴닐)페녹시)프로판-2-올

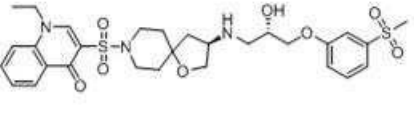
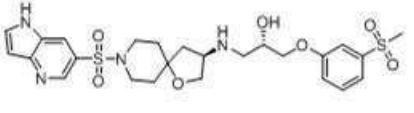
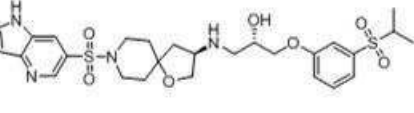
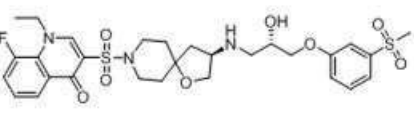
[0494]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
244		(S)-1-(3-(1-((히드록시메틸)시클로 프로필술포닐)페녹시) -3-((S)-8-(4'- (프로필아미노)메틸) 비페닐-3-일술포닐)- 1-옥사-8- 아자스피로[4.5]데칸- 3-일아미노)프로판-2- 올
245		(S)-1-((S)-8-(4'- (부틸아미노)메틸)비 페닐-3-일술포닐)-1- 옥사-8- 아자스피로[4.5]데칸- 3-일아미노)-3-(1-((히드록시메틸)시클로 프로필술포닐)페녹시) 프로판-2-올
247		(S)-1-(3-(1-((히드록시메틸)시클로 프로필술포닐)페녹시) -3-((S)-8-(4'-((2- 메톡시에틸아미노)메 틸)비페닐-3- 일술포닐)-1-옥사-8- 아자스피로[4.5]데칸- 3-일아미노)프로판-2- 올

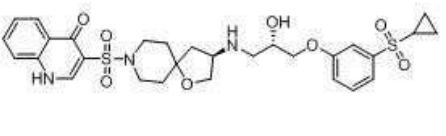
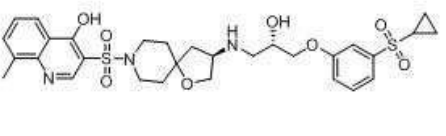
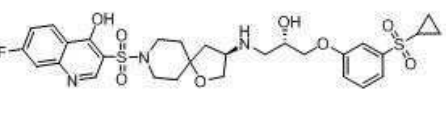
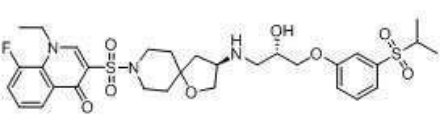
[0495]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
296		1-에틸-3-((<i>S</i>)-3-((<i>R</i>)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1 <i>H</i>)-온
297		3-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸퀴놀린-4(1 <i>H</i>)-온
300		(<i>S</i>)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((<i>R</i>)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올
309		(<i>S</i>)-1-((<i>R</i>)-8-(1 <i>H</i> -피롤로[3.2- <i>b</i>]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올

[0496]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
310		1-에틸-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온
320		(S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올
321		(S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올
322		1-에틸-8-플루오로-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온

[0497]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
326		3-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1 <i>H</i>)-온
327		3-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-8-메틸퀴놀린-4-온
329		3-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-7-플루오로퀴놀린-4-온
331		1-에틸-8-플루오로-3-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1 <i>H</i>)-온

[0498]

[0499]

본 발명의 일부 실시양태들은 아래 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물의 모든 조합을 포함하고, 화학 명칭 바로 앞의 화합물 번호는 본 개시에서 사용된다:

[0500]

화합물 5: (2*S*)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 88: (2*S*)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 123: 2-(3-((*S*)-2-히드록시-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-일)페닐술포닐)아세트아미드; 화합물 136: (2*S*)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 154: (2*S*)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((*R*)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 161: (2*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 163: (2*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 169: (2*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(아미노메틸)-4-플루오로비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 199: (2*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 210: (2*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(2-아미노에틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물

211: (S)-1-((S)-8-(4'-(2-아미노에틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 217: (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-플루오로비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 220: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시-3'-플루오로비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 225: (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 227: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 229: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-5-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 230: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메톡시메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 232: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 234: (2S)-1-(3-(1-플루오로에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 240: (S)-1-((S)-8-(4'-((tert-부틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 241: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(4'-((tert-펜틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 243: (S)-1-((S)-8-(4'-(아세트딘-1-일메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 244: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(4'-((프로필아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 245: (S)-1-((S)-8-(4'-((부틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 247: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(4'-((2-메톡시에틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 296: 1-에틸-3-((S)-3-((R)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 297: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 300: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 309: (S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 310: 1-에틸-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 320: (S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 321: (S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 322: 1-에틸-8-플루오로-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 326: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 327: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-8-메틸퀴놀린-4-올; 화합물 329: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-7-플루오로퀴놀린-4-올; 및 화합물 331: 1-에틸-8-플루오로-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온.

[0501] 본 발명의 일부 실시양태들은 아래 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물의 모든 조합을 포함하고, 화학 명칭 바로 앞의 화합물 번호는 본 개시에서 사용된다:

[0502] 화합물 1: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 2: (2R)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 3: (S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 4: (S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 6: (2S)-1-(8-(나프탈

렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 7: (2S)-1-(3-(시클로프로필메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 8: (2S)-1-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 9: (2S)-1-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(3,3,3-트리플루오로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 10: (2S)-1-(3-(이소부틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 11: (2S)-1-(3-(이소펜틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 12: 2-(3-((2S)-2-히드록시-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올)페닐술포닐)아세트니트릴; 화합물 13: (2S)-1-(3-(시클로부틸메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 14: (2S)-1-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(4,4,4-트리플루오로부틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 15: (2S)-1-(3-(에틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 16: (2S)-1-(3-(시클로헥실메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 17: (2S)-1-(3-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 18: (2S)-1-(3-(시클로부틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 19: (2S)-1-(3-(시클로펜틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 20: (2S)-1-(3-(벤질술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 21: (2S)-1-(3-(아제티딘-3-일술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 22: (2S)-1-(3-(2-아미노에틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 23: (R)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 24: (2S)-1-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(옥세탄-3-일술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 25: (2S)-1-(3-(sec-부틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 26: (S)-1-(3-(에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 27: (S)-1-(3-(에틸술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 28: (2S)-1-(8-(크로만-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 29: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 30: (2S)-1-(8-(7-클로로벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 31: (2S)-1-(8-(3-클로로페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 32: (2S)-1-(8-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 33: (R)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 34: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 35: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 36: (2S)-1-(8-(3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 37: (2S)-1-(8-(3-(1H-피라졸-4-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 38: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(3-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 39: (2S)-1-(8-(3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 40: (2S)-1-(8-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 41: (2S)-1-(8-(4'-(아미노메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 42: 3'-(3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)비페닐-4-술포아미드; 화합물 43: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(3-(피리딘-4-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 44: (2S)-1-(8-(3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 45: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(3-(피리딘-

2-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 46: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(피리딘-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 47: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 48: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(m-톨릴술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 49: (2S)-1-(8-(3-메톡시페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 50: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(3-(트리플루오로메틸)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 51: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(5-페닐티오펜-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 52: (2S)-1-(8-(3,5-디메틸이속사졸-4-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 53: 6-(3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온; 화합물 54: (2S)-1-(8-(3-플루오로페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 55: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)벤조니트릴; 화합물 56: 2-(2-아미노티아졸-4-일)-1-(3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)에타논; 화합물 57: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)(나프탈렌-2-일)메타논; 화합물 58: (2S)-1-(8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 59: (2S)-1-(8-(5-클로로나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 60: (2S)-1-(8-(벤조푸란-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 61: (2S)-1-(8-(벤조푸란-5-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 62: (2S)-1-(8-(1H-인돌-5-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 63: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(3-(피리딘-3-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 64: 3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)메타논; 화합물 65: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)(1H-인돌-2-일)메타논; 화합물 66: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)(1H-인돌-3-일)메타논; 화합물 67: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)(1H-인돌-5-일)메타논; 화합물 68: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)(1H-인돌-6-일)메타논; 화합물 69: (2S)-1-(8-(3-브로모페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 70: (2S)-1-(8-(3-(6-아미노피리딘-3-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 71: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(3-(피리딘-5-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 72: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(피리딘-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 73: (2S)-1-(8-(6-클로로나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 74: (2S)-1-(8-(2,3-디히드로벤조푸란-5-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 75: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 76: (2S)-1-(8-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 77: (2S)-1-(8-(1H-인다졸-5-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 78: (2S)-1-(8-(4'-((메틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 79: (2S)-1-(8-(4'-((에틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 80: (2S)-1-(8-(4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 81: (2S)-1-(8-(4'-((이소부틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 82: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(4'-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 83: (S)-1-((R)-8-(크로만-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 84: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 85: (S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자

스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 86: (2S)-1-(3-(플루오로메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 87: (S)-1-((R)-8-(크로만-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 88: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 89: (S)-1-((R)-8-(5-(4-(아미노메틸)페닐)피리딘-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 90: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 91: (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 92: (S)-1-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(비닐술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 93: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 94: (2R)-1-(3-(메틸술포닐메틸)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 95: (S)-1-(3-(메틸술포닐메틸)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 96: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3-(피리딘-4-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 97: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3-(피리딘-3-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 98: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 99: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4-(피리딘-3-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 100: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3-(피리딘-2-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 101: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4-(피리딘-4-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 102: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4-(피리딘-2-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 103: (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)비페닐-4-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 104: (S)-1-((R)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐메틸)페녹시)프로판-2-올; 화합물 105: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(이소퀴놀린-5-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 106: 2-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올)페닐술포닐)-2-메틸프로판-1-올; 화합물 107: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로부틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 108: 2-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올)페닐술포닐)-2-메틸프로판아미드; 화합물 109: 2-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올)페닐술포닐)-2-메틸프로판-1-올; 화합물 110: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로부틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 111: (S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 112: (S)-1-(3-(에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 113: (S)-1-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 114: (S)-1-(3-(시클로부틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 115: (S)-1-(3-(프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 116: (S)-1-(3-(이소부틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 117: (S)-1-(3-(시클로프로필메틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 118: (S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 119: (S)-1-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 120: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((S)-8-(3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 121: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올)페닐술포닐)프로판-1-올; 화합물 122: (S)-1-(3-(에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 123: 2-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올)페닐술포닐)아세트아미드; 화합물 124:

(S)-1-(3-(이소부틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 125: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 126: (S)-1-((R)-8-(3-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 127: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 128: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 129: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 130: (S)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 131: (S)-1-(3-(메톡시메틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 132: (S)-1-(3-(3-메톡시프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 133: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술포닐)프로판아미드; 화합물 134: (S)-1-((R)-8-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)페닐술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 135: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술포닐)프로판-1-올; 화합물 136: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 137: 2-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술포닐)아세트아미드; 화합물 138: (S)-1-(3-(시클로부틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 139: (S)-1-(3-(프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 140: (S)-1-(3-(시클로프로필메틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 141: (S)-1-(3-(메톡시메틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 142: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술포닐)프로판아미드; 화합물 143: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 144: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 145: 에틸 2-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술포닐)-2-메틸프로파노에이트; 화합물 146: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술포닐)시클로부타놀; 화합물 147: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 148: (S)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 149: (S)-1-(3-(3-메톡시프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 150: 3-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술포닐)프로판-1-올; 화합물 151: (S)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 152: (S)-1-((R)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 153: (S)-1-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 154: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 155: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 156: (S)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 157: (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 158: (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 159: 2-(3-((S)-2-히

드록시-3-((R)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1H 피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술포닐)아세트아미드; 화합물 160: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 161: (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 162: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-플루오로비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 163: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 164: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 165: (S)-1-((R)-8-(4-에톡시-4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 166: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-이소프로폭시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 167: (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 168: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 169: (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)-4-플루오로비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 170: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4'-메틸비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 171: (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)-4-이소프로폭시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 172: (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 173: (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 174: (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 175: N-(2-(4'-에톡시-3'-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)비페닐-4-일)에틸)아세트아미드; 화합물 176: (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 177: N-(2-(4'-에톡시-3'-((S)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)비페닐-4-일)에틸)아세트아미드; 화합물 178: 2-(3-((S)-3-((R)-8-(4'-(아미노메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-2-히드록시프로폭시)페닐술포닐)아세트아미드; 화합물 179: 2-(3-((S)-3-((R)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-2-히드록시프로폭시)페닐술포닐)아세트아미드; 화합물 180: (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 181: (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 182: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-3'-플루오로비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 183: 2-(3-((S)-2-히드록시-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술포닐)아세트산; 화합물 184: (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 185: (S)-1-((R)-8-(5-브로모피리딘-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 186: (S)-1-((S)-8-(5-브로모피리딘-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 187: 2-(3-((S)-3-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-2-히드록시프로폭시)페닐술포닐)-2-메틸프로판-1-올; 화합물 188: (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 189: (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 190: N-(2-(3'-((S)-3-((S)-

[illegible]

시)프로판-2-올; 화합물 221: (S)-1-((R)-8-(5-브로모-6-클로로피리딘-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 222: (S)-1-((R)-8-(1,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라진-7-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 223: 2-(3-((S)-3-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-2-히드록시프로폭시)페닐술폰)-2-메틸프로판-1-올; 화합물 224: 2-(3-((S)-3-((S)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-2-히드록시프로폭시)페닐술폰)-2-메틸프로판-1-올; 화합물 225: (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 226: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(에틸술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 227: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 228: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-2-메톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 229: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-5-메톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 230: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메톡시메틸술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 231: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 232: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(이소프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 233: (2S)-1-(3-(1-플루오로에틸술폰)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 234: (2S)-1-(3-(1-플루오로에틸술폰)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 235: (2S)-1-(3-(1-플루오로에틸술폰)페녹시)-3-((R)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 236: 6-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술폰)-4-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 화합물 237: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-6-에톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 238: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-6-메톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 239: (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 240: (S)-1-((S)-8-(4'-((tert-부틸아미노)메틸)비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 241: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)-3-((S)-8-(4'-((tert-펜틸아미노)메틸)비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 242: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)-3-((S)-8-(4'-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 243: (S)-1-((S)-8-(4'-(아제티딘-1-일메틸)비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 244: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)-3-((S)-8-(4'-((프로필아미노)메틸)비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 245: (S)-1-((S)-8-(4'-((부틸아미노)메틸)비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 246: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)-3-((S)-8-(4'-(모르폴리노메틸)비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 247: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)-3-((S)-8-(4'-((2-메톡시에틸아미노)메틸)비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 248: (S)-1-(3-플루오로-5-(2-히드록시에틸술폰)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 249: (S)-1-(3-플루오로-5-(2-히드록시에틸술폰)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 250: (S)-1-((S)-8-(1,8-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 251: (S)-1-((S)-8-(4'-(2-아미노프로판-2-일)-4-에톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술폰)페녹시)프로판-2-올; 화합물 252: (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-4-에톡시비페닐-3-일술폰)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아

미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 253: (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 254: (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-4-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 255: (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 256: (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-4-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 257: (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-4-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 258: (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 259: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(1,6-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 260: (S)-1-((R)-8-(1,8-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 261: (S)-1-((S)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(에틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 262: (S)-1-((R)-8-(4'-((tert-부틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 263: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4'-((tert-펜틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 264: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4'-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 265: (S)-1-((R)-8-(4'-(아제티딘-1-일메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 266: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4'-(모르폴리노메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 267: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4'-((2-메톡시에틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 268: (S)-1-((R)-8-(4'-((에틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 269: (S)-1-((R)-8-(4'-((시클로부틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 270: (S)-1-((R)-8-(4'-((2-아미노에틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 271: (S)-1-((R)-8-(4'-((3-아미노프로필아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 272: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4'-((이소부틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 273: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(1-에틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 274: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-((S)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 275: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(1,8-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 276: 2-(3-((S)-3-((R)-8-(1,8-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-2-히드록시프로폭시)페닐술포닐)아세트아미드; 화합물 277: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((S)-8-((S)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 278: 2-(3-((S)-3-((R)-8-((S)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-2-히드록시프로폭시)페닐술포닐)아세트아미드; 화합물 279: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 280: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-5-온; 화합물 281: 6-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온; 화합물 282: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 283: (S)-1-((R)-8-((R)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도

[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 284: (S)-1-((R)-8-(3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 285: (S)-1-((R)-8-(2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 286: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 287: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 288: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(1,3,3-트리메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 289: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 290: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 291: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 292: 1-에틸-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 293: 1-에틸-3-((S)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 294: 1-에틸-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시-2-메틸프로판-2-일술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 295: 3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-메틸퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 297: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 298: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 299: 1-에틸-3-((3R)-3-((2S)-3-(3-(1-플루오로에틸술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 300: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 301: (S)-1-((R)-8-(1-에톡시나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 302: (S)-1-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(피롤로[1,2-a]피리미딘-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 303: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 304: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 305: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-((R)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 306: 1-에틸-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메톡시메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 307: (S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 308: (S)-1-((R)-8-(1H-인돌-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 309: (S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 310: 1-에틸-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 311: (S)-1-((R)-8-(1H-인돌-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 312: (S)-1-((R)-8-(1H-인돌-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메톡시메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 313: 5-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온; 화합물 314: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸-6-플루오로퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 315: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸-8-메틸퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 316: 3-((R)-3-((S)-3-

(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸-7-플루오로퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 317: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸-6-메틸퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 318: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸-7-메틸퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 319: (S)-1-((R)-8-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 320: (S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 321: (S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올; 화합물 322: 1-에틸-8-플루오로-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 323: 8-플루오로-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4-올; 화합물 324: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-6-메틸퀴놀린-4-올; 화합물 325: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-6-플루오로퀴놀린-4-올; 화합물 326: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 327: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-8-메틸퀴놀린-4-올; 화합물 328: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-8-플루오로퀴놀린-4-올; 화합물 329: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-7-플루오로퀴놀린-4-올; 화합물 330: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-7-메틸퀴놀린-4-올; 화합물 331: 1-에틸-8-플루오로-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 332: 1-에틸-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 333: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸-8-플루오로퀴놀린-4(1H)-온; 화합물 334: (2S)-1-(4-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 335: (2S)-1-(3-(메틸술포닐메틸)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 336: (S)-1-(3-(메틸술포닐메틸)페녹시)-3-((R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올; 화합물 337: 1-에틸-3-((R)-3-((R)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온; 및 화합물 338: 1-에틸-3-((S)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온.

[0503] 추가로, 부분입체이성질체 및 거울상이성질체를 포함한 본 발명 및 개별 화합물, 예를들면 상기 리스트 및 표 A에 나열된 화합물의 화학 종은, 그의 모든 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 및 N-옥시드를 포괄한다.

[0504] 본 발명의 화학식 (Ia)의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 사용되는 관련된 공개 문헌의 절차에 따라 제조될 수 있다. 이들 반응에 대한 예시적인 시약 및 절차는 이후 작업 실시예에 나타나 있다. 보호 및 탈보호는 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 절차에 의해 수행할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley]] 참조).

[0505] 본 발명(들)은 마치 각각 개별적으로 각각의 키랄 탄소에 대한 구체적인 입체화학 표시로 개시되는 것처럼, 본원에 개시된 각각의 화합물 및 일반 화학식의 각각의 이성질체, 각각의 부분입체이성질체, 각각의 거울상 이성질체 및 그의 혼합물을 포괄한다는 것이 이해된다. 개체 이성질체들 및 거울상이성질체는 선택적 합성, 예컨대, 거울상이성질체 선택적 합성에 의해 제조되고; 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있는 분리법, 예컨대, HPLC (순상, 역상, 및 키랄 포함), 재결정화 (즉, 부분입체이성질체 혼합물) 및 기타 등 방법으로 획득될 수 있다.

[0506] 장애 및 치료 방법

[0507] 본원에 개시되는 화합물은 여러 질환, 장애, 병태, 및/또는 징후 (이하 종합적으로 “장애”라 칭함)의 치료 또는 예방에 유용하다. 당업자는 장애, 또는 치료 또는 예방 방법이, 본원에 개시될 때, 이러한 개시는 이차적 의학적 용도 (예를들면, 장애 치료용 화합물, 장애 치료를 위한 화합물 용도, 및 장애 치료를 위한 의약품 제조에

있어서 화합물 용도)를 포괄한다는 것을 인정할 것이다.

- [0508] 일부 실시양태들에서, 본원에 개시되는 화합물은 장애의 치료 또는 예방에 유용하다. 일부 실시양태들에서, 본원에 개시되는 화합물은 장애 특수형의 치료 또는 예방에 유용하다. 일부 실시양태들에서, 본원에 개시되는 화합물은 장애 증상의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0509] 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태들에서, 본원에 개시되는 화합물은 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애의 예방에 유용하다. 일부 실시양태들에서, 본원에 개시되는 화합물은 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0510] 본 발명의 일 측면은 개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 개체에게, 치료 유효량의 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0511] 본 발명의 일 측면은 개체의 심부전을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 개체에게, 치료 유효량의 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0512] 본 발명의 일 측면은 저혈압 환자 또는 경계역 저혈압 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 환자에게, 치료 유효량의 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 일 측면은 개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0513] 본 발명의 일 측면은 개체의 심부전을 치료 또는 예방하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0514] 본 발명의 일 측면은 저혈압 환자 또는 경계역 저혈압 환자를 치료하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0515] 본 발명의 일 측면은 정상혈압 환자를 치료하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0516] 본 발명의 일 측면은 고혈압 환자를 치료하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0517] 본 발명의 일 측면은 심근경색증 환자를 치료하기 위한 의약품 제조에 있어서 본 발명 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0518] 본 발명의 일 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0519] 본 발명의 일 측면은 개체의 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용되기 위한 본 발명의 화합물; 본 발명의 제약 제품; 또는 본 발명의 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0520] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 다음으로 이루어진 리스트에서 선택된다: 심부전; 심부전증에서 심장 활동 감소; 심부전 연관 사망, 재경색, 및/또는 입원; 급성 심부전; 급성 비대성 심부전; 울혈성 심부전; 중증 울혈성 심부전; 장기 손상 관련 심부전 (예를들면, 신장 손상 또는 기능상실, 심장 판막 문제들, 심장 울동 문제들, 및/또는 간 손상); 좌심실 기능장애로 인한 심부전; 정상 박출계수를 가지는 심부전; 심근경색증에 이은 심혈관성 사망; 좌심실 기능상실 또는 좌심실 기능장애 환자의 심혈관성 사망; 심근경색증에 따른 병태; 좌심실 기능상실; 좌심실 기능장애; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 II 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 III 군 심부전; 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 IV 군 심부전; 방사성핵종 심실조영술에 의한 LVEF < 40%; 및 심장 초음파 또는 심실 대조 혈관조영술에 의한 LVEF ≤ 35%.
- [0521] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심부전이다.
- [0522] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심부전증에서 심장 활동 감소이다.
- [0523] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심부전 연관 사망, 재경색, 및/또는 입원이다.
- [0524] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 급성 심부전이다.

- [0525] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 급성 비대상성 심부전이다.
- [0526] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 울혈성 심부전이다.
- [0527] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 중증 울혈성 심부전이다.
- [0528] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 장기 손상 관련 심부전 (예를들면, 신장 손상 또는 기능상실, 심장 판막 문제들, 심장 울동 문제들, 및/또는 간 손상)이다.
- [0529] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 좌심실 기능장애로 인한 심부전이다.
- [0530] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 정상 박출계수를 가지는 심부전이다.
- [0531] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심근경색증에 이은 심혈관성 사망이다.
- [0532] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 좌심실 기능상실 또는 좌심실 기능장애 환자의 심혈관성 사망이다.
- [0533] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심근경색증에 따른 것이다.
- [0534] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 좌심실 기능상실이다.
- [0535] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 좌심실 기능장애이다.
- [0536] 의사들은 환자의 심부전을 증상의 중증도에 따라 분류할 수 있다. 아래 표는 가장 일반적으로 사용되는 분류법인, 뉴욕심장학회 (NYHA) 기능 분류를 나타낸 것이다. 환자들은 신체 활동 제한 정도에 따라 4가지 중 하나로 분류된다.

군	환자 증상
I	신체 활동 제한 없음. 통상의 신체 활동은 과도한 피로, 두근거림, 호흡곤란 (숨참)이 유발하지 않음.
II	약간의 신체 활동 제한. 정지 상태가 편안함. 통상의 신체 활동은 피로, 두근거림, 호흡곤란 (숨참)을 유발.
III	현저한 신체 활동 제한. 정지 상태가 편안함. 통상의 활동 이하에서 피로, 두근거림, 또는 호흡곤란을 유발.
IV	통증없이 임의의 신체 활동 수행 불가능. 정지 상태에서 심부전 징후. 임의의 신체 활동이 착수되면, 통증 증가.

- [0537]
- [0538] 따라서, 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 II 군 심부전이다.
- [0539] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 III 군 심부전이다.
- [0540] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류법에 따른 IV 군 심부전이다.
- [0541] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 방사성핵종 심실조영술에 의한 LVEF < 40%이다.
- [0542] 일부 실시양태들에서, 베타-3 아드레날린 수용체-매개된 장애는 심장 초음파 또는 심실 대조 혈관조영술에 의한 LVEF ≤ 35%이다.
- [0543] 다형체 및 유사다형체
- [0544] 다형성은 결정 격자에서 분자의 상이한 배열 및/또는 형태를 갖는 둘 이상의 결정질 상으로서 존재하는 물질의 능력이다. 다형체는 액체 상태 또는 기체 상태에서 동일한 특성을 나타내지만, 이들은 고체 상태에서 상이하게

거동할 수 있다.

- [0545] 단일-성분 다형체 이외에도, 약물은 염 및 다른 다성분 결정질 상으로서 또한 존재할 수 있다. 용매화물 및 수화물은 API 호스트, 및 게스트로서의 용매 또는 물 분자 중 하나를 각각 함유할 수 있다. 유사하게는, 게스트 화합물이 실온에서 고체인 경우, 생성된 형태는 종종 공결정으로 칭해진다. 염, 용매화물, 수화물 및 공결정은 또한 다형성을 나타낼 수 있다. 동일한 API 호스트를 공유하지만 그의 게스트에 대해 상이한 결정질 상은, 서로의 의사다형체로서 지칭될 수 있다.
- [0546] 용매화물은 분명한 결정 격자에서 결정화된 용매 분자를 함유한다. 결정화된 용매가 물인 용매화물은 수화물로 지칭된다. 물은 대기 중의 구성성분이기 때문에, 약물의 수화물은 오히려 쉽게 형성될 수 있다.
- [0547] 예로써, Stahly는 약 90%가 다수의 고체 형태를 나타내는 "광범위한 다양한 구조 유형"으로 이루어진 245개의 화합물의 다형체 스크리닝을 발표하였다. 전반적으로, 화합물의 대략 절반은 다형성이었으며, 이들은 종종 1 내지 3가지의 형태를 가졌다. 화합물 중 약 1/3은 수화물을 형성하였고, 약 1/3은 용매화물을 형성하였다. 64개의 화합물의 공결정 스크리닝으로부터의 데이터는 수화물 또는 용매화물 이외에 60%가 공결정을 형성함을 나타냈다. (G. P. Stahly, Crystal Growth & Design (2007), 7(6), 1007-1026)
- [0548] 동위원소
- [0549] 본 개시내용은 본원에 제공되는 화합물에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 동위원소는 원자 번호는 동일하지만, 질량수는 상이한 원자들을 포함한다. 본 발명의 소정의 특징은 원자 번호는 동일하지만, 질량수는 상이한 원자로 대체된, 본원에 제공되는 화합물에 존재하는 하나 이상의 원자의 모든 조합을 포함한다는 것을 이해하여야 한다. 그의 일례로는 본원에 제공되는 화합물 중 하나에서 발견되는 천연적으로 가장 풍부한 동위원소, 예컨대, ^1H 또는 ^{12}C 인 원자를 천연적으로 가장 풍부한 것이 아닌 동위원소, 예컨대, ^2H 또는 ^3H (^1H 를 대체), 또는 ^{11}C , ^{13}C , 또는 ^{14}C (^{12}C 를 대체)인 상이한 원자로 대체하는 것이다. 이러한 대체가 일어난 화합물은 동위원소-표지된 것으로서 일반적으로 지칭된다. 본 화합물의 동위원소-표지화는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 여러 가지의 상이한 합성 방법 중 어느 하나를 사용하여 완수될 수 있고, 이는 이러한 동위원소-표지화 수행에 필요한 합성 방법 및 이용가능한 시약에 대한 이해로 쉽게 확인된다. 일반적인 예로서, 및 제한 없이, 수소의 동위원소는 ^2H (중수소) 및 ^3H (삼중수소)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{11}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 를 포함한다. 질소의 동위원소는 ^{13}N 및 ^{15}N 를 포함한다. 산소의 동위원소는 ^{15}O , ^{17}O , 및 ^{18}O 를 포함한다. 불소의 동위원소는 ^{18}F 를 포함한다. 황의 동위원소는 ^{35}S 를 포함한다. 염소의 동위원소는 ^{36}Cl 를 포함한다. 브로민의 동위원소는 ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , 및 ^{82}Br 를 포함한다. 요오드의 동위원소는 ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , 및 ^{131}I 를 포함한다. 본 화합물 중 하나 이상을 포함하는, 예컨대, 합성, 사전 제제화 등 동안 제조된 것과 같은 조성물, 및 예컨대, 포유동물에서 본원에 기재된 장애 중 하나 이상을 치료하는데 사용하기 위한 의도로 제조된 것과 같은 제약 조성물이 제공되고, 여기서, 조성물 중 동위원소의 천연적으로 발생된 분포는 교란된다. 또한 염이 하나 이상의 위치에서 천연적으로 가장 풍부한 동위원소 이외의 동위원소로 대체된, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물 및 제약 조성물이 제공된다. 이러한 동위원소의 교란 또는 농축을 측정하는 방법, 예컨대, 질량 분광 측정법은 쉽게 이용가능하고, 방사성-동위원소인 동위원소의 경우는 추가의 방법, 예컨대, HPLC 또는 GC와 관련되어 사용되는 무선 검파기가 이용가능하다.
- [0550] 원하는 약리학적 프로파일을 유지하면서 흡수, 분포, 대사, 배설 및 독성 (ADMET) 특성을 개선시키는 것이 약물 개발의 주요 도전 과제이다. ADMET 특성을 개선시키기 위한 구조적 변화는 종종 납 화합물의 약리학을 변경시킨다. 중수소 치환이 ADMET 특성에 미치는 영향은 예측할 수 없지만, 선택적 경우에 중수소는 그의 약리학의 섭동을 최소화하면서 화합물의 ADMET 특성을 개선시킬 수 있다. 중수소가 치료 실체에서의 개선을 가능하게 하는 2가지 예는, CTP-347 및 CTP-354이다. CTP-347은 파록세틴의 임상적으로 관찰되는 CYP2D6의 메커니즘-기반 불활성화에 대한 감소된 원인을 가진 파록세틴의 중수소화된 버전이다. CTP-354는 저조한 약물동태학 (PK) 특성으로 인해 개발되지 않은 유망한 전임상 감마-아미노부티르산 A 수용체 (GABAA) 조정제 (L-838417)의 중수소화된 버전이다. 둘 다의 경우에, 중수소 치환은 모든 수소 화합물에 비해 생화학적 효력 및 선택성을 상당히 변경시키지 않으면서 안전성, 효능, 및/또는 내약성을 개선시키는 잠재력을 제공하는 개선된 ADMET 프로파일을 결과하였다. 상응하는 모든 수소 화합물에 비해 개선된 ADMET 프로파일 및 실질적으로 유사한 생화학적 효력 및 선택성을 가진 본 발명의 중수소 치환된 화합물이 제공된다.

- [0551] 다른 유용성
- [0552] 본 발명의 또 다른 목적은 방사선-영상화에서 뿐만 아니라, 방사선-표지된 화합물의 결합 억제에 의해 시험관내 및 생체내 둘 다에서 인간을 비롯한 조직 샘플에서 베타-3 아드레날린 수용체를 국소화 및 정량화하고 베타-3 아드레날린 수용체 리간드를 확인하는 검정에서 유용한 방사선-표지된 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 추가의 목적은 이러한 방사선-표지된 화합물을 포함하는 신규한 베타-3 아드레날린 수용체 검정을 개발하는 것이다.
- [0553] 본 개시내용은 본 화합물, 그의 중간체, 염 및 결정 형태에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 동위원소는 원자 번호는 동일하지만, 질량수는 상이한 원자들을 포함한다. 본 발명의 한 측면은 원자 번호는 동일하지만, 질량수는 상이한 원자로 대체된, 본 화합물, 그의 중간체, 염 및 결정질 형태에 존재하는 하나 이상의 원자의 모든 조합을 포함한다. 그의 일례로는 본 화합물, 그의 중간체, 염 및 결정질 형태 중 하나에서 발견되는 천연적으로 가장 풍부한 동위원소, 예컨대, ^1H 또는 ^{12}C 인 원자를 천연적으로 가장 풍부한 것이 아닌 동위원소, 예컨대, ^2H 또는 ^3H (^1H 를 대체), 또는 ^{11}C , ^{13}C , 또는 ^{14}C (^{12}C 를 대체)인 상이한 원자로 대체하는 것이다. 이러한 대체가 일어난 화합물은 동위원소-표지된 화합물로서 일반적으로 지칭된다. 본 화합물, 그의 중간체, 염 및 결정질 형태의 동위원소-표지화는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 여러 가지의 상이한 합성 방법 중 어느 하나를 사용하여 완수될 수 있고, 이는 이러한 동위원소-표지화 수행에 필요한 합성 방법 및 이용가능한 시약에 대한 이해로 쉽게 확인된다. 일반적인 예로서, 및 제한 없이, 수소의 동위원소는 ^2H (중수소) 및 ^3H (삼중수소)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{11}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 를 포함한다. 질소의 동위원소는 ^{13}N 및 ^{15}N 를 포함한다. 산소의 동위원소는 ^{15}O , ^{17}O , 및 ^{18}O 를 포함한다. 불소의 동위원소는 ^{18}F 를 포함한다. 황의 동위원소는 ^{35}S 를 포함한다. 염소의 동위원소는 ^{36}Cl 를 포함한다. 브로민의 동위원소는 ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , 및 ^{82}Br 를 포함한다. 요오드의 동위원소는 ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , 및 ^{131}I 를 포함한다. 본 발명의 또 다른 측면은 본 화합물, 그의 중간체, 염 및 결정질 형태 중 하나 이상을 포함하는, 예컨대, 합성, 사전 체제화 등 동안 제조된 것과 같은 조성물, 및 예컨대, 포유동물에서 본원에 기재된 장애 중 하나 이상을 치료하는데 사용하기 위한 의도로 제조된 것과 같은 제약 조성물을 포함하며, 여기서, 조성물 중 동위원소의 천연적으로 발생된 분포는 교란된다. 본 발명의 또 다른 측면은 화합물이 하나 이상의 위치에서 천연적으로 가장 풍부한 동위원소 이외의 동위원소로 대체된, 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물 및 제약 조성물을 포함한다. 이러한 동위원소의 교란 또는 농축을 측정하는 방법, 예컨대, 질량 분광측정법은 쉽게 이용가능하고, 방사성-동위원소인 동위원소의 경우는 추가의 방법, 예컨대, HPLC 또는 GC와 관련되어 사용되는 무선 검파기가 이용가능하다.
- [0554] 본 발명의 특정 동위원소-표지된 화합물은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 몇몇 실시양태에서, 방사성 핵종 ^3H 및/또는 ^{14}C 동위원소가 이들 연구에 유용하다. 추가로, 더욱 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^2H)로의 치환은 더욱 양호한 대사 안정성 (예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)으로 인한 특정 치료학적 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 이후 도면 및 실시예에 개시된 것과 유사한 하기 절차에 의해 동위원소 표지되지 않은 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환시킴으로써 제조될 수 있다. 유용한 다른 합성 방법은 이후 논의된다. 게다가, 본 발명의 화합물에 제시된 모든 원자는 이러한 원자의 가장 흔히 나타나는 동위원소이거나, 또는 보기드문 방사선-동위원소 또는 비-방사선활성 동위원소일 수 있음을 이해해야 한다.
- [0555] 방사성-동위원소를 유기 화합물 내로 혼입하는 합성 방법은 본원에 제공된 화합물에 적용가능하고 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이들 합성 방법, 예를 들어, 활성 수준의 삼중수소를 표적 분자 내로 혼입하는 합성 방법은 하기와 같다:
- [0556] A. 삼중수소 기체를 사용한 촉매적 환원: 이 절차는 보통 높은 특이적 활성 생성물을 수득하고, 할로젠화 또는 불포화 전구체를 필요로 한다.
- [0557] B. 수소화붕소나트륨 [^3H]를 사용한 환원: 이 절차는 다소 저렴하고, 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유하는 전구체를 필요로 한다.
- [0558] C. 수소화알루미늄리튬 [^3H]을 사용한 환원: 이 절차는 거의 이론상의 특이적 활성으로 생성물을 제공한다. 이는

알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유하는 전구체를 또한 필요로 한다.

- [0559] D. 삼중수소 기체 노출 표지화: 이 절차는 적합한 촉매의 존재 하에 삼중수소 기체에 대해 교환가능한 양성자를 함유하는 전구체를 노출시키는 것을 포함한다.
- [0560] E. 메틸 요오다이드 [^3H]을 사용한 N-메틸화: 이 절차는 보통 적절한 전구체를 높은 특이적 활성의 메틸 요오다이드 (^3H)로 처리함으로써 O-메틸 또는 N-메틸 (^3H) 생성물을 제조하기 위해 사용된다. 이 방법은 일반적으로 더 높은 특이적 활성, 예컨대 예를 들어, 약 70 내지 90 Ci/mmol를 허용한다.
- [0561] 활성 수준의 ^{125}I 를 표적 분자에 혼입하는 합성 방법은 다음을 포함한다:
- [0562] A. 샌드마이어 및 유사 반응: 이 절차는 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민을 디아조늄 염, 예컨대 디아조늄 테트라플루오로보레이트 염으로 변형시키고, 후속적으로 Na^{125}I 를 사용하여 ^{125}I 표지된 화합물로 변환시킨다. 대표적인 절차는 문헌 [Zhu, G-D. and co-workers in J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948]에 보고되었다.
- [0563] B. 페놀의 오르토 ^{125}I 아이오딘화: 이 절차는 문헌 [Collier, T. L. and co-workers in J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266]에 보고된 바와 같이 페놀의 오르토 위치에 ^{125}I 의 혼입을 허용한다.
- [0564] C. ^{125}I 를 사용한 아릴 및 헤테로아릴 브로마이드 교환: 이 방법은 일반적으로 2 단계 공정이다. 제1 단계는, 트리알킬틴할라이드 또는 헥사알킬디틴 [예를 들어, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]의 존재 하에, 예를 들어, Pd 촉매화 반응 [즉 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$]을 이용하여 또는 아릴 또는 헤테로아릴 리튬을 통해 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드를 상응하는 트리-알킬틴 중간체로 전환시키는 것이다. 대표적인 절차는 문헌 [Le Bas, M.-D. and co-workers in J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282]에 보고되었다.
- [0565] 방사능표지된 베타-3 아드레날린 수용체 화학식 (Ia)의 화합물은 화합물을 확인/평가하기 위한 스크리닝 검정에서 사용될 수 있다. 일반적인 용어에서, 새로 합성된 또는 확인된 화합물 (즉, 시험 화합물)은 “방사능-표지된 화학식 (Ia)의 화합물”의 베타-3 아드레날린 수용체로의 결합을 감소시키는 그의 능력으로 평가될 수 있다. 따라서, 베타-3 아드레날린 수용체에 결합하는 “방사능표지된 화학식 (Ia)의 화합물”과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 그의 결합 친화성과 직접 관련된다.
- [0566] 소정의 표지된 본 발명의 화합물은 소정의 베타-3 아드레날린 수용체에 결합한다. 한 실시양태에서, 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 500 μM 미만이고, 다른 실시양태에서, 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 100 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서, 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 10 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서, 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 1 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서, 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 0.1 μM 미만이다.
- [0567] 조성물 및 제제
- [0568] 제제는 임의의 적합한 방법, 전형적으로 활성 화합물 (들)을 액체 또는 미세하게 분할된 고체 담체 또는 둘 다와 요구되는 비율로 균일하게 혼합한 후, 필요한 경우, 생성된 혼합물을 원하는 형상으로 형성시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0569] 종래 부형제, 예컨대, 결합화제, 충전제, 허용되는 습윤화제, 정제화 윤활제 및 봉해제가 경구 투여용 정제 및 캡슐제에 사용될 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 용액제, 에멀전, 수성 또는 오일성 현탁제, 및 시럽제 형태일 수 있다. 대안적으로, 경구용 제제는 사용 전 물 또는 또 다른 적합한 액체 비히클로 재구성될 수 있는 건식 산제 형태일 수 있다. 추가의 첨가제, 예컨대 현탁화제 또는 유화제, 비수성 비히클 (식용 오일 포함), 보존제 및 향미제 및 착색제가 액체 제제에 첨가될 수 있다. 비경구 투여 형태는, 본원에 제공된 화합물을 적합한 액체 비히클에 용해시키고, 충전시키기 전, 용액을 필터 멸균시키고, 적절한 바이알 또는 앰플을 실링하여 제조될 수 있다. 이는 단지 관련 기술분야에 널리 공지된, 투여 형태를 제조하는 다수의 적절한 방법의 일부 일례일 뿐이다.
- [0570] 본 발명의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 기술을 사용하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 본원에서 언급된 것 이외의, 적합한 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야에 공지되어 있다; 예를 들어 문헌 [Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams &

Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*)] 참조.

- [0571] 예방 또는 치료에 사용하기 위해, 본원에 제공된 화합물은, 대안적 사용에서, 원료 또는 순수한 화학물질로서 투여될 수 있다는 것도 가능하지만, 화합물 또는 활성 성분을, 제약상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 제약 제제 또는 조성물로서 제공하는 것이 바람직하다.
- [0572] 제약 제제는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 질 또는 비경구 (근육내, 피하 및 정맥내) 투여용으로 적합한 것 또는 흡입, 통기에 의한, 또는 경피용 패치에 의한 투여에 적합한 형태의 것을 포함한다. 경피용 패치는 약물을 최소로 분해시키면서 효율적인 방식으로 흡수될 수 있도록 약물을 제공함으로써 제어된 속도로 약물을 분배한다. 전형적으로, 경피용 패치는 불투과성 지지층, 단일 감압 접착제 및 이형 라이너가 있는 제거 가능한 보호층을 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 통상의 기술자의 필요에 기초하여 원하는 효과적인 경피용 패치를 제작하는데 적절한 기법을 이해하고, 인식할 것이다.
- [0573] 따라서, 종래 아주반트, 담체, 또는 희석제와 함께, 본원에 제공된 화합물은 제약 제제 및 그의 단위 투여의 형태 내로 배치될 수 있고, 상기 형태로 고체, 예컨대, 이 모두 경구용으로서, 정제 또는 충전된 캡슐제, 또는 액체, 예컨대, 용액제, 현탁제, 에멀전, 엘릭시르, 겔제 또는 이들로 충전된 캡슐제로서, 직장 투여용으로 좌제 형태로; 또는 비경구용 (피하 포함)으로 멸균 주사액의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 제약 조성물 및 그의 단위 투여 형태는 추가의 활성 화합물 또는 주성분과 함께 또는 없이, 종래 비율로 종래 성분들을 포함할 수 있으며, 이러한 단위 투여 형태는 사용되는 의도하는 1일 투여량 범위에 비례하는 임의의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0574] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은 예를 들어, 정제, 캡슐제, 현탁제 또는 액체제의 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위 형태로 제조된다. 이러한 투여 단위의 예는 종래 첨가제, 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분과 함께; 결합제, 예컨대, 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 함께; 붕해제, 예컨대, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 소듐 카르복시메틸-셀룰로스와 함께; 및 윤활제, 예컨대, 탈크 또는 스테아린산마그네슘과 함께 포함하는, 캡슐제, 정제, 산제, 과립제 또는 현탁제가 있다. 활성 성분은, 예를 들어, 염수, 텍스트로스 또는 물이 적합한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있는 조성물로서 주사에 의해 또한 투여될 수 있다.
- [0575] 본원에 제공된 화합물은 제약 조성물, 특히 베타-3 아드레날린 수용체 조절제로서 활성 성분으로서 사용될 수 있다. "제약 조성물"의 맥락에서 정의된, 용어 "활성 성분"은 일반적으로 어떤 제약상 효과를 제공하지 않는 것으로 알려진, "불활성 성분"과는 대조적으로, 주요 약리 효과를 제공하는 제약 조성물의 성분을 지칭한다.
- [0576] 본원에 제공된 화합물이 사용될 때, 용량은 광범위한 제한 범위 내에서 달라질 수 있으며, 관례상 및 의사에게 알려져 있는 바와 같이, 각각의 개별 사례별로 개체의 상태에 맞게 적합화되어야 한다. 예를 들어, 이는 치료하고자 하는 질병의 성질 및 중증도, 개체, 예컨대 환자의 상태, 사용되는 화합물, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료 또는 예방적으로 수행되는지 여부, 또는 본원에 제공된 화합물 이외에 추가의 활성 화합물이 투여되는지 여부에 따라 달라진다. 대표적인 용량은 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 2500 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 500 mg, 약 0.001 mg 내지 약 250 mg, 약 0.001 mg 내지 100 mg, 약 0.001 mg 내지 약 50 mg 및 약 0.001 mg 내지 약 25 mg를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 하루 동안 다중 용량이 투여될 수 있으며, 특히 상대적으로 대량이 필요한 것으로 간주될 때, 예를 들어, 2, 3, 또는 4 회분 용량으로 투여될 수 있다. 개체에 따라, 및 건강관리 제공자로부터 적절한 것으로 간주되는 바에 따라, 본원에 기재된 용량으로부터 더 많은 양으로 또는 더 적은 양으로 이탈된 값을 가질 필요가 있을 수 있다.
- [0577] 치료에 사용하는데 필요한 활성 성분, 또는 그의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정 염 뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 병태의 성질 및 개체의 연령 및 병태에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로는 주치의 또는 임상 의의 재량에 따라 달라지게 될 것이다. 일반적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 모델 시스템, 전형적으로 동물 모델에서 수득된 생체내 데이터를 또 다른, 예컨대, 인간의 것으로 외삽하는 방법을 이해한다. 일부 환경에서, 이들 외삽은 단지 또 다른, 예컨대, 포유동물, 바람직하게는 인간과의 비교로 동물 모델의 체중에 기초할 수 있지만, 더 빈번하게는 이들 외삽은 간단하게 체중에 기초한다기 보다는 여러 가지의 인자를 포함한다. 대표적인 인자는 개체의 유형, 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학적 상태, 질환의 중증도, 투여 경로, 약리학상 고려 사항, 예컨대, 사용되는 특정 화합물의 활성, 효능, 약물동태학적 성질 및 독성 프로파일, 약물 전달 시스템 사용 여부, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료 또는 예방적으로 수행되는지 여부, 또는 본원에 제공된 화합물 이외에 추가의 활성 화합물, 예컨대, 약물 조합의 일부가 투여되는지 여부를 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및/또는 조성물을 이용하여 질환 상태를 치료하기 위한 투여 요법은 상기 언급된 바와 같이 여러 가지의 인자에 따라

선택된다. 따라서, 사용되는 실제 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있으므로, 바람직한 투여 요법으로부터 벗어날 수 있으며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이들 전형적인 범위 밖의 투여량 및 투여 요법을 시험할 수 있고, 적절할 경우, 본원에 개시된 방법에서 사용할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

- [0578] 바람직한 용량은 편의상 단일 용량으로, 또는 적절한 간격을 두고 투여되는 분할된 용량으로, 예를 들어, 1일에 2, 3, 4회 또는 그 초과의 하위용량으로 제공될 수 있다. 하위용량 그 자체도 예컨대, 다수회에 걸친 이산형으로 느슨하게 이격된 투여로 추가로 분할될 수 있다. 1일 용량은 특히 적절한 것으로 간주되는 바에 따라 상대적으로 대량이 투여되는 경우에는 수회, 예를 들어, 2, 3 또는 4회부 투여로 분할될 수 있다. 적절할 경우, 개체 거동에 따라, 지시된 1일 용량으로부터 더 많은 양으로 또는 더 적은 양으로 이탈될 필요가 있을 수 있다.
- [0579] 본원에 제공된 화합물은 다종다양한 경구용 및 비경구용 투여 형태로 투여될 수 있다. 투여 형태는, 활성 성분으로서, 본원에 제공되는 화합물 또는 본원에 제공되는 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 포함한다는 것은 당업자에게 명백하다.
- [0580] 본원에 제공된 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위해, 적합한 제약상 허용되는 담체의 선택은 고체, 액체, 또는 둘 다의 혼합물일 수 있다. 고체 형태 제제는 산제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세트, 좌제 및 분산성 과립제를 포함한다. 고체 담체는 하나 이상의 성분일 수 있고, 이것은 또한 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁화제, 결합제, 보존제, 정제 방해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있다.
- [0581] 산제에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물 중에 있는 미분된 고체이다.
- [0582] 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합능을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고, 목적하는 형상 및 크기로 압축된다.
- [0583] 산제 및 정제는 다양한 백분율 양의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 산제 또는 정제 중의 대표적인 양은 활성 화합물의 0.5 내지 약 90%일 수 있으나; 통상의 기술자는 이들 범위 이외의 양이 필요한 경우를 알 것이다. 산제 및 정제를 위한 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 용어 "제제"는 캡슐제를 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과 활성 화합물의 제제를 지칭하며, 여기서 담체를 함유한 또는 함유하지 않은 활성 성분은 담체에 의해 둘러싸여 있고, 따라서 담체와 회합되어 있다. 유사하게, 카세트 및 로젠지제가 포함된다. 정제, 산제, 캡슐제, 환제, 카세트 및 로젠지제는 경구 투여에 적합한 고체 형태로서 사용될 수 있다.
- [0584] 좌제를 제조하기 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터와의 혼합물을 먼저 용융시키고, 활성 성분을 그 안에서, 교반에 의해서와 같이, 균질하게 분산시킨다. 그 다음에, 용융된 균질 혼합물을 통상의 크기의 주형에 붓고, 냉각시킴으로써 고체화시킨다.
- [0585] 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분 이외에도 관련 기술분야에 적절한 것으로 공지된 바와 같은 담체를 함유한 페사리, 탐폰, 크림제, 젤제, 페이스트, 발포제 또는 분무제로서 존재할 수 있다.
- [0586] 액체 형태 제제는 용액제, 현탁액제 및 에멀전제, 예를 들어, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액제를 포함한다. 예를 들어, 비경구 주사 액체 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액제로서 제제화될 수 있다. 주사가 가능한 제제, 예를 들어, 주사가 가능한 멸균 수성 또는 유성 현탁액제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여, 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 주사가 가능한 멸균 제제는 또한 비경구로 허용되는 비독성 희석제 또는 용매, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중 용액로서의 주사가 가능한 멸균 용액제 또는 현탁액제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 배합 고정유가 사용될 수 있다. 게다가, 지방산, 예컨대 올레산은 주사제의 제조에서의 용도가 밝혀져 있다.
- [0587] 따라서, 본원에 제공된 화합물은 (예를 들어, 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있고, 앰플, 미리 채워진 주사기, 적은 부피 주입에서의 단위 투여 형태, 또는 첨가된 보존제를 함유한 다중-용량 용기로 존재할 수 있다. 제약 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액제, 용액제 또는 에멀전제와 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원-무함유 물과 함께 구성하기 위한, 멸균 고체의 무균 단리에 의해 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 얻어진 산제 형태일 수 있다.

- [0588] 경구 사용에 적합한 수성 제제는 물에 활성 성분을 용해시키거나 현탁시키고 필요에 따라 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다.
- [0589] 경구 사용에 적합한 수성 현탁액제는 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 또는 다른 널리 공지된 현탁화제와 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0590] 또한, 사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되는 것으로 의도되는 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태는, 용액제, 현탁액제 및 에멀전제를 포함한다. 이들 제제는 활성 성분 이외에도 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.
- [0591] 표피로의 국소 투여를 위해, 본원에 제공된 화합물은 연고제, 크림제 또는 로션제로서, 또는 경피 패치로서 제제화될 수 있다.
- [0592] 연고제 및 크림제는, 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 겔화제가 첨가된 수성 또는 유성 기재와 함께 제제화될 수 있다. 로션제는 수성 또는 유성 기재와 함께 제제화될 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁화제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다.
- [0593] 구강으로의 국소 투여에 적합한 제제는 향미 기재, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성제를 포함하는 로젠지제; 불활성 기재 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아 중에 활성 성분을 포함하는 파스틸; 및 적합한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함한 구강세척제를 포함한다.
- [0594] 용액제 또는 현탁액제는 통상의 수단, 예를 들어 점적기, 피펫 또는 분무기를 사용하여 비강에 직접 도포된다. 제제는 단일 또는 다중-용량 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 다중-용량 형태에서, 이것은 용액제 또는 현탁액제의 적절한 미리 결정된 부피를 환자에게 투여함으로써 달성될 수 있다. 분무기의 경우에, 이것은 예를 들어 계량 원자화 분무 펌프에 의해 달성될 수 있다.
- [0595] 기도로의 투여는 또한 에어로졸 제제에 의해 달성될 수 있고, 여기서 활성 성분은 적합한 추진체를 함유한 가압 팩으로 제공된다. 본원에 제공된 화합물 또는 이들을 포함하는 제약 조성물이 에어로졸 (예를 들어, 흡입에 의한 비내 에어로졸)로서 투여되는 경우, 이것은 분무기, 네블라이저, 펌프 네블라이저, 흡입기, 계량 흡입기 또는 건조 분말 흡입기를 이용하여 수행될 수 있다. 에어로졸로서의 본원에 제공된 화합물의 투여를 위한 제형 형태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다. 그의 제조를 위해, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물의 용액제 또는 분산액제는 물, 물/알콜 혼합물 또는 적합한 염수 용액 중에서, 예를 들어 통상의 첨가제 (예를 들어 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제), 생체이용률을 증가시키기 위한 흡수 증진제, 가용화제, 분산제 등을 이용하여 사용될 수 있고, 적절한 경우, 통상의 추진체, 예를 들어, 이산화탄소, CFC, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄 등을 이용하여 사용될 수 있다. 에어로졸은 편의상 계면활성제, 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브의 제공에 의해 제어될 수 있다.
- [0596] 비내 제제를 포함한, 기도로의 투여를 위해 의도된 제제에서, 화합물은 일반적으로 예를 들어 대략 10 μm 이하의 작은 입자 크기를 가질 것이다. 이러한 입자 크기는 관련 기술분야에 공지된 수단, 예를 들어 미세화에 의해 얻어질 수 있다. 목적하는 경우, 활성 성분의 지속 방출을 제공하기 위해 적합한 제제가 사용될 수 있다.
- [0597] 대안적으로, 활성 성분은 건조 분말, 예를 들어, 적합한 분말 기재, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 중의 화합물의 분말 믹스의 형태로 제공될 수 있다. 편리하게는 분말 담체는 비강에서 겔을 형성할 것이다. 분말 조성물은, 예를 들어, 흡입기에 의해 분말이 투여될 수 있는 젤라틴 또는 블리스터 팩의 단위 투여 형태 (예를 들어, 캡슐 또는 카트리지)로 존재할 수 있다.
- [0598] 제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유한 단위 용량으로 하위분할된다. 단위 투여 형태는 패키징된 제제일 수 있고, 상기 패키지는 분리된 양의 제제, 예컨대 패킷된 정제, 캡슐제, 및 바이알 또는 앰플 중의 산제를 함유한다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐제, 정제, 카세트 또는 로젠지제 자체일 수 있거나, 이것은 적절한 수의 이들 중 어느 하나의 포장된 형태일 수 있다.
- [0599] 경구 투여용 정제 또는 캡슐 및 정맥내 투여용 액체가 바람직한 조성물이다.
- [0600] 본원에 제공된 화합물은 임의로는 무기 및 유기 산을 포함한 제약상 허용되는 비독성 산으로부터 제조된 제약상 허용되는 산 부가염을 포함한 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 대표적인 산은 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캠프르술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸

르산, 브로민화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만텔산, 메탄술폰산, 뮤신산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 옥살산, *p*-톨루엔술폰산 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 카르복실산 관능기를 함유하는 본원에 제공된 특정 화합물은 임의로는 비독성, 제약상 허용되는 금속 양이온 및 유기 염기로부터 유래된 양이온을 함유하는 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 대표적인 금속은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서 제약상 허용되는 금속은 나트륨이다. 대표적인 유기 염기는 벤자틴 (N^1, N^2 -디벤질에탄-1,2-디아민), 클로로프로카인 (2-(디에틸아민)에틸 4-(클로로아미노)벤조에이트), 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(메틸아미노)헥산-1,2,3,4,5-펜탄올), 프로카인 (2-(디에틸아미노아미노)에틸 4-아미노벤조에이트) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 제약상 허용되는 염은 문헌 [Berge, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977)]에 열거되어 있다.

[0601] 산 부가염은 화합물 합성의 직접적인 생성물로서 수득될 수 있다. 대안으로, 유리 염기는 용매를 증발시키거나 또는 달리 염 및 용매를 분리함으로써 단리되는 염 및 적절한 산을 함유한 적합한 용매에 용해될 수 있다. 본원에 제공된 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 이용하여 표준 저분자량 용매와의 용매 화물을 형성할 수 있다.

[0602] 본원에 제공된 화합물은 "전구약물"로 전환될 수 있다. 용어 "전구약물"은 관련 기술분야에 공지된 특정 화학적 기를 갖도록 개질된 화합물을 지칭하며, 개체에 투여되는 경우에 생체내 변환되어 모 화합물을 제공한다. 따라서, 전구약물은 일시적인 방식으로 사용되는 하나 이상의 특수화된 비독성 보호기를 함유하여 화합물의 성질을 변경시키거나 제거하는 본원에 제공된 화합물로서 여겨질 수 있다. 하나의 일반적인 측면에서, "전구약물" 접근법은 경구 흡수를 용이하게 하기 위해 활용된다. 철저한 논의가 문헌 [A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; 및 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공된다.

[0603] 본 발명의 일부 실시양태는 본원에 개시된 화합물 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 적어도 1종의 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 약제 및 제약상 허용되는 담체와 함께 혼합하는 것을 포함하는 "조합-요법"을 위한 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.

[0604] 베타-3 아드레날린 수용체 조절제를 제약 조성물 중 활성 성분으로서 활용하는 경우, 인간에서만 아니라 다른 비-인간 포유동물에서의 사용을 의도함을 주의한다. 동물 건강관리 영역에서의 최근 진보는 반려 동물 (예를 들어, 고양이, 개 등) 및 가축 (예를 들어, 말, 소, 등)에서의 베타-3 아드레날린 수용체-연관 질환 또는 장애의 치료를 위한 활성제, 예컨대 베타-3 아드레날린 수용체 조절제의 사용을 위해 제공된 고려사항을 요구한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 설정에서 이러한 화합물의 유용성의 이해로 쉽게 확인된다.

[0605] 개시된 수용체 및 방법의 다른 용도는 특히 본 개시내용을 고찰함으로써 당업자에게 명백해질 것이다.

[0606] 인식되는 바와 같이, 본원에 제공된 방법의 단계는 임의의 특정 횟수 또는 임의의 특정 순서로 수행될 필요는 없다. 본 발명의 추가의 목적, 이점 및 신규한 특징은 그의 하기 실시예의 실험에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이고, 이는 예시적인 것으로 의도되고 제한하려는 것은 아니다.

[0607] 실시예들

[0608] 실시예 1: 본 발명의 화합물 합성.

[0609] 본원에 개시된 화합물 및 그의 합성은 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다. 본 발명의 화합물 합성을 위한 추가 설명은 도 1 내지 24에 제시되고, 명세서 전반에 걸쳐 동일 기호들은 동일한 의미를 가진다. 하기 실시예는 본 발명을 추가 정의하기 위해 제공되지만, 본 발명은 이들 실시예의 세부 사항에 제한되지는 않는다. 상기 및 하기에 본원에 기재된 화합물은, AutoNom version 2.2, CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7, 또는 ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076에 따라 명명된다. 특정 경우에 일반명이 사용되고, 이들 일반명이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 것으로 이해된다.

[0610] **화학:** 양성자 핵 자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼은 5 mm BBFO 프로브가 장착된 브루커 어벤스 III-400 상에서 기록하였다. 화학적 이동은 기준으로서 사용된 잔존 용매 신호에 대해 백만분율 (ppm)로 나타냈다. NMR 약어는 다음과 같이 사용된다: s = 단일선, d = 이중선, dd = 이중선의 이중선, ddd = 이중선의 이중선의 이중선, dddd = 이중선의 이중선의 이중선의 이중선, dt = 삼중선의 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, bs = 넓은

단일선, sxt = 육중선 . 마이크로와 조사는 InitiatorTM (Biotage[®])를 이용하여 수행하였다. 박층 크로마토그래피 (TLC)는 실리카 겔 60 F₂₅₄ (머크(Merck)) 상에서 수행하고, 정제용 박층 크로마토그래피 (정제용 TLC)는 PK6F 실리카 겔 60 Å 1 mm 플레이트 (와트만) 상에서 수행하고, 칼럼 크로마토그래피는 키젤겔 60, 0.063-0.200 mm (머크)를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 수행하였다. 증발을 감압 하에 부치(Buechi) 회전 증발기 상에서 행하였다. 셀라이트(Celite)® 545는 팔라듐의 여과에 사용하였다.

[0611] LCMS 스펙: HPLC-애질런트 1200; 펌프: G1312A; DAD:G1315B; 오토샘플러: G1367B; 질량 분석계-애질런트 G1956A; 이온화 공급원: ESI; 건조 기체 유량:10 L/분; 네블라이저 압력: 40 psig; 건조 기체 온도: 350℃; 모세관 전압: 2500 V) 소프트웨어: 애질런트 켈스태이션 Rev.B.04.03.

[0612] 실시예 1.1: 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0613] 단계 A: 벤질 4-알릴-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.

[0614] THF (36.44 mL) 중 벤질 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (51 g, 218.6 mmol)의 혼합물에 3-브로모프로판-1-엔 (54.72 mL, 655.92 mmol) 및 포화 NH₄Cl (114 mL, 218.6 mmol) 수용액을 첨가하였다. 이어 아연 가루 (31.59 g, 483.1 mmol)를 일부씩 첨가하면서 내부 반응 온도를 40 °C 미만으로 유지하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, H₂SO₄ (10%, 225 mL)로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 celite® 패드를 통과시켜 여과하고 MTBE (1 L)로 세척하였다. 수성층을 MTBE (2x) 및 EtOAc (1x)로 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 이어 dried over MgSO₄ 상에서 건조, 여과 및 농축하여 표제 화합물 (62.39 g, 104% yield)을 얻었다. 이것은 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 276.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.55-1.63 (m, 5H), 2.24 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 3.25 (bs, 2H), 3.93 (bs, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.21 (td, J = 9.54, 1.89 Hz, 1H), 5.79-5.93 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 5.18, 3.41 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H).

[0615] 단계 B: 벤질 4-(2,3-Di히드록시프로필)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.

[0616] K₃Fe(CN)₆ (62.64 g, 190.3 mmol), K₂CO₃ (26.29 g, 190.3 mmol), 퀴누클리딘 (0.25 g, 2.25 mmol), K₂OsO₂(OH)₄ (0.20 g, 0.53 mmol)의 혼합물을 H₂O (354.0 mL)에 녹이고 이어 실온에서 20 min 동안 교반하였다. (주의: 모든 염이 물에 녹지 않는다). *t*-BuOH (354 mL) 중 벤질 4-알릴-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 용액 (14.72 g, 53.44 mmol)이 제조한 후 실온에서 투입 깔대기를 통해 수성 염 용액에 일부씩 첨가하였다. (주의: 벤질 4-알릴-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 용액이 첨가되면 모든 염이 용액이 되었다) 이어 메탄술폰아미드 (5.08 g, 53.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 적색에서 녹색으로 변하고, 실온에서 5 h 동안 교반하였다. 반응을 Na₂SO₃ (51.5 g) 로 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고 농축하였다. 잔류물을 EtOAc에 녹이고 물 및 염수로 추출하고, 이어 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (19 g, 115% yield)을 오일로서 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 310.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (dd, J = 14.65, 2.27 Hz, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.72 (dd, J = 14.65, 11.12 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 12.63 Hz, 1H), 1.88 (t, J = 5.43 Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 1H), 3.48 (ddd, J = 10.86, 6.95, 5.68 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 10.80, 4.61, 3.54 Hz, 1H), 3.92 (bs, 2H), 4.14 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H).

[0617] 단계 C: 벤질 3-히드록시-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0618] CH₂Cl₂ (16 mL) 및 피리딘 (8.90 mL) 중 벤질 4-(2,3-디히드록시프로필)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (17.80 g, 57.55 mmol) 용액에 질소 하에서 *N,N*-디메틸피리딘-4-아민 (1.41 g, 11.51 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (12.07 g, 63.30 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 물로 켄칭시키고 DCM (5x)로 추출하였다. 합친 유기층을 1M HCl 수용액, 물 및 염수로 세척하고, 이어 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (12.5 g, 75% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 292.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.53-1.60 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 13.52, 1.26, 1.14 Hz, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 13.52, 6.44 Hz, 1H), 3.41 (bs, 2H), 3.67 (dd, J = 12.51, 6.44 Hz, 2H), 3.74 (ddd, J = 9.60, 2.53, 1.01

Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 9.60, 4.55$ Hz, 1H), 4.39-4.48 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 5H).

[0619] 단계 D: 벤질 3-아지도-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0620] 벤질 3-히드록시-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (10 g, 34.31 mmol)를 질소 하에서 피리딘 (22 mL)에 녹이고 이어 0 °C로 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (8.76 mL, 113.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. (주의: 침전물이 형성되었다.). 반응 완료 후, EtOAc로 희석하고 이어 H₂O (40 mL), HCl (1N, 30 mL), 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (2x)로 역추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 벤질 3-((메틸술포닐)옥시)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 갈색 오일로서 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS $m/z = 370.0$ [M+H]⁺.

[0621] 이전 단계로부터의 벤질 3-((메틸술포닐)옥시)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 질소 하에서 DMF (30 mL)에 용해시켰다. 아지드화나트륨 (5.13 g, 78.91 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (2x)로 역추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (10.02 g, 92% 수율)을 수득하였다. LCMS $m/z = 317.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.56-1.70 (m, 3H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 1H), 2.03 (dd, $J = 13.64, 7.07$ Hz, 1H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.72-3.83 (m, 2H), 3.85 (ddd, $J = 9.98, 3.16, 1.01$ Hz, 1H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H).

[0622] 단계 E: 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0623] THF (220 mL) 중 벤질 3-아지도-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (13.11 g, 41.43 mmol) 용액에 아세트산 (16.59 mL, 290.0 mmol) 및 아연 가루 (10.84 g, 165.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70 °C에서 1 h 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, NaHCO₃로 pH 7로 중화시켰다. 혼합물을 celite® 패드에 통과시키고, EtOAc 및 IPA/DCM (30%)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 역추출하였다. (주의: 생성물은 여전히 수성층에 잔류하고 이것을 IPA/DCM (30%)로 역추출하였다. 합친 추출물을 MgSO₄상에서 건조하고 농축하여 벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를, 백색 껌질 고체로서 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS $m/z = 291.2$ [M+H]⁺.

[0624] 이전 단계로부터의 벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 CH₂Cl₂ (220 mL)에 녹이고 이어 DIEA (14.43 mL, 82.86 mmol) 및 (BOC)₂O (13.56 g, 62.15 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 제거하고 이어 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (11.55 g, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $m/z = 391.4$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.44 (s, 9H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.58-1.74 (m, 4H), 2.12 (dd, $J = 13.14, 8.08$ Hz, 1H), 3.32-3.43 (m, 2H), 3.63 (dd, $J = 9.09, 5.56$ Hz, 1H), 3.67-3.79 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 8.97, 6.19$ Hz, 1H), 4.21-4.43 (m, 1H), 4.67-4.70 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H).

[0625] 단계 F: 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 거울상이성질체의 키랄 HPLC 분리.

[0626] 순상 정제 키랄 HPLC에 의해 다음 조건으로 라세미 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (11.55 g, 29.58 mmol)를 분리하여 두 거울상이성질체들을 수득하였다:

[0627] 컬럼: Chiralcel OD, 5 cm x 50 cm ID, 20 μm 입자 크기

[0628] 용리액: TEA (0.1%)를 가지는 EtOH/Hex (10%)

[0629] 주입: 주입 당 800 mg/6 mL

[0630] 구배: 등용매

[0631] 유량: 60 mL/min

- [0632] 검출기: 250 nm
- [0633] 체류 시간: 제1 거울상이성질체 28.98 min, 제2 거울상이성질체 39.38 min
- [0634] 제1 거울상이성질체 (Chiralcel OD 컬럼 상에서 28.98 min) 및 제2 거울상이성질체 (Chiralcel OD 컬럼 상에서 39.38 min)을 다음 조건으로 분석 순상 정제 키랄 HPLC에서 확인하였다:
- [0635] 컬럼: 키랄팩 IC, 250 x 20 mm ID, 5 μ m 입자 크기
- [0636] 용리액: TEA (0.1%)가 혼합된 EtOH/Hex (10%)
- [0637] 주입: 2 mg/mL per 주입
- [0638] 구배: 등용매
- [0639] 유량: 1 mL/min
- [0640] 검출기: 250 nm
- [0641] 제1 거울상이성질체 체류 시간 (Chiralcel OD 상에서 28.97 min) & % ee: 31.13 min; 100 %ee.
- [0642] 제2 거울상이성질체 체류 시간 (Chiralcel OD 상에서 39.382 min) & % ee: 28.14 min; 100 %ee.
- [0643] (*S*)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (제1 거울상이성질체, 5.14 g, 45% 수율, 100% ee). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.43 (s, 9H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.59-1.75 (m, 4H), 2.10 (dd, J = 13.14, 8.08 Hz, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 9.09, 6.32 Hz, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.86 (br.s., 1H), 7.26-7.39 (m, 5H).
- [0644] (*R*)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (제2 거울상이성질체, 4.86 g, 42% 수율, 100% ee): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.43 (s, 9H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 4H), 2.10 (dd, J = 13.14, 8.08 Hz, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 9.09, 6.32 Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.86 (br.s., 1H), 7.24-7.40 (m, 5H).
- [0645] 실시예 1.2 및 실시예 1.3 각각에서 도시된 바와 같이 Mosher 아미드를 이용하여 입체화학을 평가하였다.
- [0646] 실시예 1.2: (*S*)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-N-((*S*)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-페닐프로판아미드 및 (*R*)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-N-((*S*)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-페닐프로판아미드의 제조.
- [0647] 단계 A: (제1 거울상이성질체로부터) *tert*-부틸 (8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 하나의 거울상이성질체의 제조.
- [0648] 실시예 1.1의 키랄 HPLC로부터 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (1.13 g, 2.89 mmol)의 제1 거울상이성질체를 MeOH (10 mL)에 녹였다. 팔라듐/C (30.72 mg, 0.289 mmol) 및 H_2 기구(balloon)를 적용하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날, H_2 기구를 제거하였다. 반응 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고, EtOAc 및 MeOH로 세척하고, 농축하여 *tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트 (0.64 g, 86% 수율)의 거울상이성질체를 무색 껌 (gum)으로서 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 257.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.39-1.42 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 4H), 1.95 (dd, J = 12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.17 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 8.59, 6.57 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 3.93-4.10 (m, 1H), 6.99 (d, J = 5.56 Hz, 1H).
- [0649] *tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트 (0.64 g, 2.49 mmol)의 상기 획득된 거울상이성질체를 CH_2Cl_2 (12 mL)에 용해하였다. DIEA (1.00 mL, 5.77 mmol)를 첨가하고 이어 생성된 혼합물을 얼음조에서 냉각하였다. 냉각 용액에 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드 (0.92 g, 4.04 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물

(1.12 g, 87% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 447.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.52 (dd, J = 13.01, 6.44 Hz, 1H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 12.88, 8.34 Hz, 1H), 2.62-2.70 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 3H), 3.70 (dd, J = 8.97, 6.44 Hz, 1H), 3.87-3.99 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 7.66-7.78 (m, 3H), 8.08 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.52 Hz, 1H).

[0650] 단계 B: 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민의 하나의 거울상이성질체의 제조.

[0651] CH_2Cl_2 (20 mL) 중 상기 단계 A에서 얻어진 *tert*-부틸 (8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (1.12 g, 2.50 mmol)의 용액에 실온에서 4N HCl (디옥산 중, 6.25 mL, 25.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 농축하여 표제 화합물 (1.19 g, 125% 수율)을 백색 고체로서 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 347.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.52-1.72 (m, 3H), 1.73-1.90 (m, 2H), 2.06 (dd, J = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.53-2.70 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 9.60, 4.29 Hz, 1H), 3.69-3.82 (m, 2H), 7.64-7.83 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.13-8.27 (m, 2H), 8.44 (d, J = 1.52 Hz, 1H).

[0652] 단계 C: (S)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-N-((S)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-페닐프로판아미드의 제조.

[0653] THF (1 mL) 중 상기 획득된 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민 (10 mg, 26.12 μ mol) 및 DIEA (7.54 μ L, 43.30 μ mol)의 용액에 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-페닐프로판노일 클로라이드 (7.92 mg, 31.34 μ mol)을 첨가하고 이어 1.5 h 동안 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭시키고 이어 DCM으로 추출하였다. 수성층을 DCM (3x)으로 역추출하였다. 합친 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 표제 화합물의 입체화학을 NMR로 평가하였다. LCMS m/z = 563.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.53-1.64 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 13.52, 7.45 Hz, 1H), 2.79 (qd, J = 5.68, 3.41 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 1.52 Hz, 3H), 3.49 (td, J = 11.62, 8.59 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 9.73, 3.41 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 9.73, 5.43 Hz, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.46 (d, J = 2.27 Hz, 2H), 7.64 (qd, J = 7.71, 7.45 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 1.26 Hz, 1H).

[0654] 단계 D: (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-N-((S)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-페닐프로판아미드의 제조.

[0655] THF (1 mL) 중 상기 획득된 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민 (10 mg, 26.12 μ mol) 및 DIEA (6.82 μ L, 39.17 μ mol)의 용액에 (S)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-페닐프로판노일 클로라이드 (7.92 mg, 31.34 μ mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5 h 동안 교반하였다. 물로 퀀칭시키고 이어 DCM으로 추출하였다. 수성층을 DCM (3x)으로 역추출하였다. 합친 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 표제 화합물의 입체화학을 NMR로 평가하였다. LCMS m/z = 563.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.64-1.80 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.13 (dd, J = 13.52, 7.45 Hz, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.33 (d, J = 1.26 Hz, 3H), 3.47-3.60 (m, 3H), 3.88 (dd, J = 9.85, 5.56 Hz, 1H), 4.48 (dq, J = 5.24, 3.81 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.78 Hz, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.64 (qd, J = 7.71, 7.45 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 1.26 Hz, 1H).

[0656] 실시예 1.3: (S)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-N-((R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-페닐프로판아미드 및 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-N-((R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-페닐프로판아미드의 제조.

[0657] 단계 A: (제2 거울상이성질체로부터) *tert*-부틸 (8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 하나의 거울상이성질체의 제조.

- [0658] 실시예 1.1의 키랄 HPLC로부터 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (1.14 g, 2.92 mmol)의 제2 거울상이성질체를 MeOH (10 mL)에 녹였다. 생성된 용액에 팔라듐/C (31.07 mg, 0.29 mmol) 및 기구 H₂ 를 적용하였다. 반응물을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 다음날, H₂ 기구를 제거하였다. 반응 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고, EtOAc 및 MeOH로 세척하고, 농축하여 *tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트 (Peak 2, 735 mg, 98% 수율)의 거울상이성질체를 무색 겔 으으로써 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 257.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.45 (m, 11H), 1.52 (dd, J = 6.69, 3.41 Hz, 4H), 1.96 (dd, J = 12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 8.59, 6.57 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 8.59, 6.82 Hz, 1H), 3.91-4.07 (m, 1H), 6.99 (bs, 1H).
- [0659] *tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트의 상기 획득된 거울상이성질체를 CH₂Cl₂ (12 mL)에 다시 녹이고 이어 DIEA (1.02 mL, 5.84 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 얼음조에서 냉각하고 이어 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드 (0.93 g, 4.09 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.07 g, 82% 수율)을 백색 고체 로서 수득하였다. LCMS m/z = 447.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.52 (dd, J = 12.88, 6.32 Hz, 1H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 12.88, 8.34 Hz, 1H), 2.60-2.71 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 3H), 3.70 (dd, J = 8.72, 6.44 Hz, 1H), 3.88-3.99 (m, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.67-7.78 (m, 3H), 8.08 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.26 Hz, 1H).
- [0660] 단계 B: 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민의 하나의 거울상이성질체의 제조.
- [0661] DCM 중의 상기 단계 A에서 얻은 *tert*-부틸 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (1.07 g, 2.39 mmol) 용액에 실온에서 HCl (디옥산 중 4 N, 5.97 mL, 23.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 물을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 농축하여 표제 화합물 (934 mg, 102% 수율)을 백색 고체로 서 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 347.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53-1.72 (m, 3H), 1.80 (d, J = 3.79 Hz, 2H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 6H), 3.39 (d, J = 15.41 Hz, 3H), 3.57 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.66-7.80 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H).
- [0662] 단계 C: (S)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-N-((R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-페닐프로판아미드의 제조.
- [0663] THF (1 mL) 중 상기 획득된 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민 (10 mg, 26.12 μmol) 및 DIEA (7.54 μL, 43.30 μmol)의 용액에 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-페닐프로판노일 클로라이드 (7.92 mg, 31.34 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 1.5 h 동안 실온에서 교반하였다. 이어 반응을 물로 켄칭시키고 DCM으로 추출하였다. 수성층을 DCM (3x)으로 역추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 75% 수율)을 백색 고체 로서 수득하였다. 표제 화합물의 입체화학을 NMR로 평가하였다. LCMS m/z = 563.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.65-1.80 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.13 (dd, J = 13.64, 7.58 Hz, 1H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.33 (d, J = 1.52 Hz, 3H), 3.48-3.60 (m, 3H), 3.88 (dd, J = 9.73, 5.43 Hz, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 1.26 Hz, 1H).
- [0664] 단계 D: (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-N-((R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-페닐프로판아미드의 제조.
- [0665] THF (1 mL) 중 상기 획득된 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민 (10 mg, 26.12 μmol) 및 DIEA (7.54 μL, 43.30 μmol)의 용액에 (S)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-페닐프로판노일 클로라이드 (7.92 mg, 31.34 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5 h 동안 교반하였다. 이어 물로 켄칭시키고 DCM으로 추출하였다. 수성상을 DCM (3x)으로 역추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농

축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 표제 화합물의 입체화학을 NMR로 평가하였다. LCMS m/z = 563.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.54-1.66 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 3H), 2.06 (dd, J = 13.52, 7.45 Hz, 1H), 2.73-2.85 (m, 2H), 3.39 (d, J = 1.52 Hz, 3H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 9.60, 3.54 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 9.73, 5.43 Hz, 1H), 4.41-4.52 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H).

[0666] 실시예 1.4: (R)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0667] 단계 A: 벤질 4-알릴-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.

[0668] THF (750.00 mL) 중 벤질 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (900.00 g, 3.86 mol), 3-브로모프로판-1-엔 (1.17 kg, 9.65 mol) 및 NH_4Cl (3.30 L)의 얼음-냉각된 혼합물에 Zn (630.74 g, 9.65 mol)을 일부씩 5-10℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 30℃에서 3 h 동안 유지하였다. 벤질 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트가 소모된 후, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트 (2 L x 3)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (1 L x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 표제 화합물 (1.02 kg, crude)을 황색 오일로서 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45-1.75 (m, 4 H), 2.22 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 3.23 (bs, 1 H), 3.92 (bs, 2 H), 5.05-5.25 (m, 4 H), 5.75-5.95 (m, 1 H), 7.25-7.45 (m, 5 H).

[0669] 단계 B: 벤질 4-(2,3-디히드록시프로필)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.

[0670] THF (2.20 L), 아세톤 (2.20 L) 및 H_2O (2.20 L) 중의 벤질 4-알릴-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (1.16 kg, 4.21 mol)의 용액에 $K_2O_4 \cdot 2H_2O$ (7.76 g, 21.05 mmol) 및 NMO (1.04 kg, 8.84 mol, 933.08 mL)를 첨가하였다. 이어 반응물을 30℃에서 12 h 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na_2SO_3 수용액 (5 L)으로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 L x 2)로 추출하였다. 합친 유기물을 염수 (2 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하고 추가 정제하지 않았다 (1.10 kg, 83.14% 수율). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.40-1.60 (m, 6H), 3.00-3.30 (m, 4H), 3.65-3.86 (m, 3H), 4.52-4.62 (m, 2H), 4.67-4.74 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.28-7.42 (m, 5H).

[0671] 단계 C: 벤질 3-((메틸술포닐)옥시)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0672] DCM (5.36 L) 중 벤질 4-(2,3-디히드록시프로필)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (1.34 kg, 4.33 mol), DMAP (158.75 g, 1.30 mol) 및 피리딘 (1.03 kg, 12.99 mol, 1.05 L)의 용액에 $MsCl$ (1.13 kg, 9.86 mol, 763.51 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3 hrs 동안 교반하였다. 이어 반응 혼합물을 40℃에서 12 h 동안 가열하고 교반하였다. 이어 혼합물에 추가 $MsCl$ (319.00 g, 2.78 mol, 215.54 mL)를 25℃에서 첨가하고 생성된 혼합물을 40℃에서 24 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (5 L)으로 희석하고, 1 N HCl (4 L) 및 염수 (4 L)로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (1.55 kg)을 갈색 오일로서 수득하고, 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.38-1.75 (m, 6H), 1.96-2.20 (m, 2H), 3.12-3.41 (m, 5H), 3.50-3.67 (m, 2H), 3.94-3.95 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H).

[0673] 단계 D: 벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0674] DMF (1.50 L) 중 벤질 3-((메틸술포닐)옥시)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (300.00 g, 812.06 mmol) 용액에 H_2O (150.00 mL) 중의 NaN_3 (61.00 g, 938.32 mmol, 32.97 mL)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 70℃에서 16 h 동안 교반하였다. PPh_3 (425.99 g, 1.62 mol, 2.00 eq)을 일부씩 70℃에 첨가하였다 (주의: 가스 발생). 혼합물을 70℃에서 또 다른 2 h 동안 교반하였다. 15℃로 냉각 후, 물 (6 L)을 첨가하고 혼합물

을 Na_2CO_3 으로 pH = 10으로 염기화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 L x 3)로 추출하고 합친 유기층들을 1 N HCl (3 L x 3)로 세척하였다. 합친 수성상을 NaOH로 pH = 10으로 염기화시키고, 에틸 아세테이트 (3 L x 3)로 추출하였다. 합친 유기물을 염수 (3 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 표제 화합물 (153.00 g, 58.4% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.37 (s, 1H), 1.42-1.85 (m, 5H), 2.05 (dd, J = 12.8 Hz, 5.4 Hz, 1H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.57-3.80 (m, 3H), 3.93 (dd, J = 6.4 Hz, 5.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.24-7.42 (m, 5H).

[0675] 단계 E: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0676] MeOH (2.5 L) 중 벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (126 g, 434 mmol, 1.0 eq) 용액에 디-p-톨루오일-D-타르타르산 (37 g, 95.5 mmol, 0.44 eq)을 첨가하고 혼합물을 78 °C로 가열하였다. 상기 온도에서 5 h 동안 교반 후, 혼합물을 25 °C로 서서히 냉각하고 상기 온도에서 1 h 동안 교반하였다. 백색 고체를 여과하여 모으고 고체를 MeOH (500 mL)로 세척하였다. 여과 케이크를 NaHCO_3 수용액 (500 mL)에 첨가하고 DCM (1 L x 2)로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 표제 화합물 (54 g)을 획득하고 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC) (AD-3S_4_25_3ML; 컬럼: 키랄팩 AD-3 100×4.6mm I.D., 3 μm ; 이동상: CO_2 중 25% 이소프로판올 (0.05% DEA); 유량: 3 mL/min; 파장: 220nm)로 분석하여 ee 값 93%를 얻었다. 상기 물질 (42 g, 145 mmol, 1.0 eq)을 MeOH (800 mL)로 용해시키고, 이어 디-p-톨루오일-D-타르타르산 (27 g, 69 mmol, 0.96 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 78 °C로 가열하였다. 상기 온도에서 5 h 동안 교반한 후, 혼합물을 25 °C로 서서히 냉각하고 상기 온도에서 1 h 동안 교반하였다. 백색 고체를 여과하여 모으고, EtOH (500 mL)로 세척하였다. 케이크를 NaHCO_3 수성 (500 mL)에 첨가하고 DCM (1 L x 2)으로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 표제 화합물 (36 g, 97.5% ee)을 무색 오일로서 수득하였다

[0677] 단계 F: (R)-벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0678] DCM (600 mL) 중 (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (36 g, 124 mmol, 1.0 eq) 용액에 TEA (25 g, 248 mmol, 2.0 eq) 및 Boc_2O (30 g, 136 mmol, 1.1 eq)를 첨가하였다. 반응물을 20 °C에서 6 h 동안 교반하였다. 혼합물을 냉 HCl 수용액 (1N, 200 mL) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르로 분산시켜 표제 화합물 (44 g, 91% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 335.1 (M-tBu + H); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.38 (s, 9H), 1.44-1.64 (m, 5H), 1.95-2.05 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 3H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H).

[0679] SFC 분석: (AD-3S_5_40_3ML; 컬럼: 키랄팩 AD-3 100×4.6mm I.D., 3 μm ; 이동상: CO_2 중 40% 에탄올 (0.05% DEA); 유량: 3 mL/min; 파장: 220nm) 100% ee.

[0680] 실시예 1.5: (S)-벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0681] 단계 A: (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0682] MeOH (2.5 L) 중의 벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (97 g, 0.334 mol, 1.0 eq) 용액에 디-p-톨루오일-L-타르타르산 (40 g, 104 mmol, 0.62 eq)을 첨가하고 혼합물을 78 °C로 가열하였다. 상기 온도에서 5 h 동안 교반 후, 혼합물을 25 °C로 서서히 냉각하고 상기 온도에서 1 h 동안 교반하였다. 백색 고체를 여과하여 모으고 고체를 MeOH (250 mL)로 세척하였다. 여과 케이크를 NaHCO_3 수용액 (300 mL)에 첨가하고 DCM (500 mL x 2)으로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 잔류물 (45 g)을 수득하고 이를 SFC (AD-3S_4_25_3ML; 컬럼: 키랄팩 AD-3 100×4.6mm I.D., 3 μm ; 이동상: CO_2 중 25% 이소프로판올 (0.05% DEA); 유량: 3 mL/min, 파장: 220 nm)로 분석하여 ee 값 95%를 얻었다. 상기 물질 (45 g, 150 mmol, 1.0 eq)을 MeOH (1.2 L)로 용해시키고, 이어 디-p-톨루오일-L-타르타르산 (28 g, 72 mmol, 0.96 eq.)을 첨가하고 혼합물을 78 °C로 가열하였다. 상기 온도에서 5 h 동안 교반한 후, 혼합물을 25 °C로 서서히 냉각하고 상기 온도에서 1 h 동안 교반하였다. 백색 고체를 여과하여 모으고, EtOH (500 mL)로 세척

하였다. 케이크를 NaHCO_3 수용액 (300 mL)에 첨가하고 DCM (500 mL x 2)로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 표제 화합물 (40 g, 97.5% ee)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0683] 단계 B: (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0684] DCM (600 mL) 중의 (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (40 g, 138 mmol, 1.0 eq) 용액에 TEA (28 g, 276 mmol, 2.0 eq) 및 Boc_2O (33 g, 152 mmol, 1.1 eq)를 첨가하였다. 반응물을 20 °C에서 6 h 동안 교반하였다. 혼합물을 냉 HCl aq. (1 N, 200 mL) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르로 분산시켜 표제 화합물 (51 g, 131 mmol, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 335.1 (M-tBu + H); ^1H NMR (400 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.38 (s, 9H), 1.48-1.62 (m, 5H), 1.96-2.07 (m, 1H), 3.19-3.36 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 3H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.10-7.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H).

[0685] SFC 분석: (AD-3S_5_40_3ML; 컬럼: 키랄렉 AD-3 100×4.6mm I.D., 3 μm ; 이동상: CO_2 중 40% 에탄올 (0.05% DEA); 유량: 3 mL/min; 파장: 220nm) 100% ee.

[0686] 실시예 1.6: (S)-2-((3-((시클로프로필메틸)술포닐)페녹시)메틸)옥시란의 제조 (방법 BB1).

[0687] 단계 A: 소듐 3-메톡시벤젠설파피네이트의 제조 (방법 BB1A).

[0688] H_2O (18.84 mL) 중 아황산나트륨 (3.56 g, 28.26 mmol) 및 탄산나트륨 (3 g, 28.26 mmol)의 용액에 3-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드 (2 mL, 14.13 mmol) 및 EtOH (9.42 mL)을 첨가하였다. 반응물을 60 °C로 3 h 동안 가열하였다. 혼합물을 농축하고 톨루엔 (2x)과 공비혼합하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 170.8 [M-H] $^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.75 (s, 3H), 6.77 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.71 Hz, 1H).

[0689] 단계 B: 1-((시클로프로필메틸)술포닐)-3-메톡시벤젠의 제조 (방법 BB1B).

[0690] DMF (6.0 mL) 중 소듐 3-메톡시벤젠설파피네이트 (300 mg, 1.55 mmol)의 용액에 (브로모메틸)시클로프로판 (0.63 g, 1.55 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로파 조사 하에서 1.5 h 동안 120 °C로 가열하였다. 이어 celite® 패드에 통과시켜 여과하고, EtOAc로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (289 mg, 83% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 227.0 [M+H] $^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.17 (q, J = 5.31 Hz, 2H), 0.59 (td, J = 7.20, 5.05 Hz, 2H), 1.02 (tt, J = 8.08, 4.80 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.18 (ddd, J = 8.15, 2.59, 1.14 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.53 (dt, J = 8.00, 1.39 Hz, 1H).

[0691] 단계 C: 3-((시클로프로필메틸)술포닐)페놀의 제조 (방법 BB1C).

[0692] -20 °C 질소 하에서 DCM (6.4 mL) 중의 1-((시클로프로필메틸)술포닐)-3-메톡시벤젠 (290 mg, 1.28 mmol) 용액에, DCM (2.6 mL) 중의 삼브롬화붕소 (176 μl , 2.56 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, -20 °C로 냉각시키고 이어 MeOH로 켄칭시키고 MeOH 중 7N NH_3 로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하여 NH_4Br 염을 제거하였다; 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 이어 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (229 mg, 72% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 212.8 [M] $^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.12-0.24 (m, 2H), 0.52-0.65 (m, 2H), 0.95-1.07 (m, 1H), 3.05 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.15 (ddd, J = 7.83, 2.40, 1.39 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.08 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H).

[0693] 단계 D: (S)-2-((3-((시클로프로필메틸)술포닐)페녹시)메틸)옥시란의 제조. (방법 BB1D).

[0694] 5 mL 마이크로파 바이알에 3-((시클로프로필메틸)술포닐)페놀 (100mg, 0.47 mmol), 탄산칼륨 (195 mg, 1.41 mmol) 및 아세톤 (2 mL)을 투입하였다. 반응물을 실온에서 10 min 동안 교반하고 이어 (S)-옥시란-2-일메틸 3-니트로벤젠설파피네이트 (122 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70 °C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 식인

후, 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고, EtOAc로 세척하고 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (121 mg, 87% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 269.0 $[M+H]^+$.

[0695] 실시예 1.7: (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올의 제조. (방법 BB2)

[0696] 단계 A: 3-((2-히드록시에틸)티오)페놀의 제조.

[0697] 0 °C 질소 하에서 DIEA (40.31 mL, 231.4 mmol)를 함유한 DCM (400 mL) 중의 3-메르캅토펜올 (14.6 g, 115.7 mmol) 용액에 투입 깔대기를 통해 DCM (75 mL) 중의 2-브로모에탄올 (17.35 g, 138.9 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, HCl (0.5N) 수용액으로 pH 6로 중화시키고 이어 유기층을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 역추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 이어 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (21.65 g, 62% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 171.2 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.97 (t, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.51-3.58 (m, 2H), 4.91 (t, *J* = 5.56 Hz, 1H), 6.57 (ddd, *J* = 8.72, 1.39, 1.26 Hz, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.08 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H).

[0698] 단계 B: 3-((2-히드록시에틸)술포닐)페놀의 제조.

[0699] 0 °C에서 MeOH (217.5 mL) 및 H₂O (54.38 mL) 중의 3-((2-히드록시에틸)티오)페놀 (21.65 g, 78.9 mmol) 용액에 칼륨 퍼옥시모노술포이트, Oxone® (72.95 g, 157.7 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. ® 패드에 통과시켜 여과하고, MeOH로 세척하고, 농축하였다. 잔류물을 물로 희석하고 이어 NaHCO₃를 이용하여 pH를 pH 8-9로 조정하였다. 수용액을 DCM으로 추출하였다. 합친 유기층을 물 (1x) 및 염수 (1x)로 세척하고, 이어 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (14.02 g, 88% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 203.2 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.39 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.61-3.70 (m, 2H), 4.87 (t, *J* = 5.43 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 8.15, 2.46, 1.01 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.97, 1.39 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 10.19 (s, 1H).

[0700] 단계 C: (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올의 제조.

[0701] 질소 하에서 아세톤 (91.51 mL) 중 3-((2-히드록시에틸)술포닐)페놀 (14.02 g, 45.76 mmol) 및 탄산칼륨 (18.97 g, 137.3 mmol)의 혼합물에 (S)-옥시란-2-일메틸 3-니트로벤젠술포네이트 (11.86 g, 45.76 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 80 °C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고, 아세톤으로 세척하고 이어 농축하였다. 잔류물을 EtOAc에서 재-용해하고 수성 NaOH (1N) 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (2x)로 역추출하였다. 합친 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 이어 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (15.23 g, 85% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 259.2 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.74 (dd, *J* = 5.05, 2.53 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 4.29 Hz, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.63-3.70 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 11.37, 6.57 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 11.37, 2.53 Hz, 1H), 4.87 (t, *J* = 5.56 Hz, 1H), 7.32 (dt, *J* = 8.27, 1.29 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H).

[0702] 실시예 1.8: (S)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란의 제조 (방법 BB3).

[0703] 단계 A: 3-(메틸술포닐)페놀의 제조 (방법 BB3A).

[0704] -20 °C 이하에서 CH₂Cl₂ (12 mL) 중의 1-메톡시-3-(메틸술포닐)벤젠 (2.58 g, 13.86 mmol) 용액에 서서히 삼브롬화붕소 (2.63 mL, 27.72 mmol) 용액을 질소 하에서 첨가하였다. 반응물은 황색에서 적색으로 변색되었다. 반응물을 서서히 밤새 실온으로 가온하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 -20 °C 로 냉각시키고, 이어 MeOH 로 켄칭시키고, 이어 CH₂Cl₂ 로 희석하였다. 반응 혼합물을 서서히 포화 NaHCO₃ 수용액에 첨가하고 이어 NaHCO₃ 고체를 첨가하여 NaHCO₃로 중화시켰다. 유기층을 분리하고 수성층을 CH₂Cl₂ 로 역추출하였다. 합친 유기층을 Na₂SO₄ 상에서

건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.46 g, 103% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 173.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.09 (s, 3H), 7.15 (ddd, J = 7.83, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.41-7.53 (m, 3H).

[0705] 단계 B: (S)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란의 제조.

[0706] 아세톤 (70 mL) 중의 3-(메틸술포닐)페놀 (2.46 g, 14.29 mmol) 용액에 탄산칼륨 (3.95 g, 28.57 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10 min 동안 교반하였다. 이어 (S)-옥시란-2-일메틸 3-니트로벤젠술포네이트 (3.70 g, 14.29 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70 °C에서 밤새 질소 하에서 가열하였다. 실온으로 식인 후, 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고, 아세톤으로 세척하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3.03 g, 93% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 229.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.79 (dd, J = 4.80, 2.78 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 4 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 11.12, 6.06 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 8.21, 2.65, 1.01 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H).

[0707] 실시예 1.9: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란의 제조 (방법 BB4).

[0708] 단계 A: 3-(시클로프로필티오)페놀의 제조.

[0709] 질소 하에서 DMSO (70 mL) 중의 칼륨 *tert*-부톡사이드 (8.00 g, 71.33 mmol) 교반 현탁액에 3-메르캅토펜올 (5 g, 39.63 mmol)를 0 °C에서 첨가하고; 반응물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 이어 브로모시클로프로판 (5.72 mL, 71.33 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 밤새 가열하였다. 반응 완료 후, EtOAc 로 희석하였다. 유기층을 물, 포화 NH_4Cl 수용액 (2x), 및 염수로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (1x)로 역추출하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (6.19 g, 85% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 167.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.68-0.74 (m, 2H), 1.05-1.12 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 6.60 (dt, J = 8.08, 1.26 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 7.83, 1.64, 0.88 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.96 Hz, 1H).

[0710] 단계 B: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란의 제조.

[0711] Al_2O_3 (56 g)가 담긴 환저 플라스크에 물 (71 mL)을 투입하였다. 상기 혼합물에 CCl_4 (170 mL) 중의 3-(시클로프로필티오)페놀 (6.19 g, 33.60 mmol) 용액을 첨가하고 이어 칼륨 퍼옥시모노술포네이트 (Oxone®) (31.09 g, 67.21 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40 °C에서 8 h 동안 가열하였다; 이어 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고 CH_2Cl_2 로 세척하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 이어 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 3-(시클로프로필술포닐)페놀 (7.07 g, 106% 수율)을 고체로서 얻었다. 이것은 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 199.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02-1.10 (m, 2H), 1.33-1.39 (m, 2H), 2.49 (tt, J = 8.05, 4.83 Hz, 1H), 6.18 (bs, 1H), 7.13 (dt, J = 6.51, 2.56 Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 3H).

[0712] 아세톤 (170.0 mL) 중의 3-(시클로프로필술포닐)페놀 용액에 탄산칼륨 (9.29 g, 67.21 mmol) 및 (S)-옥시란-2-일메틸 3-니트로벤젠술포네이트 (8.71 g, 33.60 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70 °C에서 밤새 질소 하에서 가열하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고, 아세톤으로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (7.63 g, 89% 수율)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 255.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01-1.08 (m, 2H), 1.33-1.39 (m, 2H), 2.47 (tt, J = 7.99, 4.89 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 4.80, 2.53 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 4.29 Hz, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 11.12, 5.81 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.02, 2.59, 1.26 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H).

[0713] 실시예 1.10: (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)아세트아미드의 제조 (방법 BB5).

[0714] 단계 A: 2-((3-히드록시페닐)티오)아세트아미드의 제조 (방법 BB5A).

- [0715] 0 °C에서 MeOH (120 mL)에 녹인 수산화나트륨 (4.82 g, 123.6 mmol)의 용액에 MeOH (20 mL) 중의 3-메르캅토펜 (10.51 mL, 103.0 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 이어 30 min 동안 교반하였다. MeOH (100 mL) 중의 2-브로모아세트아미드 (31.28 g, 226.6 mmol) 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고 이어 MeOH로 세척하였다. 여과액을 농축하고 이어 잔류물을 물에서 재-용해하고 IPA/DCM (10%, 2x)로 추출하였다. 합친 유기층들을 물 및 염수로 세척하고, 이어 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 DCM/Hex (2:1 ratio)로 분산시켜 표제 화합물 (17.19 g, 96% 수율)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다 LCMS m/z = 184.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3.59 (s, 2H), 6.64 (ddd, J = 8.15, 2.34, 0.88 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.83 Hz, 1H).
- [0716] 단계 B: 2-((3-히드록시페닐)술포닐)아세트아미드의 제조 (방법 BB5B).
- [0717] 0 °C에서 MeOH (272 mL) 및 H₂O (68 mL) 중 2-((3-히드록시페닐)티오)아세트아미드 (18.04 g, 98.46 mmol)의 용액에 칼륨 퍼옥시모노술포레이트 (Oxone®) (91.09 g, 196.9 mmol) 용액을 일부씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고, MeOH로 세척하고 이어 농축하였다. 잔류물을 물에 녹이고 포화 NaHCO₃ 수성으로 pH 8으로 중화시켰다. (주의: 수성층은 밝은 핑크빛으로 변색되었다) 수성층을 IPA/DCM (10%)로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과 및 농축하여 표제 화합물 (15.11 g, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 216.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.10 (s, 2H), 7.11 (ddd, J = 7.83, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 2.02 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 1.52 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.58 Hz, 1H).
- [0718] 단계 C: (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)아세트아미드의 제조.
- [0719] 아세톤 (351 mL)에 녹인 2-((3-히드록시페닐)술포닐)아세트아미드 (24.35 g, 70.2 mmol) 용액에 탄산칼륨 (19.39 g, 140.3 mmol) 및 (S)-옥시란-2-일메틸 3-니트로벤젠술포네이트 (28.5 g, 104.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80 °C에서 23 h 동안 가열하였다. 실온으로 식인 후, 반응 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고, 아세톤으로 세척하고, 이어 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (13.9 g, 73% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 272.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.78 (dd, J = 4.80, 2.78 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 4.04 Hz, 1H), 3.38 (dddd, J = 6.13, 3.85, 2.91, 2.78 Hz, 1H), 3.96-4.04 (m, 3H), 4.36 (dd, J = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 5.61 (bs, 1H), 6.72 (bs, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.47 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 7.83, 1.52 Hz, 1H).
- [0720] 실시예 1.11: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올의 제조 (방법 BB6).
- [0721] 단계 A: 3-((3-클로로프로필)티오)페놀의 제조.
- [0722] CH₂Cl₂ (60 mL, 0.6M) 중의 3-메르캅토펜 (4.5 g, 35.66 mmol) 용액에 격렬하게 교반하면서 트리에틸아민 (9.94 mL, 71.33 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 생성된 현탁액을 1-브로모-3-클로로프로판 (6.74 g, 42.80 mmol)에 0 °C에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (100 mL) 및 물 (60 mL)에 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 DCM (2x)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 모아 물 (2x), 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 진한 황색 액체로서 수득하고 추가 정제하지 않았다.
- [0723] 단계 B: 3-((3-클로로프로필)술포닐)페놀의 제조.
- [0724] 상기 단계 A에서 얻은 조질 3-((3-클로로프로필)티오)페놀을 디옥산 및 물 (4:1, 100 mL)에 녹였다. 상기 용액에 Oxone® (65.78 g, 107.0 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 백색 현탁액을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 백색 고체를 여과하고 EtOAc (50 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 생성된 수용액을 EtOAc (3x75 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물

(7.77 g, 89.7% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 235.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 2.18-2.25 (m, 2H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.61 (t, J = 6.20 Hz, 2H), 7.14- 7.19 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 3H).

[0725] 단계 C: 3-(시클로프로필술포닐)페놀의 제조.

[0726] THF (150 mL) 중의 3-((3-클로로프로필)술포닐)페놀 (5.0 g, 21.30 mmol) 용액에 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (MTBE 중 1.0 M, 46.87 mL, 46.87 mmol)를 -78 °C에서 적가하여, 진한 현탁액을 형성하였다. 반응물을 30 min 동안 격렬하게 교반하고, 밤새 실온으로 가온하였다. 혼합물을 2N HCl (50 mL)로 켄칭시키고 수성층을 5% MeOH/EtOAc (3x)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3.6 g, 85.2% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. LCMS m/z = 199.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 3H).

[0727] 단계 D: 에틸 1-((3-((에톡시carbonyl)옥시)페닐)술포닐)시클로프로판카르복실레이트의 제조.

[0728] THF (100 mL)에 녹인 3-(시클로프로필술포닐)페놀 (3.6 g, 18.16 mmol) 용액에 n-부틸리튬 (18.75 mL, 46.87 mmol)을 -78 °C에서 적가하였다. 반응물을 30 min 동안 동일 온도에서 교반하였다. 이어 에틸 클로로포르메이트 (5.27 mL, 55.39 mmol)를 반응 혼합물에 -78 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 실온에서 2 h 동안 계속 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭시켰다. 수성층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (6.4 g, 87.7% 수율)을 수득하고 추가 정제하지 않았다. LCMS m/z = 343.2 $[M+H]^+$.

[0729] 단계 E: 3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페놀의 제조 (방법 BB6E).

[0730] THF (20 mL) 중의 에틸 1-((3-((에톡시carbonyl)옥시)페닐)술포닐)시클로프로판카르복실레이트 (6.4 g, 18.69 mmol) 용액에 수소화알루미늄리튬 (23.43 mL, 46.87 mmol) 2.0 M 용액을 0 °C에서 첨가하였다. 0 °C에서 10 min 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주의깊게 0 °C에서 1N NaOH로 켄칭시켜 진한 현탁액을 얻었다. 현탁액에 EtOAc (150 mL)을 첨가하고 반응물을 1 h 동안 실온에서 교반하였다. EtOAc 층을 현탁액으로부터 기울여 제거하였다. 6N HCl (100 mL)을 첨가하고 혼합물을 1 h 동안 교반하여 맑은 층을 얻었다. 층들을 분리하고 수성층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3.74 g, 76.9% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 229.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04-1.07 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.34 (dt, J = 1.41, 7.70 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.76 Hz, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 9.18 (s, 1H).

[0731] 단계 F: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올의 제조.

[0732] 아세톤 (30 mL) 중의 3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페놀 (2.0 g, 8.76 mmol) 및 탄산칼륨 (3.63 g, 26.29 mmol) 혼합물에 (S)-옥시란-2-일메틸 3-니트로벤젠술포네이트 (2.50 g, 9.638 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 75 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과 분리하고 아세톤 (2x10 mL)으로 세척하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.55 g, 90.5% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다. LCMS m/z = 285.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05-1.08 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 2.69, 4.94 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 4.19, 4.79 Hz, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.66 (bs, 2H), 3.98 (dd, J = 6.08, 11.60 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 2.76, 11.05 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.44 -7.45(m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H).

[0733] 실시예 1.12: (S)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올의 제조 (방법 BB7).

[0734] 단계 A: 에틸 2,2-디플루오로-2-((3-메톡시페닐)티오)아세테이트의 제조.

[0735] THF 중 수소화나트륨 (0.28 g, 6.99 mmol,) 현탁액에 0 °C에서 THF (2 mL) 중의 3-메톡시벤젠티올 (0.7 g, 4.99 mmol)을 적가하고 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 반응물을 다시 0 °C로 냉각하고 THF (0.5 mL) 중의 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (0.70 mL, 5.49 mmol) 용액을 적가하였다. 반응물을 0 °C에서 2 h 동안 교

반하고 얼음으로 켄칭시켰다. 수성층을 분리하고 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.26 g, 82% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 263.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 M Hz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.26 (q, J = 7.15 Hz, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.29 (q, J = 7.86 Hz, 1H).

[0736] 단계 B: 에틸 2,2-디플루오로-2-((3-메톡시페닐)술포닐)아세테이트의 제조.

[0737] 0 °C에서 DCM (75 mL) 중의 에틸 2,2-디플루오로-2-((3-메톡시페닐)티오)아세테이트 (1.26 g, 4.09 mmol) 용액에 3-클로로벤조페록산 (3.36 g, 14.98 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고 이어 DCM으로 세척하였다. 여과액을 NaHCO₃에 첨가하고 이어 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하였다. 여과액을 포화 NaHCO₃ 수용액, 염수로 한 차례 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.01 g, 69% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 295.2 [M+H]⁺.

[0738] 단계 C: 2,2-디플루오로-2-((3-메톡시페닐)술포닐)에탄올의 제조.

[0739] 0 °C의 에틸 2,2-디플루오로-2-((3-메톡시페닐)술포닐)아세테이트 (261 mg, 0.887 mmol) 용액에 수소화알루미늄리튬 (2.0M, 0.375 mL, 0.750 mmol,)을 첨가하였다. 0 °C에서 10 min 동안 및 실온에서 3 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0 °C에서 1N NaOH로 켄칭시켰다. 현탁액을 DCM 중의 10% MeOH에 첨가하고 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 DCM 중 10% MeOH (3x)로 세척하였다. 수성층을 DCM 중 10% MeOH (3x)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.201 g, 89% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 253.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 M Hz, CDCl₃) δ ppm 3.89 (s, 3H), 4.29 (t, J = 12.70 Hz, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H).

[0740] 단계 D: 3-((1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)술포닐)페놀의 제조.

[0741] -78 °C에서 N₂ 하의 DCM (2 mL)에 녹인 2,2-디플루오로-2-((3-메톡시페닐)술포닐)에탄올 (0.201 g, 0.668 mmol) 용액에 삼브롬화붕소 (0.142 mL, 1.501 mmol) 용액을 서서히 첨가하였다. 반응물을 -78 °C에서 1 h 동안 교반하고 이어 실온으로 가온하고 1 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 -20 °C로 냉각시키고 ⁱPrOH로 켄칭시켰다. 혼합물을 NaHCO₃ 수용액으로 pH 7로 중화시키고 이어 DCM 중의 20% ⁱPrOH 로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 일회 세척하고, 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 수득하고 더 이상 정제하지 않았다. LCMS m/z = 239.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 M Hz, CDCl₃) δ ppm 4.29 (t, J = 12.72 Hz, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H).

[0742] 단계 E: (S)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올의 제조.

[0743] 아세톤 (15 mL) 중의 3-((1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)술포닐)페놀 (0.132 g, 0.555 mmol) 및 탄산칼륨 (0.207 g, 1.501 mmol) 혼합물에 (S)-옥시란-2-일메틸 3-니트로벤젠술포네이트 (0.214 g, 0.826 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 75 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 아세톤 (2x5 mL)으로 세척하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.205 g, 69% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 295.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 M Hz, CDCl₃) δ ppm 2.47 (t, J = 7.33 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 2.18, 4.79 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 4.04 Hz, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 11.24, 5.94 Hz, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H).

[0744] 실시예 1.13: 퀴놀린-6-술포닐 클로라이드의 제조.

[0745] 단계 A: 메틸 3-(퀴놀린-6-일술포닐)프로파노에이트의 제조.

- [0746] 5 mL 마이크로파 바이알에 6-브로모퀴놀린 (200 mg, 0.96 mmol), 소듐 3-메톡시-3-옥소프로판-1-술포네이트 (0.84 g, 4.81 mmol), 및 요오드화제1구리 (0.92 g, 4.81 mmol) 이어 DMSO (2 mL)를 투입하였다. 반응물을 질 소로 탈기하고 (2x) 이어 110 °C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 식인 후, EtOAc 로 희석하였다. 생성된 혼합물을 실리카 겔 패드에 통과시켜 여과하고, EtOAc 로 세척하고, 이어 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (95 mg, 33% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 280.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.77 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.65 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.46, 4.42 Hz, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 1H), 8.61 (dd, J = 8.46, 1.14 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 9.07 (dd, J = 4.29, 1.77 Hz, 1H).
- [0747] 단계 B: 퀴놀린-6-술포닐 클로라이드의 제조.
- [0748] 실온에서 THF (15 mL) 중의 메틸 3-(퀴놀린-6-일술포닐)프로파노에이트 (425 mg, 1.52 mmol) 용액에 메톡사이드 나트륨 (0.35 μ L, 1.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 min 동안 교반하고 이어 농축하여 메틸 퀴놀린-6-술포네이트를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 266.0 $[M+H]^+$.
- [0749] 이렇게 얻어진 메틸 퀴놀린-6-술포네이트를 0 °C에서 CH_2Cl_2 (15.00 mL)에 녹였다. 이어 NCS (0.20 g, 1.52 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2 h 동안 교반하였다. 반응을 염수로 퀀칭시키고 이어 실온으로 가온하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM으로 세척하였다. 합친 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (199 mg, 57% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 228.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.78 (dd, J = 8.59, 4.29 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.52 Hz, 2H), 8.69 (dd, J = 8.59, 1.52 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.14 (dd, J = 4.29, 1.77 Hz, 1H).
- [0750] 실시예 1.14: *tert*-부틸 6-(클로로술포닐)-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-1-카르복실레이트의 제조.
- [0751] 단계 A: 6-(벤질티오)-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘의 제조.
- [0752] 디옥산 (10 mL) 중의 6-브로모-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘 (1.970 g, 10 mmol), 페닐메탄티올 (1.291 mL, 11.00 mmol), DIEA (3.484 mL, 20.00 mmol), 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.458 g, 0.500 mmol)의 혼합물에 (9,9-디메틸-9*H*-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (0.579 g, 1.000 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 150 °C로 2 h 동안 마이크로파 조사 하에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, EtOAc에서 취하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ (3x) 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.31 g, 96.1% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 241.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, CD_3OD) δ 4.05 (s, 2H), 6.55 (d, J = 4.04 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.56 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.77 Hz, 1H).
- [0753] 단계 B: *tert*-부틸 6-(벤질티오)-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-1-카르복실레이트의 제조.
- [0754] THF (20 mL) 중의 6-(벤질티오)-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘 (2.304 g, 9.587 mmol) 및 피리딘 (1.551 mL, 19.17 mmol) 용액에 (BOC) $_2$ O (2.511 g, 11.50 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (3x) 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.59 g, 79.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 341.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.65 (s, 9H), 4.10 (s, 2H), 6.73 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 7.14-7.33 (m, 5H), 7.79 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.45 (d, J = 2.02 Hz, 1H).
- [0755] 단계 C: *tert*-부틸 6-(클로로술포닐)-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-1-카르복실레이트의 제조 (방법 BB8C).
- [0756] AcOH (10 mL)/ H_2O (3.333 mL) 중의 *tert*-부틸 6-(벤질티오)-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-1-카르복실레이트 (2.583 g, 7.587 mmol) 용액에 NCS (3.039 g, 22.76 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 DCM에 녹이고 수성 $NaHCO_3$ 로 세척하였다. 수성층을 DCM (2x)로 추출하였다. 합친 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합

물 (0.54 g, 22.5% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS m/z = 317.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.72 (s, 9H), 6.94 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.54 Hz, 1H), 9.02 (bs, 1H), 9.16 (d, J = 2.27 Hz, 1H).

[0757] 실시예 1.15: 1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-술포닐 클로라이드의 제조 (방법 BB9).

[0758] 단계 A: 7-(벤질티오)-1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.

[0759] 7-브로모-1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.14, 단계 A에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 272.8 $[M+H]^+$.

[0760] 단계 B: 1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-술포닐 클로라이드의 제조.

[0761] 7-(벤질티오)-1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.14, 단계 C에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 249.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.00 (s, 3H), 3.39-3.42 (m, 2H), 4.54-4.57 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.02 Hz, 1H).

[0762] 실시예 1.16: 3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-술포닐 클로라이드의 제조 (방법 BB10).

[0763] 단계 A: 5-(벤질티오)-*N*²-메틸피리딘-2,3-디아민의 제조.

[0764] 5-브로모-*N*²-메틸피리딘-2,3-디아민으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.14, 단계 A에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 246.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.80 (d, J = 4.55 Hz, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.79 (q, J = 4.55 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.27 Hz, 1H).

[0765] 단계 B: 6-(벤질티오)-3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘의 제조.

[0766] THF (5 mL)에 녹인 5-(벤질티오)-*N*²-메틸피리딘-2,3-디아민 (0.195 g, 0.795 mmol)의 용액에 트리메톡시메탄 (4 mL, 36.56 mol) 이어 몇 방울의 TFA를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (3x) 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1:1 EtOAc/헥산) 표제 화합물 (1.74 g, 87.5% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 256.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 7.14-7.26 (m, 5H), 8.03 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.35 (d, 1H).

[0767] 단계 C: 3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-술포닐 클로라이드의 제조.

[0768] 6-(벤질티오)-3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.14, 단계 C에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 232.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.02 (s, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.02 Hz, 1H).

[0769] 실시예 1.17: 1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-술포닐 클로라이드의 제조 (방법 BB11).

[0770] 단계 A: 7-브로모-1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.

[0771] DMF 중의 7-브로모-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진 (0.430 g, 2 mmol) 용액에 수소화나트륨 (0.120 g, 3.000 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 20 분 동안 교반하였다. 1-브로모-2-메톡시에탄 (0.207 mL, 2.200 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60 °C로 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 EtOAc에서 취하고, 물 (3x) 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.451 g, 82.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 273.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.36 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.43 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.27 Hz, 1H).

- [0772] 단계 B: 7-(벤질티오)-1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.
- [0773] 7-브로모-1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.14, 단계 A에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 317.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.29 (t, J = 5.31 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 4.35 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.15-7.32 (m, 5H), 7.53 (d, J = 2.02 Hz, 1H).
- [0774] 단계 C: 1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-술포닐 클로라이드의 제조.
- [0775] 7-(벤질티오)-1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.14, 단계 C에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 292.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.36 (s, 3H), 3.52-3.56 (m, 4H), 3.63 (t, J = 5.05 Hz, 2H), 4.46-4.50 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.02 Hz, 1H).
- [0776] 실시예 1.18: 7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-술포닐 클로라이드의 제조 (방법 BB12).
- [0777] 0 °C의 클로로황산 (10.71 g, 91.9 mmol, 30 eq)에 7-플루오로퀴놀린-4-올 (500 mg, 3.06 mmol, 1.0 eq)을 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 용액을 90 °C에서 16 h 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 얼음에 적가하였다. 생성된 침전물을 여과하고 여과 케이크를 CH₃CN/H₂O (2:1)로 세척하고, 여과액을 동결 건조하여 표제 화합물 (550 mg, 65% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 261.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.90 (br.s, 1H), 7.59 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1H).
- [0778] 실시예 1.19: 4-히드록시-7-메틸퀴놀린-3-술포닐 클로라이드의 제조 (방법 BB13).
- [0779] 0 °C에서 클로로황산 (10.98 g, 94.2 mmol)에 7-메틸퀴놀린-4-올 (500 mg, 3.14 mmol)을 N₂ 분위기에서 첨가하였다. 생성된 용액을 80 °C에서 16 h 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 얼음 상에 적가하였다. 생성된 침전물을 여과하고 여과 케이크를 CH₃CN/H₂O (3:1)로 세척하고, 여과액을 동결 건조하여 표제 화합물 (250 mg, 17% 수율)을 황색 고체로서 수득하고, 더욱 정제하여도 순도를 개선할 수 없을 것이다. LCMS m/z = 258.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.57 (s, 3 H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.82 (br.s., 1 H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 9.07-9.15 (m, 1H).
- [0780] 실시예 1.20: 1*H*-인돌-3-술포닐 클로라이드의 제조 (방법 BB14).
- [0781] 단계 A: 1*H*-인돌-술포산의 제조.
- [0782] 피리딘 (10 mL) 중 1*H*-인돌 (2.0 g, 17.07 mmol) 및 삼산화황 피리딘 착체 (2.72 g, 17.07 mmol)의 용액을 교반하면서 2 h 동안 환류하고 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 디에틸 에테르 (2x20 mL)로 세척하였다. 수성상을 농축하여 표제 화합물을 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.
- [0783] 단계 B: 1*H*-인돌-3-술포닐 클로라이드의 제조 .
- [0784] 이전 단계로부터의 1*H*-인돌-술포산 피리딘염을 40 mL의 1:1 술포란 (20 mL)-MeCN (20 mL) 혼합물에 녹였다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 포스포릴 트리클로라이드 (6 mL, 64.57 mmol)를 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 70 °C로 2 h 동안 가열하고, 이어 0 °C로 냉각하였다. 냉수 (10 mL)를 반응 혼합물에 적가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 감압 건조하여 표제 화합물 (1.7 g, 40% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다. LCMS m/z = 216.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*₆) δ ppm 7.38-7.46 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 6.57, 2.78 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 6.57, 2.78 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.77 (bs, 1H).
- [0785] 실시예 1.21: 3-((3-메톡시페닐)술포닐)시클로부타놀의 제조.
- [0786] 0 °C에서 THF (10 mL) 중의 1-메톡시-3-(메틸술포닐)벤젠 (200 mg, 1.074 mmol) 용액에 *n*-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 0.86 mL, 2.15 mmol)을 적가하여, 황색 현탁액이 형성되고 1 h 동안 0 °C에서 계속 교반하였다. 이어 2-(클

로로메틸)옥시란 (99.37 mg, 1.07 mmol)을 0 °C에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 퀀칭시켰다. 수성층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.248 g, 86% 수율)을 진한 액체로서 수득하였다. LCMS m/z = 243.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.40-2.52 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 2H), 3.36 (quin, J = 8.21 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.20 (quin, J = 7.70 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 7.14, 2.37 Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H).

[0787] 실시예 1.22: 2-((3-플루오로-5-메톡시페닐)티오)에탄올의 제조.

[0788] DMF (2 mL) 중의 1-브로모-3-플루오로-5-메톡시벤젠 (0.5 g, 2.44 mmol), 2-메르캅토에탄올 (0.210 g, 2.683 mmol), DIEA (0.94 mL, 5.37 mmol), Pd2(dba)₃ (0.22 g, 0.24 mmol), 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (0.14 g, 0.24 mmol) 혼합물을 110 °C로 밤새 가열하였다. 실온으로 식인 후, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트 패드에 통과시켜 여과하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 수득하고 더 이상 정제하지 않았다.

[0789] 실시예 1.23: 7-(벤질티오)-1,8-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 제조.

[0790] 단계 A: 에틸 2-((5-브로모-4-메틸-3-니트로피리딘-2-일)옥시)아세테이트의 제조.

[0791] 에틸 2-히드록시아세테이트 (12.42 g, 119 mmol) 중의 5-브로모-2-클로로-4-메틸-3-니트로-피리딘 (5.00 g, 19.9 mmol) 용액에 실온에서 DBU (9.08 g, 59.7 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물이 황색에서 암갈색으로 변색되었다. 혼합물을 100 °C에서 8 시간 동안 교반하고 이어 실온으로 냉각하였다. 이어 반응을 30 mL 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.0 g, 29% 수율, 91% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[0792] 단계 B: 7-브로모-8-메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2(3H)-온의 제조.

[0793] EtOH (4 mL) 및 AcOH (10 mL) 중의 에틸 2-((5-브로모-4-메틸-3-니트로피리딘-2-일)옥시)아세테이트 (2.00 g, 5.70 mmol, 91% 순도 1.0 eq) 용액에 실온에서 아연 분말 (2.05 g, 31.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 용액을 진공 농축하였다. 잔류물에 MeOH (20 mL)를 첨가하고 암모니아로 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 진공 농축하여 표제 화합물 (1.40 g, 조질)을 갈색 고체로서 수득하고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0794] 단계 C: 7-브로모-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 제조.

[0795] THF (5 mL) 중의 7-브로모-8-메틸-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2(3H)-온 (1.40 g 조질, 5.76 mmol, 1.0 eq) 용액에 BH₃·THF (23 mL, THF 중 1 M 용액, 23 mmol, 4.0 eq)를 0 °C의 N₂ 분위기에서 첨가하였다. 이어 혼합물을 80 °C로 6 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 3 mL H₂O 및 3 mL MeOH를 첨가하여 반응을 퀀칭시켰다. 혼합물을 진공 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (800 mg, 54% 수율, 89% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0796] 단계 D: 7-브로모-1,8-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 제조.

[0797] DMF (6 mL) 중의 7-브로모-8-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 (800 mg, 3.11 mmol, 89% 순도) 용액에 N₂ 분위기에서 NaH (167.60 mg, 60% 순도, 4.19 mmol)를 첨가하고 이어 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 용액에 요오도메탄 (13.00 g, 91.4 mmol)을 0 °C에서 첨가하고 이어 20 °C에서 추가 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액 (4 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고, H₂O (4 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 8 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (690 mg, 65 % 수율, 80% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다.

[0798] 단계 E: 7-(벤질티오)-1,8-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 제조.

[0799] 마이크로 튜브에 페닐메탄티올 (1.46 g, 11.7 mmol, 3.0 eq), 7-브로모-1,8-디메틸-2,3-디히드로-1H-피리도

[2,3-*b*][1,4]옥사진 (950 mg, 3.91 mmol), 디옥산 (6.00 mL), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.43 g, 1.96 mmol, 0.50 eq), tri-*tert*-부틸포스핀 (791 mg, 3.91 mmol, 1.0 eq) 및 DIEA (2.02 g, 15.6 mmol, 4.0 eq)를 N₂ 분위기에 서 투입하였다. 밀봉 튜브를 150 °C에서 6 시간 동안 마이크로파 조사 하에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 진공 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC (염기 조건, basic condition)로 정제하여 표제 화합물 (500 mg, 44% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS *m/z* = 287.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 2.17 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.03-3.11 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.31-4.38 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.94 (s, 1H).

[0800] 실시예 1.24: (*R*)-7-(벤질티오)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.

[0801] 단계 A: (*R*)-메틸 2-((5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)옥시)프로파노에이트의 제조.

[0802] MeCN (250 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-3-니트로피리딘 (8.00 g, 33.7 mmol, 1.0 eq), 메틸 (2*R*)-2-히드록시프로파노에이트 (10.52 g, 101 mmol, 3.0 eq) 용액에 K₂CO₃ (18.63 g, 135 mmol, 4.0 eq)를 첨가하였다. 반응물을 75 °C에서 15 h 동안 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고 여과액을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (4.84 g, 47% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0803] 단계 B: (*R*)-7-브로모-3-메틸-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-2(3*H*)-온의 제조.

[0804] AcOH (250 mL) 중의 (*R*)-메틸 2-((5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)옥시)프로파노에이트 (4.80 g, 15.7 mmol) 용액에 Fe 분말 (4.39 g, 78.7 mmol)을 첨가하고, 이어 혼합물을 80 °C로 1 h 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 여과하고 여과액을 진공 농축하여추가 정제 없이 표제 화합물 (10 g)을 수득하였다.

[0805] 단계 C: (*R*)-7-브로모-1,3-디메틸-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-2(3*H*)-온의 제조.

[0806] 아세톤 (80 mL) 중의 (*R*)-7-브로모-3-메틸-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-2(3*H*)-온 (4.81 g 조질, 19.8 mmol) 용액에 MeI (3.98 g, 28.0 mmol) 및 K₂CO₃ (2.74 g, 19.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50-70 °C에서 15 h 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.24 g, 24% 수율, 88% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS *m/z* = 256.9 [M+H]⁺.

[0807] 단계 D: (*R*)-7-브로모-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.

[0808] THF (40 mL) 중의 (*R*)-7-브로모-1,3-디메틸-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-2(3*H*)-온 (400 mg, 1.37 mmol, 88% 순도) 용액에 BH₃·THF (15.6 mL, THF 중 1 M 용액, 15.6 mmol)을 0 °C의 N₂ 분위기에서 적가하였다. 이어 혼합물을 25 °C에서 15 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 MeOH (4 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고, 이어 1 M HCl을 첨가하여 pH<7로 조정하였다. 이어 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열하였다. 냉각 후, 1 M NaOH 수용액을 첨가하여 pH>7로 조정하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (269 mg, 71% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): *m/z* = 242.9 [M+H]⁺.

[0809] 단계 E: (*R*)-7-(벤질티오)-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.

[0810] (*R*)-7-브로모-1,3-디메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.23, 단계 E에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS *m/z* = 287.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.98 (dd, *J* = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.48 (dq, *J* = 8.5, 6.3, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

[0811] 실시예 1.25: (3*S*)-7-벤질sulfan일-1,3-디메틸-2,3-디히드로피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진.

[0812] 단계 A: 메틸 (2*S*)-2-[(5-브로모-3-니트로-2-pyridyl)옥시]프로파노에이트의 제조.

- [0813] MeCN (100 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-3-니트로-피리딘 (8.00 g, 33.7 mmol), 메틸 (2S)-2-히드록시프로파노에이트 (10.52 g, 101 mmol) 용액에 K₂CO₃ (18.63 g, 135 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (6.10 g, 59% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.
- [0814] 단계 B: (3S)-7-브로모-3-메틸-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-2-온의 제조.
- [0815] AcOH (50 mL) 중의 (S)-메틸 2-((5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)옥시)프로파노에이트 (5.00 g, 16.4 mmol) 용액에 Fe 분말 (4.58 g, 82.0 mmol)을 첨가하고, 이어 혼합물을 80 °C로 1 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 염기 수지 (basic resin)로 정제하여 표제 화합물 (3.58 g, 90% 수율)을 추가 정제 없이 수득하였다.
- [0816] 단계 C: (3S)-7-브로모-3-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.
- [0817] THF (100 mL) 중의 (3S)-7-브로모-3-메틸-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-2-온 (2.20 g, 9.05 mmol) 용액에 BH₃·THF (90.5 mL, THF 중 1 M 용액, 90.5 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 이어 반응물을 25 °C에서 15 h 동안 교반하였다. MeOH (4.0 mL)을 0 °C에서 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시키고, 이어 HCl (1 M, 2.0 mL)을 첨가하여 pH<7로 조정하였다. 혼합물을 1 h 동안 환류하고 이어 실온으로 냉각하였다. NaOH (1 M 수용액, 4.0 mL)를 첨가하여 pH>7로 조정하였다. 수성상을 DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (679 mg, 33% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0818] 단계 D: (3S)-7-브로모-1,3-디메틸-2,3-디히드로피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.
- [0819] DMF (20 mL) 중의 (3S)-7-브로모-3-메틸-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-2-온 (100 mg, 411 μmol) 용액에 NaH (104 mg, 2.59 mmol, 60% 순도)를 0 °C에서 N₂ 분위기 중에 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 15 h 동안 교반한 후 얼음물로 퀀칭시켰다. 이어 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0820] 단계 E: (3S)-7-벤질sulfan일-1,3-디메틸-2,3-디히드로피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.
- [0821] (3S)-7-브로모-1,3-디메틸-2,3-디히드로피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.23, 단계 E에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS *m/z* = 287.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.97 (dd, *J* = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.43-4.53 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).
- [0822] 실시예 1.26: 7-벤질술폰일-1,3,3-트리메틸-2*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.
- [0823] 단계 A: 2-브로모-*N*-(5-브로모-2-히드록시피리딘-3-일)-2-메틸프로판아미드의 제조.
- [0824] THF (40 mL) 중의 3-아미노-5-브로모피리딘-2-올 (4.00 g, 21.2 mmol, 1.0 eq) 용액에 TEA (6.42 g, 63.5 mmol) 및 2-브로모-2-메틸-프로파노일 브로마이드 (5.35 g, 23.3 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응물을 17 °C에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (60 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공 농축하여 표제 화합물 (6.30 g, 조질)을 백색 고체로서 추가 정제 없이 수득하였다. LCMS: *m/z* = 336.9. [M+H]⁺.
- [0825] 단계 B: 7-브로모-3,3-디메틸-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-2(3*H*)-온의 제조.
- [0826] DMF (130 mL) 중의 2-브로모-*N*-(5-브로모-2-히드록시피리딘-3-일)-2-메틸프로판아미드 (5.30 g, 15.7 mmol) 용액에 K₂CO₃ (6.50 g, 47.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 8 h 동안 N₂ 분위기 중에 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.70 g, 67% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

- [0827] 단계 C: 7-브로모-3,3-디메틸-1,2-디히드로피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.
- [0828] THF (20 mL) 중의 7-브로모-3,3-디메틸-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-2(3*H*)-온 (2.70 g, 10.5 mmol) 용액에 BH₃.THF (31.5 mL, THF 중 1 M 용액, 31.5 mmol)를 0 °C에서 N₂ 분위기 중에 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 4 h 동안 교반하였다. 냉각 후, H₂O (3 mL) 및 MeOH (3 mL)의 첨가로 반응 혼합물을 키펠링시켰다. 혼합물을 진공 농축하여 표제 화합물 (2.80 g, 조질)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 243.0 [M+H]⁺.
- [0829] 단계 D: 7-브로모-1,3,3-트리메틸-2*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.
- [0830] DMF (30 mL) 중의 7-브로모-3,3-디메틸-1,2-디히드로피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진 (2.80 g, 11.5 mmol) 용액에 NaH (691 mg, 17.3 mmol, 60% 순도)를 0 °C에서 30 분 동안 N₂ 분위기 중에 첨가하였다. 이어 요오도메탄 (2.45 g, 17.3 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응물을 15 °C에서 1 h 동안 교반하였다. NH₄Cl 포화 수용액 (20 mL)을 첨가하여 혼합물을 키펠링시키고, 이어 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (150 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0831] 단계 E: 7-벤질술포닐-1,3,3-트리메틸-2*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진의 제조.
- [0832] 7-브로모-1,3,3-트리메틸-2*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.23, 단계 E에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 301.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 1.38 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 6.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).
- [0833] 실시예 1.27: 7-벤질술포닐-1-메틸-spiro[2*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-3,1'-시클로프로판]의 제조.
- [0834] 단계 A: 메틸 1-[(5-브로모-3-니트로-2-피리딜)옥시]시클로프로판카르복실레이트의 제조.
- [0835] THF (100 mL) 중의 메틸 1-히드록시시클로프로판카르복실레이트 (3.00 g, 25.82 mmol) 혼합물에 NaH (1.55 g, 38.7 mmol, 60% 순도)를 일부씩 0 °C에서 N₂ 분위기 중에 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, 이어 THF (20 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-3-니트로-피리딘 (6.13 g, 25.8 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1.5 h 동안 교반하였다. 용액을 물 (50 mL)로 키펠링시키고 이어 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 이어 진공 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (5.35 g, 65% 수율)을 적색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 316.9 [M+H]⁺.
- [0836] 단계 B: 7-브로모스피로[1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-3,1'-시클로프로판]-2-온의 제조.
- [0837] AcOH (8 mL) 및 EtOH (3 mL) 중의 메틸 1-[(5-브로모-3-니트로-2-피리딜)옥시]시클로프로판카르복실레이트 (2.00 g, 6.31 mmol) 혼합물에 아연 분말 (2.10 g, 32.1 mmol)을 투입하였다. 이어 반응물을 100 °C에서 1 h 동안 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 농축하여 표제 화합물 (2.20 g)을 황색 고체로서 추가 정제 없이 수득하였다. LCMS m/z = 255.0 [M+H]⁺.
- [0838] 단계 C: 7-브로모스피로[1,2-디히드로피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-3,1'-시클로프로판]의 제조.
- [0839] THF (20 mL) 중의 7-브로모스피로[1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-3,1'-시클로프로판]-2-온 (3.00 g, 10.2 mmol) 용액에 보란;테트라히드로푸란 (40.9 mL, THF 중 1 M 용액, 40.9 mmol)을 0 °C에서 N₂ 분위기 중에 첨가하였다. 이어 반응물을 80 °C에서 3 h 동안 교반하였다. 20 °C로 냉각 후, 메탄올 (10 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 진공 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (15 mL)에서 희석하고 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 20 mL), 물 (2 x 20 mL), 염수 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 이어 유기층을 진공 농축하여 표제 화합물 (1.50 g, 28% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 240.9 [M+H]⁺.
- [0840] 단계 D: 7-브로모-1-메틸-스피로[2*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-3,1'-시클로프로판]의 제조.
- [0841] DMF (25 mL) 중의 7-브로모스피로[1,2-디히드로피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-3,1'-시클로프로판] (1.00 g, 1.91

mmol, 46% 순도, 1.0 eq) 용액에 NaH (60 mg, 2.48 mmol, 60% 순도, 0.78 eq)를 0 °C에서 첨가하고, 5 분 동안 교반한 후, 요오도메탄 (542 mg, 3.82 mmol, 2.0 eq)를 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 1.5 시간 동안 교반하고 이어 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 켄칭시켰다. 반응 용액을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 물 (2 x 50 mL) 및 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 이어 진공 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (400 mg, 66% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 255.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0.71-0.79 (m, 2H), 1.13-1.22 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

[0842] 단계 E: 7-벤질술포닐-1-메틸-스피로[2H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,1'-시클로프로판]의 제조.

[0843] 7-브로모-1-메틸-스피로[2H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,1'-시클로프로판]으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.23, 단계 E에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다 (산성 HPLC 조건 제외). LCMS m/z = 299.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 0.72-0.82 (m, 2H), 0.91-1.00 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 5H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0844] 실시예 1.28: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로부틸)메탄올의 제조.

[0845] 단계 A: 에틸 1-((3-메톡시페닐)티오)시클로부탄카르복실레이트의 제조.

[0846] EtOH (20 mL) 중의 3-메톡시벤젠티올 (0.88 mL, 7.13 mmol) 용액에 분말화 수산화칼륨 (0.44 g, 7.85 mmol), 이어 에틸 1-브로모시클로부탄카르복실레이트 (1.63 g, 7.85 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3 h 동안 환류 가열하고 이어 실온으로 냉각하였다. 고체를 여과에 의해 분리하고 EtOH (20 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압 농축하였다. 잔류물을 DCM (50 mL)에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (50 mL)으로 세척하였다. 수성층을 DCM (50 mL)으로 역추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (1.7 g, 90% 수율)을 추가 정제 없이 얻었다. LCMS m/z = 267.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.14-2.32 (m, 3H), 2.66-2.75 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.16 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.34, 2.53 Hz, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.08 Hz, 1 H).

[0847] 단계 B: 에틸 1-((3-메톡시페닐)술포닐)시클로부탄카르복실레이트의 제조.

[0848] 디옥산/ H_2O (20 mL/5 mL, 4:1) 중의 에틸 1-((3-메톡시페닐)티오)시클로부탄카르복실레이트 (0.60 g, 2.25 mmol) 용액에 여러 분량으로 Oxone® (4.15 g, 6.76 mmol)을 첨가하였다. 백색 현탁액을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 백색 고체를 여과하여 분리하고 디옥산 (20 mL)으로 세척하였다. 여과액을 농축하고 생성된 수용액을 DCM (3x40 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액, 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 이어 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (0.6 g, 88% 수율)을 고체로서 추가 정제 없이 얻었다. LCMS m/z = 299.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 1H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.98 (ddd, J = 13.89, 9.98, 7.71 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.12 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 7.18 (ddd, J = 6.95, 2.53, 2.40 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 1.01 Hz, 1H), 7.39-7.47 (m, 2 H).

[0849] 단계 C: (1-((3-메톡시페닐)술포닐)시클로부틸)메탄올의 제조.

[0850] THF 중의 에틸 1-((3-메톡시페닐)술포닐)시클로부탄카르복실레이트 (0.6 g, 1.99 mmol) 용액에 0 °C에서 수소화 알루미늄리튬 (2.0 M, 1.13 mL, 2.25 mmol)을 첨가하였다. 0 °C에서 10 min 동안 및 실온에서 2 h 동안 교반한 후, 반응물을 0 °C에서 1N NaOH로 켄칭시켰다. 현탁액에 MeOH/DCM (10%)을 첨가하고 30 min 동안 실온에서 교반하였다. 현탁액을 여과하고 MeOH/DCM (10%, 3x)로 세척하였다. 수성층을 MeOH/DCM (3x)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (0.55 g, 92% 수율)을 추가 정제 없이 얻었다. LCMS m/z = 257.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.94-2.10 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.21 (dt, J = 7.52, 1.17 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 2 H).

- [0851] 단계 D: 3-((1-(히드록시메틸)시클로부틸)술포닐)페놀의 제조.
- [0852] CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 (1-((3-메톡시페닐)술포닐)시클로부틸)메탄올 (0.55 g, 2.08 mmol) 용액에 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 삼브롬화붕소 (0.43 mL, 4.51 mmol) 용액을 서서히 N_2 중에 첨가하였다. 반응 혼합물을 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 5 h 동안 교반하고 이어 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 $i\text{PrOH}$ 로 키텔시켰다. 혼합물을 수성 NaHCO_3 용액으로 pH 7로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 $i\text{PrOH}/\text{DCM}$ (20%)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 이어 농축하여 표제 화합물 (0.49 g, 84% 수율)을 추가 정제 없이 얻었다. LCMS m/z = 243.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0853] 단계 E: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로부틸)메탄올의 제조.
- [0854] 아세톤 (10 mL) 중 3-((1-(히드록시메틸)시클로부틸)술포닐)페놀 (280 mg, 1.16 mmol) 및 탄산칼륨 (0.48 g, 3.47 mmol) 혼합물에 (S)-옥시란-2-일메틸 3-니트로벤젠설포네이트 (0.30 g, 1.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 밤새 가열하였다. 실온으로 식인 후, 고체 물질을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고 아세톤 (2x5 mL)으로 세척하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.30 g, 84% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 299.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.91-2.09 (m, 4H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 4.80, 2.53 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 6.32 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 4.04 Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.83 (d, J = 6.32 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 11.12, 6.06 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.24, 2.65 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.41 (t, J = 1.26 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 2 H).
- [0855] 실시예 1.29: (S)-2-메틸-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)프로판-1-올의 제조.
- [0856] 단계 A: 에틸 2-((3-히드록시페닐)티오)-2-메틸프로파노에이트의 제조.
- [0857] MeOH (20 mL) 중의 3-메르캅토펜올 (1.0 g, 7.93 mmol) 용액에 수성 1.0 N 수산화나트륨 (8.72 mL, 8.72 mmol)을 30 min에 걸쳐 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 반응물을 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 1 h 동안 교반하였다. MeOH (5 mL) 중의 에틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트 (1.70 g, 8.72 mmol) 용액을 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 15 min에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 25 mL 물 및 100 mL TBME로 처리하였다. 추출 및 상분리 후, 유기상을 50 mL 포화 NaHCO_3 및 50 mL 염수로 세척하였다. 합친 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.47 g, 77% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 241.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.23 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.51 (s, 6H), 4.13 (q, J = 7.24 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 2.53 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 7.64, 1.36 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.83 Hz, 1H).
- [0858] 단계 B: 에틸 2-((3-히드록시페닐)술포닐)-2-메틸프로파노에이트의 제조.
- [0859] 디옥산/물 (4:1, 30 mL) 중 에틸 2-((3-히드록시페닐)티오)-2-메틸프로파노에이트 (500 mg, 2.08 mmol) 용액에 여러 분량으로 Oxone® (3.84 g, 6.24 mmol)을 첨가하였다. 백색 현탁액을 실온에서 3-4 h 동안 교반하였다. 백색 고체를 여과하고 디옥산 (20 mL)으로 세척하고 여과액을 농축하였다. 생성된 수용액을 DCM (3x40 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 포화 NaHCO_3 수용액, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.54 g, 91% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 273.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.17 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 4.13 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 3H).
- [0860] 단계 C: 3-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)술포닐)페놀의 제조.
- [0861] THF (30 mL) 중의 에틸 2-((3-히드록시페닐)술포닐)-2-메틸프로파노에이트 (500 mg, 1.84 mmol) 용액에 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 수소화알루미늄리튬 (THF 중 2.0 M, 1.10 mL, 2.20 mmol)을 첨가하였다. $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 10 min 동안 및 실온에서 3 h 동안 교반 후, 반응물을 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 물 및 수성 HCl (6.0 M)로 키텔시키고 이어 실온으로 가온하였다. 생성된 혼합물에 $i\text{PrOH}/\text{DCM}$ (20%)를 첨가하고 이어 30 min 동안 실온에서 교반하였다. 수성층을 $i\text{PrOH}/\text{DCM}$ (20%, 3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화

합물 (411 mg, 97% 수율)을 추가 정제 없이 수득하였다. LCMS m/z = 231.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.29 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 7.12 (ddd, J = 8.15, 2.46, 1.01 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.96 Hz, 1H).

[0862] 단계 D: (S)-2-메틸-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)프로판-1-올의 제조.

[0863] 아세톤 (30 mL) 중 3-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)술포닐)페놀 (411 mg, 1.79 mmol) 및 탄산칼륨 (0.76 g, 5.51 mmol)의 혼합물에 (S)-옥시란-2-일메틸 3-니트로벤젠술포네이트 (0.52 g, 2.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하고 아세톤 (2x10 mL)으로 세척하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.50 g, 95% 수율)을 진한 액체로서 수득하였다. LCMS m/z = 287.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (s, 6H), 2.78 (dd, J = 4.80, 2.78 Hz, 1H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.74 (d, J = 4.29 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 11.24, 5.94 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.41 (t, J = 1.01 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H).

[0864] 실시예 1.30: (R)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민의 제조.

[0865] 단계 A: (R)-tert-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트의 제조.

[0866] 표제 화합물을 방법 B, 단계 A에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

[0867] 단계 B: (R)-tert-부틸 (8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0868] 1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-술포닐 클로라이드 및 (R)-tert-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트로부터, 표제 화합물을 방법 B, 단계 B에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 469.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.42 (s, 9H), 1.59-1.83 (m, 5H), 2.05 (dd, J = 13.14, 8.08 Hz, 1H), 2.73-2.84 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 5H), 3.51 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.51 (t, J = 4.55 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.02 Hz, 1H).

[0869] 단계 C: (R)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민의 제조.

[0870] CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 (R)-tert-부틸 (8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (189.0 mg, 0.40 mmol) 용액에 디옥산 중의 HCl (1.01 mL, 4.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날, 백색 침전이 관찰되었다. 반응을 물로 퀀칭시키고 이어 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 중화시켰다. 생성된 용액을 $iPrOH/DCM$ (20%, 2x)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 표제 화합물 (149 mg, 92% 수율)을 얻은 고체로서 수득되었다. LCMS m/z = 369.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.50 (dd, J = 13.01, 6.19 Hz, 1H), 1.60-1.78 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 12.88, 7.58 Hz, 1H), 2.74-2.87 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 6H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 8.84, 5.81 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.27 Hz, 1H).

[0871] 실시예 1.31: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민의 제조.

[0872] 단계 A: (R)-tert-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트의 제조.

[0873] 표제 화합물을 방법 B, 단계 A에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

[0874] 단계 B: (R)-tert-부틸 (8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0875] 퀴놀린-6-술포닐 클로라이드 및 (R)-tert-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트로부터, 표제 화합물을 방법 B, 단계 B에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 448.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400

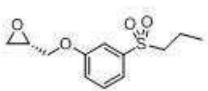
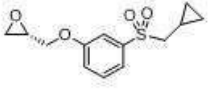
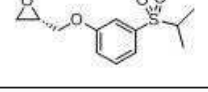
MHz, CD₃OD) δ ppm 1.40 (s, 9H), 1.59 (dd, *J* = 13.14, 6.06 Hz, 1H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 3H), 3.84 (dd, *J* = 9.22, 6.19 Hz, 1H), 4.01-4.12 (m, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.34, 4.29 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.84, 2.02 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 9.03 (dd, *J* = 4.29, 1.77 Hz, 1H).

[0876] 단계 C: (*R*)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민의 제조.

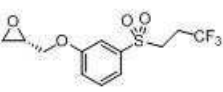
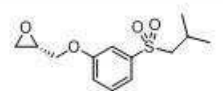
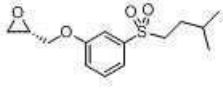
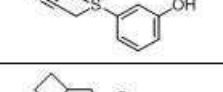
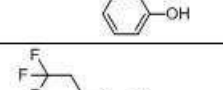
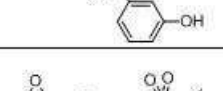
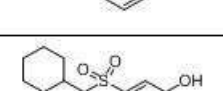

[0877] DCM (12 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 (8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (398 mg, 0.89 mmol) 용액에 실온에서 TFA (0.68 mL, 8.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭시키고 이어 포화 NaHCO₃ 수성으로 pH 7로 중화시켰다. 생성된 용액을 ⁱPrOH/DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 이어 농축하여 표제 화합물을 얻었고 이는 다음 단계에서 정제 없이 사용되었다 (350 mg, 106% 수율). LCMS *m/z* = 348.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58 (dd, *J* = 13.64, 5.31 Hz, 1H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.76 (dt, *J* = 17.43, 14.15 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 7.45, 4.42 Hz, 2H), 2.13 (dd, *J* = 13.52, 7.96 Hz, 1H), 2.76-2.90 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 3H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 9.73, 5.68 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.34, 4.29 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.97, 2.15 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 9.04 (dd, *J* = 4.29, 1.77 Hz, 1H).

[0878] 실시예 1.32: 본 발명의 다른 중간체의 제조.

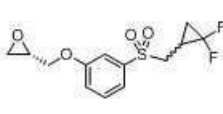
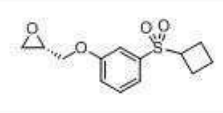
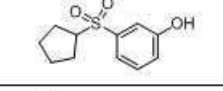
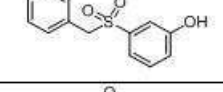
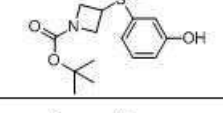
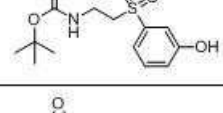
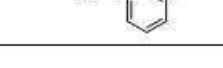
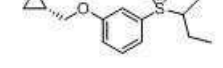
[0879] 다음 화합물질은 상업적 공급원을 통해 입수하거나 또는 문헌적 제조에 따라 합성되는 적합한 중간체(들)로부터 상기 실시예들에 기술되는 것들과 유사한 방법들로 제조되었다. 적용 가능한 특정 방법(들)이 다음 표에 나열된다:

구성 단위 번호	화학 구조	화학 명칭	제조 방법	LCMS 데이터 [M+1]
C1		(<i>S</i>)-2-((3-(프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란	BB1	257.4
C2		(<i>S</i>)-2-((3-((시클로프로필메틸)술포닐)페녹시)메틸)옥시란	BB1	269.0
C3		(<i>S</i>)-2-((3-(이소프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란	BB1	257.6

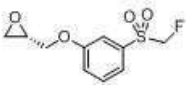
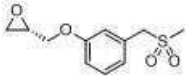
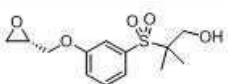
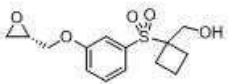
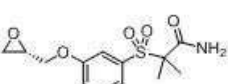
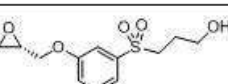
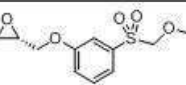
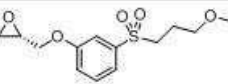
[0880]

구성 단위 번호	화학 구조	화학 명칭	제조 방법	LCMS 데이터 [M+1]
C4		(S)-2-((3-((3,3,3- 트리플루오로프로필 술포닐)페녹시) 메틸)옥시란	BB1	311.4
C5		(S)-2-((3- (이소부틸술포닐) 페녹시)메틸) 옥시란	BB1	271.2
C6		(S)-2-((3- (이소펜틸술포닐) 페녹시)메틸) 옥시란	BB1	285.2
C7		2-((3-히드록시페닐) 술포닐)아세토니트 릴	BB1A BB1B BB1C	198.0
C8		3-((시클로부틸메틸) 술포닐)페놀	BB1A BB1B BB1C	227.2
C9		3-((4,4,4- 트리플루오로부틸) 술포닐)페놀	BB1A BB1B BB1C	269.0
C10		(S)-2-((3- (에틸술포닐) 페녹시)메틸) 옥시란	BB1	243.2
C11		3-((시클로헥실메틸) 술포닐)페놀	BB1A BB1B BB1C	255.4

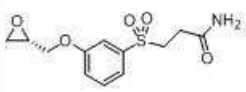
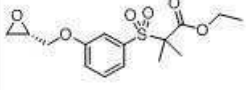
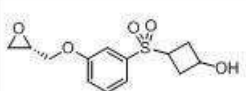
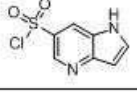
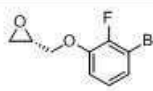
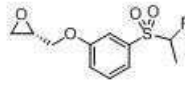
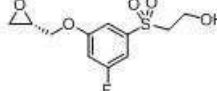
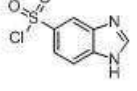
[0881]

구성 단위 번호	화학 구조	화학 명칭	제조 방법	LCMS 데이터 [M+1]
C12		(2S)-2-((3-(((2,2- 디플루오로시클로프로 필) 메틸)술포닐) 페녹시)메틸) 옥시란	BB1	305.2
C13		(S)-2-((3- (시클로부틸술포닐) 페녹시)메틸) 옥시란	BB1	269.2
C14		3- (시클로펜틸술포닐) 페놀	BB1A BB1B BB1C	227.2
C15		3-((벤질술포닐) 페놀	BB1A BB1B BB1C	249.0
C16		tert-부틸 3-((3- 히드록시페닐) 술포닐)아제티딘-1- 카복실레이트	BB1A BB1B BB1C	332.6 [M+18] +
C17		tert-부틸 (2-((3- 히드록시페닐) 술포닐)에틸) 카르바메이트	BB1A BB1B BB1C	302.4
C18		(S)-2-((3- 요오도페녹시)메틸) 옥시란	BB1D	277.0
C19		(2S)-2-((3-(sec- 부틸술포닐) 페녹시)메틸) 옥시란	BB1	271.2

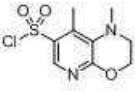
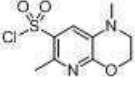
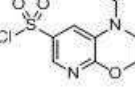
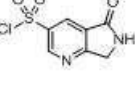
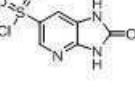
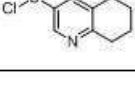
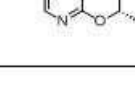
[0882]

구성 단위 번호	화학 구조	화학 명칭	제조 방법	LCMS 데이터 [M+1]
C20		(S)-2-((3- (플루오로메틸) 술포닐)페녹시) 메틸옥시란	BB3	NA See NMR Below
C21		(S)-2-((3- (메틸술포닐) 페녹시) 메틸옥시란	BB1	NA See NMR Below
C22		(S)-2-메틸-2-((3- (옥시란-2- 일메톡시)페닐) 술포닐)프로판-1-올	실시예 1.29 에서 설명	287.0
C23		(S)-1-((3-((옥시란-2- 일메톡시)페닐) 술포닐)시클로부틸) 메탄올	실시예 1.28 에서 설명	299.4
C24		(S)-2-메틸-2-((3- (옥시란-2- 일메톡시)페닐) 술포닐)프로판아미 드	BB5A BB5B BB1D	300.2
C25		(S)-3-((3-((옥시란-2- 일메톡시)페닐) 술포닐)프로판-1-올	BB1	273.2
C26		(S)-2-((3- (메톡시메틸)술포닐) 페녹시)메틸옥시란	BB5	276.0 [M+18]
C27		(S)-2-((3-((3- 메톡시프로필) 술포닐)페녹시) 메틸옥시란	BB5	287.0

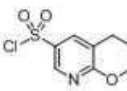
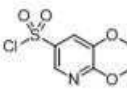
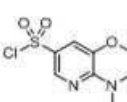
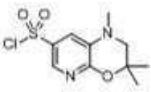
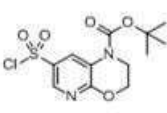
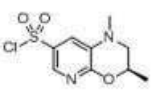
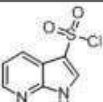
[0883]

구성 단위 번호	화학 구조	화학 명칭	제조 방법	LCMS 데이터 [M+1]
C28		(S)-3-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)프로판아미드	BB1	286.2
C29		(S)-에틸 2-메틸-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)프로파노에이트	BB5A BB5B BB1D	329.4
C30		(S)-3-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로부타놀	BB3A BB1D	285.2
C31		1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-술포닐 클로라이드	BB9	217.2
C32		(S)-2-((3-브로모-2-플루오로페녹시)메틸)옥시란	BB1D	245.2
C33		(2S)-2-((3-((1-플루오로에틸)술포닐)페녹시)메틸)옥시란	BB6A BB6B BB6E BB1D	260.8
C34		(S)-2-((3-(플루오로-5-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올	BB5B BB3A BB1D	277.2
C35		1H-벤조[d]이미다졸 e-5-술포닐 클로라이드	BB9	217.0

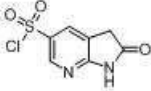
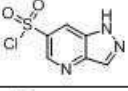
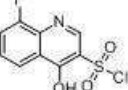
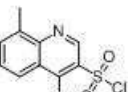
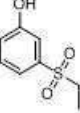
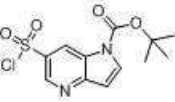
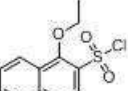
[0884]

구성 단위 번호	화학 구조	화학 명칭	제조 방법	LCMS 데이터 [M+1]
C36		1,8-디메틸-2,3- 디히드로-1H- 피리도[2,3- b][1,4]옥사진-7- 술포닐 클로라이드	BB8C	263.2
C37		1,6-디메틸-2,3- 디히드로-1H- 피리도[2,3- b][1,4]옥사진-7- 술포닐 클로라이드	BB9	263.0
C38		1-에틸-2,3- 디히드로-1H- 피리도[2,3- b][1,4]옥사진-7- 술포닐 클로라이드	BB9	263.2
C39		5-옥소-6,7- 디히드로-5H- 피롤로[3,4- b]피리딘-3-술포닐 클로라이드	BB9	233.2
C40		2-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이미다조[4,5- b]피리딘-6-술포닐 클로라이드	BB9	234.0
C41		5,6,7,8- 테트라히드로퀴놀린 -3-술포닐 클로라이드	BB9	232.2
C42		(S)-1,3-디메틸-2,3- 디히드로-1H- 피리도[2,3- b][1,4]옥사진-7- 술포닐 클로라이드	BB8C	263.0

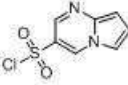
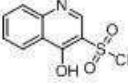
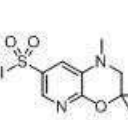
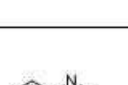
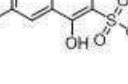
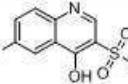
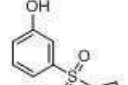
[0885]

구성 단위 번호	화학 구조	화학 명칭	제조 방법	LCMS 데이터 [M+1]
C43		3,4-디히드로-2H- 피라노[2,3- b]피리딘-6-술포닐 클로라이드	BB9	234.0
C44		2,3-디히드로- [1,4]디옥시노[2,3- b]피리딘-7-술포닐 클로라이드	BB9	236.0
C45		4-메틸-3,4- 디히드로-2H- 피리도[3,2- b][1,4]옥사진-7- 술포닐 클로라이드	BB9	249.2
C46		1,3,3-트리메틸-2,3- 디히드로-1H- 피리도[2,3- b][1,4]옥사진-7- 술포닐 클로라이드	BB8C	277.2
C47		<i>tert</i> -부틸 7- (클로로술포닐)-2,3- 디히드로-1H- 피리도[2,3- b][1,4]옥사진-1- 카르복실레이트	BB9	335.4
C48		(R)-1,3-디메틸-2,3- 디히드로-1H- 피리도[2,3- b][1,4]옥사진-7- 술포닐 클로라이드	BB8C	263.2
C49		1H-피롤로[2,3- b]피리딘-3-술포닐 클로라이드	BB9	217.2

[0886]

구성 단위 번호	화학 구조	화학 명칭	제조 방법	LCMS 데이터 [M+1]
C50		2-옥소-2,3- 디히드로-1H- 피롤로[2,3- b]피리딘-5-술폰닐 클로라이드	BB9	233.2
C51		1H-피라졸로[4,3- b]피리딘-6-술폰닐 클로라이드	BB9	218.0
C52		8-플루오로-4- 히드록시퀴놀린-3- 술폰닐 클로라이드	BB12	261.9
C53		4-히드록시-8- 메틸퀴놀린-3- 술폰닐 클로라이드	BB13	258.0
C54		3-(에틸술폰닐) 페닐	BB1A BB1B BB1C	187.0
C55		<i>tert</i> -부틸 6- (클로로술폰닐)-1H- 피롤로[3,2- b]피리딘-1- 카르복실레이트	BB8C	317.0
C56		1-에톡시나프탈렌- 2-술폰닐 클로라이드	BB9	270.8

[0887]

구성 단위 번호	화학 구조	화학 명칭	제조 방법	LCMS 데이터 [M+1]
C57		피롤로[1,2-a]피리미딘 6-3-술포닐 클로라이드	BB9	216.8
C58		4-히드록시퀴놀린-3-술포닐 클로라이드	A: 단계 E	244.2
C59		1'-메틸-1,2'-디하이드로스피로 [시클로프로판-1,3'-피리도[2,3-b][1,4]옥사진]-7'-술포닐 클로라이드	BB8C	275.2
C60		4-히드록시-6-메틸퀴놀린-3-술포닐 클로라이드	BB13	258.1
C61		6-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-술포닐 클로라이드	BB12	262.0
C62		3-(시클로부틸술포닐)페놀	BB1A BB1B BB1C	213.0
C63		1-메틸-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-3-술포닐 클로라이드	A: 단계 D, E	258.2

[0888]

[0889]

(S)-2-((3-((플루오로메틸)술포닐)페녹시)메틸)옥시란 (구성 단위 No. C20): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.74 (dd, $J=5.05$, 2.78 Hz, 1H), 2.86 (dd, $J=5.05$, 4.29 Hz, 1H), 3.36 (dddd, $J=6.66$, 4.39, 2.53, 2.34 Hz, 1H), 3.96 (dd, $J=11.37$, 6.57 Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=11.37$, 2.53 Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 45.73$ Hz, 2H), 7.41 – 7.46 (m, 2H), 7.53 (ddd, $J=7.71$, 1.26, 1.14 Hz, 1H), 7.64 (t, $J=7.58$ Hz, 1H).

[0890]

(S)-2-((3-((메틸술포닐)메틸)페녹시)메틸)옥시란 (구성 단위 No. C21): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.75 – 2.79 (m, 4H), 2.92 (dd, $J=4.8$, 4.28 Hz, 1H), 3.36 (dddd, $J=5.78$, 4.20, 2.91, 2.78 Hz, 1H), 3.96 (dd, $J=11.12$, 5.81 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.29 (dd, $J=11.12$, 2.78 Hz, 1H), 6.95 – 6.99 (m, 1H), 6.99 – 7.03 (m, 2H), 7.33 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H).

[0891]

실시예 1.33: 메실산염으로서 1-에틸-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온 (화합물 310)의 제조. (방법 A)

[0892]

단계 A: (R)-벤질 3-(((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0893]

EtOH (978 mL) 중 (S)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란 (11.26 g, 49.32 mmol) 및 (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (28.64 g, 98.63 mmol) 용액에 1 h 동안 질소를 불어넣었다. 반응물을 70 °C에서 2 일 동안 가열하였다. 실온으로 식인 후, 진공 하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (500 mL)에서 녹이고 포화 NaHCO_3 수용액으로 추출하였다. EtOAc 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc (1x)로 세척하였다. 합친 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (22.17 g, 87% 수율)을 수득하였다. LCMS $m/z = 519.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.48-1.58 (m, 1H), 1.58-1.77 (m, 4H), 2.12 (dd, J = 12.88, 7.58 Hz, 1H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 3H), 3.96-4.14 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H).

[0894] 단계 B: (*R*)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0895] CH_2Cl_2 (300 mL) 중(*R*)-벤질 3-((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (23.20 g, 44.73 mmol) 용액에 DIEA (23.37 mL, 134.2 mmol) 및 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (29.29 g, 134.2 mmol)를 첨가하였다. 질소 중에 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액, 물, 및 이어 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (25.21 g, 91% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 619.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 3H), 1.89 (dd, J = 12.76, 8.21 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 12.76, 8.46 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 14.53, 4.42 Hz, 1H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.99-4.11 (m, 3H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.48-4.61 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 6H), 7.50 (t, J = 1.26 Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H).

[0896] 단계 C: *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0897] H_2 기구에서 MeOH (336.2 mL) 중 (*R*)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (20.8 g, 33.62 mmol) 용액에 팔라듐/C (3.59 g, 3.36 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고 이어 MeOH로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (15.43 g, 88% 수율)을 백색 폼으로서 수득하였다. LCMS m/z = 485.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.38 (s, 9H), 1.41 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.66 (dd, J = 12.38, 8.59 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 12.38, 8.34 Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.42 (dd, J = 14.27, 4.17 Hz, 1H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.92-4.11 (m, 3H), 4.44 (bs, 1H), 5.25 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.21, 1.64 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 2.02 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.96 Hz, 1H).

[0898] 단계 D: 1-에틸퀴놀린-4(1H)-온의 제조.

[0899] DMF (100 mL) 중의 퀴놀린-4-올 (25 g, 172.2 mmol) 용액에 탄산칼륨 (47.61 g, 344.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 브로모에탄 (17.87 mL, 241.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 $^{\circ}\text{C}$ 로 밤새 가열하였다. 반응이 완료되고 실온으로 냉각 후, 혼합물을 셀라이트 패드에 통과시켜 여과하고 DCM 으로 세척하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (13.65 g, 46% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 174.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.34 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 4.28 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 6.05 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.96, 4.93, 3.03 Hz, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.83 Hz, 1H).

[0900] 단계 E: 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-술포닐 클로라이드의 제조 .

[0901] 새로 증류된 클로로황산 (9.21 mL, 138.6 mmol)을 N_2 중에 1-에틸퀴놀린-4(1H)-온 (4 g, 23.09 mmol)이 담긴 3 구 환저 플라스크에 버블이 서서히 내려갈 때까지 적가하였다. (주의: 많은 연기가 생기고 가스가 발생한다.) 생성된 맑은 갈색 용액을 실온에서 30 min 동안 교반하고 이어 100 $^{\circ}\text{C}$ 에서 N_2 하에 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 심하게 교반하면서 혼합물을 서서히 500 mL 비이커 중의 쉐빙에 부었다. 침전물을 여과하고 냉수로 세척하여 표제 화합물 (3.86 g, 54% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 271.8 $[\text{M}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.46 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 4.76 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 15.66, 1.52 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.34, 1.52 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).

[0902] 단계 F: *tert*-부틸 ((*R*)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[0903] CH_2Cl_2 (160 mL) 중의 *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (15.51 g, 32.01 mmol) 용액에 DIEA (12.94 mL, 74.18 mmol) 및 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-술포닐 클로라이드 (85.4% pure, 12.07 g, 37.94 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4 h 동안 교반하고, 이어 물로 켄칭시키고, 10% IPA/DCM 로 세척하였다. 수성층을 IPA/DCM (10%)로 역추출하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (21.2 g, 82% 수율)을 백색 폼으로서 얻었다. LCMS m/z = 720.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (s, 9H), 1.37-1.42 (m, 3H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.58-1.76 (m, 4H), 2.98-3.17 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.35 (d, J = 4.04 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 14.27, 3.92 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 8.21 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 3.89-4.06 (m, 4H), 4.45 (q, J = 7.07 Hz, 3H), 5.22 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 6.82, 1.52, 1.26 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.86 (d, J = 1.26 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

[0904] 단계 G: 메실산염으로서 1-에틸-3-((*R*)-3-((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1*H*)-온의 제조 (화합물 310).

[0905] 아세톤 (78.81 mL) 중 *tert*-부틸 ((*R*)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (17.42 g, 24.19 mmol) 용액을 응축기 및 니들 출구 격막 (needle outlet septum)이 조합되는 500 mL 환저 플라스크에서 제조하여 투명한 밝은 황색 용액을 얻었다. 생성된 용액을 60 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 메탄술폰산 (2.02 mL, 31.45 mmol)을 심하게 교반되는 반응 용액에 적가하였다. 1 h 교반 후, 백색 침전이 생기고; 표제 화합물 (15 mg)의 메실레이트염 시드 결정을 반응 혼합물에 첨가하였다. 시드 결정 첨가 후, 20 분 내에 더 많은 침전이 형성되었다. 교반 막대를 정지시켰다. 침전 케이크를 주걱으로 분쇄하고 더 많은 아세톤 (84 mL)을 첨가하였다. 계속 교반하면서 밤새 가열하였다. 다음날 가열을 정지하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날, 반응물을 교반하면서 1h 동안 60 $^{\circ}\text{C}$ 로 다시 가열하고 이어 여전히 뜨거울 때 진공 여과를 통해 침전물을 회수하였다. 케이크를 실온에서 아세톤 (3x100 mL)으로 세척하고 진공 가열 오븐 중에 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 건조하여 표제 화합물 (15.24 g, 88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 620.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38 (t, J =7.07 Hz, 3H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.20 (dd, J =13.26, 8.21 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.30-3.43 (m, 1H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 3.90-3.99 (m, 2H), 4.07 (d, J =5.05 Hz, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.46 (q, J =7.07 Hz, 2H), 5.91 (bs, 1H), 7.30 (ddd, J =8.15, 2.46, 0.76 Hz, 1H), 7.44 (t, J =2.27 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.59 (t, J =7.96 Hz, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 8.25 (dd, J =7.83, 1.26 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.76 (bs, 2 H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.30, 35.68, 36.35, 42.54, 43.10, 43.21, 43.35, 48.09, 50.44, 58.11, 67.65, 70.45, 71.00, 78.90, 112.31, 117.02, 117.43, 118.81, 120.05, 125.12, 126.17, 127.71, 130.58, 133.31, 138.91, 142.03, 147.53, 158.91, 171.53.

[0906] 실시예 1.34: (*S*)-1-(3-(2-히드록시에틸술포닐)페녹시)-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 88). (방법 B)

[0907] 단계 A: (*R*)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트의 제조.

[0908] MeOH (254.8 mL) 중의 (*R*)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (39.8 g, 101.9 mmol) 용액에 H_2 기구 하에서 팔라듐/C (10.85 g, 10.19 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고, MeOH 로 세척하고, 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/Hex (10%)로 분산시켜 표제 화합물 (21.02 g, 80% 수율)을 황색 겔으로써 수

특하였다. LCMS $m/z = 257.4$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.41 (t, $J = 5.68$ Hz, 2H), 1.52 (dd, $J = 6.69$, 3.41 Hz, 3H), 1.96 (dd, $J = 12.63$, 8.34 Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.72-2.84 (m, 2H), 3.41 (dd, $J = 8.59$, 6.57 Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 8.59$, 6.82 Hz, 1H), 3.92-4.08 (m, 1H), 6.99 (bs, 1H).

[0909] 단계 B: (*R*)-*tert*-부틸 (8-(퀴놀린-3-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0910] CH_2Cl_2 (370 mL) 중 (*R*)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트 (21.02 g, 82.00 mmol) 용액에 질소 하에서 DIEA (14.28 mL, 82.00 mmol)를 0 °C에서 첨가하고 이어 CH_2Cl_2 중 퀴놀린-3-술폰닐 클로라이드 (20.54 g, 90.20 mmol) 용액을 투입 깔대기로 첨가하였다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 밤새 가온하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 물 및 이어 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 헥산으로 분산시켜 표제 화합물 (42.31 g, 112% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $m/z = 448.4$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.53 (dd, $J = 13.01$, 6.44 Hz, 1H), 1.62 (t, $J = 4.29$ Hz, 2H), 1.71 (t, $J = 4.55$ Hz, 2H), 1.91 (dd, $J = 12.88$, 8.34 Hz, 1H), 2.65-2.83 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 8.84$, 6.57 Hz, 1H), 3.87-4.01 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 5.81$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 8.15$, 7.01, 1.01 Hz, 1H), 8.00 (ddd, $J = 8.46$, 6.95, 1.52 Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 9.13 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).

[0911] 단계 C: (*R*)-8-(퀴놀린-3-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민의 제조.

[0912] CH_2Cl_2 (237.5 mL) 중 (*R*)-*tert*-부틸 (8-(퀴놀린-3-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (42.52 g, 95.01 mmol) 용액에 서서히 TFA (79 mL, 1.032 mol)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2.5 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하였다. 적갈색 오일 잔류물을 MTBE로 분산시켜 표제 화합물 (30.34 g, 92% 수율)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다 LCMS $m/z = 348.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.45 (dd, $J = 13.01$, 5.68 Hz, 1H), 1.53-1.67 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.94 (dd, $J = 13.01$, 7.71 Hz, 1H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.16-3.45 (m, 3H), 3.53 (dq, $J = 7.71$, 5.68 Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 9.09$, 6.06 Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.58$, 1.01 Hz, 1H), 8.00 (td, $J = 8.46$, 6.95, 1.52 Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 9.13 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).

[0913] 단계 D: (*S*)-1-(3-(2-히드록시에틸술폰닐)페녹시)-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 88). (방법 BD)

[0914] EtOH (160 mL) 중의 (*S*)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰닐)에탄올 (15.23 g, 38.91 mmol) 및 (*R*)-8-(퀴놀린-3-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민 (27.04 g, 77.82 mmol) 용액을 70 °C에서 24 h 동안 가열하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다. 분획물들을 모아 포화 $NaHCO_3$ 수용액로 중화시켰다. 휘발물질은 증발되고, 이어 수성층을 IPA/ CH_2Cl_2 (10%)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (9.70 g, 41% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $m/z = 606.4$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.46 (dd, $J=12.63$ 5.31 Hz, 1H), 1.60 (t, $J=5.68$ Hz, 2H), 1.65-1.81 (m, 2H), 1.88 (dd, $J=12.25$, 7.20 Hz, 1H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.68 - 2.79 (m, 2H), 3.32 - 3.40 (m, 3H), 3.44 (t, $J=6.44$ Hz, 2H), 3.62-3.73 (m, 3H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.86 (t, $J=5.56$ Hz, 1H), 5.02 (bs, 1H), 7.25 (ddd, $J=8.21$, 2.53, 0.88 Hz, 1H), 7.36 (t, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.34$, 1.77 Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J=8.15$, 7.01, 1.01 Hz, 1H), 8.00 (ddd, $J=8.46$, 6.95, 1.52 Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J=8.46$, 0.88 Hz, 1H), 8.92 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.13 (d, $J=2.27$ Hz, 1H).

[0915] 실시예 1.35: (2*S*)-1-(4-(메틸술폰닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조(화합물 334). (방법 C).

[0916] 단계 A: *tert*-부틸 (8-(나프탈렌-2-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0917] 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (4.1 g, 10.50 mmol)를 MeOH (15 mL)에 용해시켰다. 팔라듐/C (0.11 g, 1.05 mmol) 및 이중 수소 (가스) 기구 압력을 적용하였다.

반응물을 격렬하게 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 상기 시간 이후, 반응이 완료되었다. 반응물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 완전히 제거하였다. 생성된 점성 오일을 CH_2Cl_2 (30 mL)에서 재-용해하였다. DIEA (2.74 mL, 15.75 mmol), 이어 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드 (2.62 g, 11.55 mmol) (약간의 발열 반응, 및 기포가 발생)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 시간 이후, 반응이 완료되었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (4.5 g, 95.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 447.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 2H), 3.25-3.33 (m, 3H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.88-3.99 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.67-7.79 (m, 3H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H).

[0918] 단계 B: *tert*-부틸 (8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*S*)-옥시란-2-일메틸)카르바메이트의 제조.

[0919] *tert*-부틸 (8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (2.0 g, 4.48 mmol)를 DMF (6 mL; 용액은 약간 탁하게 되었다)에 용해시켰다. 수소화나트륨 (0.32 g, 13.44 mmol)을 실온에서 첨가하였다 (기포가 관찰되었다). 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어, (*S*)-2-(클로로메틸)옥시란 (2.07 g, 22.39 mmol)을 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 한 시간 교반하였다. 상기 시간 이후, TLC 분석에 따르면 반응은 약 50% 완료되었다. 반응물을 오일조에서 40°C까지 가온하고, 상기 온도에서 2 h 동안 교반하였다. 상기 시간 이후, 출발 물질이 소모되었다. 반응물을 식히고 EtOAc (20 mL)로 희석하였다. 반응물을 H_2O (30 mL)와 함께 분별 깔대기에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고, 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.47 g, 2.63 mmol, 58.8% 수율)을 백색 발포성 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 503.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.50-1.81 (m, 5H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 2.57-2.75 (m, 3H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.23-3.43 (m, 3H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 4.35-4.51 (m, 1H), 7.66-7.79 (m, 3H), 8.09 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.43 (s, 1H).

[0920] 단계 C: (*S*)-1-(4-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조(화합물 334).

[0921] *tert*-부틸 (8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*S*)-옥시란-2-일메틸)카르바메이트 (10 mg, 19.90 μmol), 4-(메틸술포닐)페놀 (4.11 mg, 23.87 μmol), 및 탄산칼륨 (8.25 mg, 59.69 μmol)을 DMF (0.2 mL)에 용해/현탁시켰다. 반응물을 100°C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 celite® 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고 Prep LC/MS으로 정제하여 *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(4-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트를 얻었다. 동결 건조 후, 물질을 ACN (1.5 mL)에 용해시켰다. 디옥산 (100 μL , 0.400 mmol) 중4N HCl을 첨가하고, Boc-기가 완전히 절단될 때까지 반응물을 정치시켰다. 용매를 완전히 제거하고, 생성된 물질을 ACN (0.2 mL) 및 H_2O (0.5 mL)에 용해 및 냉동시키고, 동결 건조하여 재차 표제 화합물의 HCl 염을 얻었다. 동결 건조 단계 이후 LC/MS에서 불순물 존재가 관찰되므로, 물질을 다시 Prep LC/MS로 정제하여 표제 화합물 (3.3 mg, 23.8% 수율) 백색 고체로서 수득하였다 (TFA 염). LCMS m/z = 575.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0922] 실시예 1.36: (*S*)-1-(3-(에틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 15).

[0923] 단계 A: *tert*-부틸 (8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*S*)-옥시란-2-일메틸)카르바메이트의 제조.

[0924] *tert*-부틸 (8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (1.5 g, 3.36 mmol)를 무수 DMF (12 mL)에 N_2 하에서 용해시켜 맑은 무색 용액을 얻었다. 수소화나트륨 (0.61 g, 15.12 mmol)를 첨가하였다. 희석 현탁액을 실온에서 30 min 동안 교반하고 이어 (*S*)-2-(클로로메틸)옥시란 (1.32 mL, 16.80 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 N_2 하에서 2 h 동안 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭시키고, 이어 포화 NaHCO_3 수용액 (25 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 염수로 세척

하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (323 mg, 22% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 503.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.44 (s, 9H), 1.56-1.69 (m, 1H), 1.69-1.88 (m, 4H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.50 (dt, J = 4.80, 2.40 Hz, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 14.78, 1.89 Hz, 1H), 3.70-3.81 (m, 1H), 4.49 (bs, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 1.26 Hz, 1H).

[0925] 단계 B: (2S)-1-(3-(에틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 15).

[0926] DMF (0.2 mL) 중의 *tert*-부틸 (8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-옥시란-2-일메틸)카르바메이트 (15 mg, 29.84 μmol) 용액을 3-(에틸술포닐)페놀 (10.28 mg, 59.69 μmol) 및 K_2CO_3 (12.37 mg, 89.53 μmol)이 담긴 5 mL 셉왕 바이알에 투입하였다. 반응물을 70 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고 이어 농축하였다. 잔류물을 질량 유도성 prep-HPLC로 정제하여 *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(에틸술포닐)페녹시)프로필)(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트를 얻었다. LCMS m/z = 689.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0927] ACN (2 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(에틸술포닐)페녹시)프로필)(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 용액에 4N HCl (디옥산 중, 75 μL , 0.30 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2 h 동안 실온에서 온화하게 진탕하고 농축하였다. 잔류물을 질량 유도성 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (8.1mg, 39% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 589.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.20 (t, J = 8.00 Hz, 3H), 1.67 (dd, J = 10.86, 4.29 Hz, 1H), 1.75-1.96 (m, 4H), 2.28 (ddd, J = 13.58, 8.02, 2.40 Hz, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.06-3.29 (m, 4H), 3.49 (t, J = 12.63 Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.08, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 4.00 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.68 (qd, J = 8.25, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 1.52 Hz, 1H).

[0928] 실시예 1.37: (2S)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 1). (방법 D)

[0929] (S)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란 (20 mg, 87.62 μmol) 및 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민 (33.39 mg, 96.38 μmol , 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트로부터 실시예 1.2, 단계 A 및 B에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조)을 EtOH (2.5 mL)에 용해하였다. 반응물을 60 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 완료 후 실온으로 냉각시키고, 농축하고 질량 유도 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 12% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 575.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.31-1.38 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.77-1.96 (m, 4H), 2.29 (dd, J = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.74-2.91 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.44-3.55 (m, 4H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.09 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 4.20-4.29 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 7.62-7.74 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

[0930] 실시예 1.38: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 154). (방법 E)

[0931] 단계 A: (R)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0932] EtOH (150 mL) 중의 (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란 (7.63 g, 30.00 mmol) 및 (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (17.42 g, 60.01 mmol) 용액을 70 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (R)-벤질 3-(((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실

레이트 (6.34 g, 61% 수율)를 수득하였다. LCMS m/z = 545.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00-1.09 (m, 2H), 1.32-1.39 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.79 (dd, J = 13.14, 5.81 Hz, 2H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.48 (tt, J = 7.96, 4.93 Hz, 1H), 2.92-3.09 (m, 2H), 3.35 (q, J = 10.78 Hz, 2H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 3H), 4.21-4.31 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.17 (ddd, J = 7.89, 2.46, 1.26 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.40-7.55 (m, 3H).

[0933] CH_2Cl_2 (150.0 mL) 중의 (*R*)-벤질 3-(((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰닐)페녹시)-2-히드록시프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (6.34 g, 11.63 mmol) 용액에 DIEA (3.7 mL, 21.2 mmol) 및 $(BOC)_2O$ (4.4 g, 20.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (5.81 g)을 수득하였다. LCMS m/z = 645.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00-1.08 (m, 2H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.50 (s, 10H), 1.63-1.76 (m, 3H), 1.82 (dd, J = 13.01, 8.21 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 12.88, 8.59 Hz, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 3.27-3.54 (m, 4H), 3.66-3.79 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.92-4.07 (m, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.57-4.69 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.16 (ddd, J = 8.02, 2.59, 1.26 Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.42 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H).

[0934] 단계 B: *tert*-부틸 (((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0935] MeOH (45 mL) 중의 (*R*)-벤질 3-(((*tert*-부톡시카르보닐)((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰닐)페녹시)-2-히드록시프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (5.80 g, 9.00 mmol) 용액에 질소 하에서 팔라듐/C (0.96 g, 0.90 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 H_2 기구 하에서 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고 MeOH로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (4.6 g, 100% 수율)을 백색 폼으로서 수득하였다. LCMS m/z = 511.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00-1.09 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.56-1.80 (m, 6H), 2.13 (dd, J = 12.88, 8.84 Hz, 1H), 2.46 (tt, J = 7.96, 4.80 Hz, 1H), 2.71-2.81 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 2H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 3H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.59-4.71 (m, 1H), 7.16 (ddd, J = 7.83, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.52 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H).

[0936] 단계 C: *tert*-부틸 (((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0937] CH_2Cl_2 (19.18 mL) 중의 *tert*-부틸 (((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (1.96 g, 3.84 mmol) 용액에 DIEA (0.80 mL, 4.60 mmol) 및 1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일)술폰닐 클로라이드 (1.10 g, 4.41 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하였다. 이어 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.5 g, 90% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 723.6 $[M+H]^+$.

[0938] 단계 D: (*S*)-1-(3-(시클로프로필술폰닐)페녹시)-3-((*R*)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 154).

[0939] DCM (19 mL) 중의 *tert*-부틸 (((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (2.5 g, 3.46 mmol) 용액에 TFA (7 mL, 91.41 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 물로 희석하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 중화시키고 이어 IPA/DCM (10%)으로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 이어 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (2.1 g, 88% 수율)을 폼으로서 수득하였다. LCMS m/z = 623.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.00-1.07 (m, 2H), 1.09-1.13 (m, 2H), 1.47 (dd, J = 12.76, 5.43 Hz, 1H), 1.56-1.61 (m, 2H), 1.67 (dd, J = 10.61, 4.29 Hz, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 12.76, 7.45 Hz, 1H), 2.53-2.68 (m, 4H), 2.87 (dd, J = 12.63, 3.03 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 10.74, 5.94 Hz, 2H),

3.33-3.43 (m, 4H), 3.75 (dd, $J = 8.59, 5.81$ Hz, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.45 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.96-5.06 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.83, 2.02$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 1.77$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.51, 25.39, 33.55, 35.28, 36.97, 38.42, 41.06, 44.42, 44.81, 48.12, 50.51, 59.71, 66.69, 67.80, 68.45, 71.71, 80.99, 114.62, 117.44, 121.12, 121.26, 129.23, 131.54, 132.03, 135.13, 143.44, 154.96, 160.46.

[0940] 실시예 1.39: 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰일)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술폰일)-1-에틸퀴놀린-4(1*H*)-온의 제조 (화합물 297).

[0941] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰일)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0942] CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰일)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (294 mg, 0.58 mmol) 용액에 DIEA (0.22 mL, 1.26 mmol) 이어 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일술폰일 클로라이드 (0.27 g, 0.98 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS $m/z = 746.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0943] 단계 B: 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰일)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술폰일)-1-에틸퀴놀린-4(1*H*)-온의 제조 (화합물 297).

[0944] (이전 단계로부터의) *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰일)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트를 TFA/DCM (14%, 5mL)에서 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다. 합친 분획물들을 수성 NaHCO_3 로 중화시키고 이어 MeCN을 가압 제거하였다. 수성층을 IPA/DCM (10%, 2x150 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 이어 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 ACN (14 mL)에 용해시키고 이어 HCl (디옥산 중 4N, 2.3 equiv.)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 h 동안 교반하고 이어 물 (21 mL)을 첨가하였다. 이어 혼합물을 동결 건조하여 표제 화합물 (356 mg, 86% 수율)을 얻었다. LCMS $m/z = 646.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.00-1.08 (m, 2H), 1.08-1.15 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.62-1.70 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 3H), 2.20 (dd, $J = 13.39, 8.08$ Hz, 1H), 2.87 (tt, $J = 7.80, 4.83$ Hz, 1H), 2.93-3.04 (m, 1H), 3.05-3.22 (m, 3H), 3.29-3.42 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.08, 1.77$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 1.77$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 7.96, 6.32, 1.64$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.82-7.92 (m, 2H), 8.24 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.96 (bs, 1H), 9.09 (bs, 1H).

[0945] 실시예 1.40: 2-(3-((*S*)-2-히드록시-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술폰일)아세트아미드의 제조 (화합물 123). (방법 E2)

[0946] 단계 A: (*R*)-벤질 3-(((*S*)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술폰일)페녹시)-2-히드록시프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0947] EtOH (550 mL) 중의 (*S*)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰일)아세트아미드 (14.75 g, 54.38 mmol) 및 (*R*)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (62.5 g, 98.8 mmol) 용액을 70 °C에서 40 h 동안 가열하였다. 반응 완료 및 실온으로 냉각 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 다음 단계에서 정제 없이 사용되었다. LCMS $m/z = 562.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0948] 단계 B: (*R*)-벤질 3-(((*S*)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술폰일)페녹시)-2-히드록시프로필)(*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0949] 이전 단계로부터의 (*R*)-벤질 3-(((*S*)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술폰일)페녹시)-2-히드록시프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 CH_2Cl_2 (550 mL)에 용해시키고 이어 0 °C로 냉각시켰다. DIEA

(37.89 mL, 217.5 mmol) 및 (BOC)₂O (71.21 g, 326.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (22.1 g, 61% 수율)을 황색 폼으로서 수득하였다. LCMS m/z = 662.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.50 (s, 10H), 1.64-1.85 (m, 4H), 2.09 (dd, J = 13.14, 8.84 Hz, 1H), 3.29-3.55 (m, 4H), 3.68-3.87 (m, 3H), 3.92-4.01 (m, 4H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.58-5.93 (m, 1H), 6.62-6.73 (m, 1H), 7.21 (ddd, J = 7.83, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H), 7.43 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H).

[0950] 단계 C: *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0951] MeOH (324 mL) 중의 (*R*)-벤질 3-(((*S*)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)(*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (22.1 g, 32.40 mmol) 용액에 N₂ 하에서 팔라듐/C (3.45 g, 3.24 mmol)을 첨가하였다. H₂ 기구를 사용하여 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 celite ® 패드에 통과시키고 MeOH로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (17.6 g, 103% 수율)을 백색 폼으로서 수득하고 다음 단계에서 정제 없이 사용되었다. LCMS m/z = 528.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.50 (s, 9H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.10 (dd, J = 13.01, 8.97 Hz, 1H), 2.72-2.88 (m, 2H), 3.00 (dddd, J = 17.27, 8.56, 8.40, 4.17 Hz, 2H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.66-3.85 (m, 1H), 3.92-4.09 (m, 5H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.58-4.73 (m, 1H), 6.19-6.51 (m, 1H), 6.75 (bs, 1H), 7.22 (dd, J = 7.58, 2.53 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H).

[0952] 단계 D: *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0953] CH₂Cl₂ (151 mL) 중의 *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (15.93 g, 30.20 mmol) 용액에 질소 하에서 DIEA (7.89 mL, 45.29 mmol) 및 퀴놀린-3-술포닐 클로라이드 (8.25 g, 36.23 mmol)를 일부씩 실온에서 첨가하였다. 반응물을 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (18.89 g, 87% 수율)을 밝은 황색 폼으로서 수득하였다. LCMS m/z = 719.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.56-1.73 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.05 (dd, J = 13.14, 8.84 Hz, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.56-3.76 (m, 3H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 3H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.58 (quin, J = 7.52 Hz, 1H), 5.81 (bs, 1H), 6.75 (bs, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.83, 2.65, 1.39 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.71 (ddd, J = 8.15, 7.01, 1.26 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.53, 7.01, 1.39 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 2.27 Hz, 1H).

[0954] 단계 E: 2-(3-((*S*)-2-히드록시-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로폭시)페닐술포닐)아세트아미드의 제조 (화합물 123).

[0955] 이전 단계로부터의 *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (18.89 g, 26.28 mmol)를 디옥산 (100 mL)에 용해시켜 0 °C에서 맑은 황색 용액을 얻었다. 4N HCl (디옥산 중, 35 mL, 140 mmol)을 서서히 격렬하게 교반하면서 첨가하였다. 황색 덩어리가 형성되었고; 반응 플라스크를 얼음조로부터 치우고; 이어 초음파 처리하여 덩어리 분쇄 후 실온에서 계속 교반하였다. 백색 고체가 형성되고 수집하여 표제 화합물 (16.18 g, 87% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 619.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.57-1.74 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 3H), 2.16 (dd, J = 13.39, 8.08 Hz, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 1H), 3.3-3.45 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4.04 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.71 (bs, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.39 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.81 (td, J = 7.58, 1.01 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J = 8.46, 6.95, 1.52 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 9.00 (bs, 1H),

9.11-9.21 (m, 2H). ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 35.09, 37.00, 41.12, 44.33, 44.76, 50.34, 59.77, 62.50, 66.61, 68.35, 71.57, 80.99, 115.36, 122.02, 122.29, 128.33, 129.58, 130.06, 130.84, 131.61, 131.82, 134.46, 139.42, 141.86, 148.02, 149.86, 160.26, 166.00.

[0956] 실시예 1.41: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 163). (방법 F)

[0957] 단계 A: (S)-벤질 3-(((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0958] (S)-1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올 (380 mg, 1.34 mmol) 및 (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (0.70 g, 2.41 mmol)를 EtOH (10 mL)에 용해하였다. 반응물을 80 °C로 밤새 가열하였다. 실온으로 식인 후, 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 수득하고 이를 직접 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS *m/z* = 575.6 [M+H]⁺.

[0959] 단계 B: (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[0960] CH₂Cl₂ (20 mL) 중의 (S)-벤질 3-(((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 용액에 DIEA (1.397 mL, 8.019 mmol) 및 (BOC)₂O (1.167 g, 5.346 mmol)를 실온에서 첨가하였다. TLC 관찰에 의한 반응 완료 시, 반응을 물로 켄칭시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂ (3x)로 추출하였다. 유기층을 합치고 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (720 mg, 72.1% 수율)을 수득하였다. LCMS *m/z* = 675.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.04-1.08 (m, 2H), 1.44-1.47 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 4H), 1.77-1.84 (m, 1H), 2.08 (dd, *J* = 8.85, 12.87 Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.44-3.51 (t, *J* = 4.20 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 5.63, 9.65 Hz, 1H), 3.91-4.06 (m, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.98 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H).

[0961] 단계 C: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0962] 주격으로 팔라듐/C (0.142 g, 1.336 mmol)을 50 mL 환저 플라스크에 취하고 용기를 진공 처리하고 다시 아르곤으로 채웠다. 여기에 MeOH (20 mL) 이어 MeOH (5 mL) 중의 (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (720 mg, 0.963 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 min 동안 교반하고, 수소로 세정하고 실온에서 수소 기구 하에서 5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드에 통과시켜 여과하고 MeOH로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (620 mg, 85.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하고 다음 단계 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS *m/z* = 541.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 5.22, 15.09 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.83 (dd, *J* = 7.55, 9.29 Hz, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.52 (quin, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 7.89, 2.59, 1.39 Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H).

[0963] 단계 D: *tert*-부틸 ((S)-8-((5-브로모-2-에톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[0964] CH₂Cl₂ (3.0 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (380 mg, 0.703 mmol) 용액에 DIEA (0.122 mL, 0.703 mmol) 이어 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.211 g, 0.703 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여

표제 화합물 (0.521 g, 86% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 803.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05-1.08 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.58-1.65 (m, 3H), 1.71-1.86 (m, 5H), 2.07 (dd, J = 8.62, 12.93 Hz, 1H), 3.04-3.14 (m, 2H), 3.46 (d, J = 3.72 Hz, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.77 (dd, J = 6.03, 9.48 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 6.90, 9.48 Hz, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.09-4.15 (m, 3H), 4.55-4.62 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 2.31, 7.17 Hz, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 2.54, 8.80 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.52 Hz, 1H).

[0965] 단계 E: *tert*-부틸 ((S)-8-((4'-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[0966] EtOH/H₂O (4.5 mL, 2:1 ratio) 중의 *tert*-부틸 ((S)-8-((5-브로모-2-에톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (0.521 g, 0.604 mmol) 용액에 탄산칼륨 (97.14 mg, 0.703 mmol), DCM (0.578 g, 0.703 mmol)와 함께 Pd(dppf)₂ 착체 및 (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산 (0.176 g, 0.703 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80 °C에서 1 h 동안 가열하였다. 실온으로 식인 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고 물 (3x) 및 염수로 세척하고 이어 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (440 mg, 61.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 930.6 $[M+H]^+$.

[0967] 단계 F: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 163).

[0968] *tert*-부틸 ((S)-8-((4'-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (380 mg, 0.409 mmol)를 MeOH (1.0 mL)에 용해시키고 이어 HCl (디옥산 중 4N, 1.5 mL, 6.128 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 Boc-기가 절단될 때까지 (~30 min) 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다. 합친 분획물들을 농축하고 잔류물을 물에 용해시키고 포화 수성 NaHCO₃ (pH~8)로 중화시켰다. 수성층을 5% MeOH/CH₂Cl₂ (3x)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 MeOH (1.0 mL)에 용해시키고 HCl (디옥산 중 4N, 1.532 mL, 6.128 mmol)을 첨가하였다. 용액을 1 시간 동안 정치하고, 농축한 후 동결 건조하여 표제 화합물 (263 mg, 80.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 730.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, CD₃OD) δ ppm 1.07-1.10 (m, 2H), 1.48 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.49-1.51 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 4H), 2.36 (dd, J = 8.09, 13.75 Hz, 1H), 3.08-3.21 (m, 3H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 4.05, 9.71 Hz, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.00 Hz, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.55 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 2.32, 8.71 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.36 Hz, 1H).

[0969] 실시예 1.42: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-1-에틸-8-플루오로퀴놀린-4(1H)-온의 제조 (화합물 333). (방법 G)

[0970] 단계 A: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-8-((8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0971] CH₂Cl₂ (3.26 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (50 mg, 97.92 μ mol) 용액에 질소 하에서 DIEA (34.11 μ L, 0.20 mmol) 및 8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-술포닐 클로라이드 (28.18 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 완료될 때까지 교반하였다. 이어 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (76 mg, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 736.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01-1.09 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.32-1.36 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.79

(t, $J = 5.94$ Hz, 2H), 1.86 (dd, $J = 12.63$, 8.08 Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 12.63$, 8.59 Hz, 1H), 2.66 (tt, $J = 7.83$, 4.80 Hz, 1H), 3.21-3.28 (m, 3H), 3.42-3.56 (m, 3H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 3H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.52 (dd, $J = 13.89$, 7.07 Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 8.15$, 2.59, 1.14 Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.60 (ddd, $J = 10.80$, 7.89, 1.26 Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H).

[0972] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-((1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0973] DMF (1.5 mL) 중의 *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-((8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (76 mg, 0.10 mmol) 용액에 질소 하에서 DIEA (44.98 μ L, 0.258 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 이어 브로모에탄 (43.3 μ L, 0.77 mmol)을 첨가하였다. 마이크로파 조사 중 반응물을 110 $^{\circ}$ C에서 4 h 동안 가열하였다. 혼합물을 반-prep HPLC로 정제하여 표제 화합물 (44 mg, 56% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 764.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01-1.08 (m, 2H), 1.17-1.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.52 (t, $J = 6.57$ Hz, 3H), 1.61 (ddd, $J = 13.39$, 9.73, 3.92 Hz, 1H), 1.73 (ddd, $J = 13.52$, 4.04, 3.92 Hz, 1H), 1.79 (t, $J = 5.81$ Hz, 2H), 1.86 (dd, $J = 12.76$, 8.21 Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 12.63$, 8.59 Hz, 1H), 2.66 (tt, $J = 7.86$, 4.77 Hz, 1H), 3.20-3.30 (m, 3H), 3.41-3.57 (m, 3H), 3.83-3.91 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 3H), 4.11-4.21 (m, 1H), 4.45-4.61 (m, 3H), 7.27 (ddd, $J = 8.08$, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 2.53$ Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.65 (ddd, $J = 14.91$, 8.08, 1.52 Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.08$, 1.01 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

[0974] 단계 C: 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술폰닐)-1-에틸-8-플루오로퀴놀린-4(1H)-온의 제조 (화합물 333).

[0975] THF (2 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-(시클로프로필술폰닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-((1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (33 mg, 44.85 μ mol) 용액에 HCl (디옥산 중 2N, 1 mL, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. DCM (2 mL)을 첨가하여 용해도를 개선시키고 추가로 2N HCl (디옥산 중, 0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하고 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (26.3 mg, 87% 수율)을 수득하고 이어 HCl 염으로 전환하였다. LCMS m/z = 664.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.02-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.52 (t, $J = 6.57$ Hz, 3H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 4H), 2.35 (dd, $J = 13.64$, 8.08 Hz, 1H), 2.67 (tt, $J = 7.96$, 4.80 Hz, 1H), 3.17-3.30 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.55 (qd, $J = 7.07$, 3.03 Hz, 2H), 7.30 (ddd, $J = 7.89$, 2.59, 1.39 Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.67 (ddd, $J = 14.91$, 8.08, 1.52 Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.46$, 1.14 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H). ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.42, 33.52, 35.72, 37.66, 41.14, 44.25, 44.68, 50.39, 59.86, 66.71, 68.37, 71.62, 81.65, 114.53, 119.17, 119.33, 120.17, 121.10, 121.38, 122.44, 122.48, 126.61, 126.68, 130.19, 130.57, 130.71, 132.02, 143.59, 145.09, 152.63, 155.12, 160.48, 174.52, 174.55.

[0976] 실시예 1.43: (*S*)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술폰닐)페녹시)-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 130).

[0977] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-((1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)술폰닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0978] (*S*)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰닐)에탄올 (20 mg, 67.96 μ mol) 및 (*R*)-8-(퀴놀린-3-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민 (37.78 mg, 0.109 mmol)을 EtOH (0.5 mL)에 용해하였다. 반응물을 75 $^{\circ}$ C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0979] 단계 B: (*S*)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸술폰닐)페녹시)-3-((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 130).

- [0980] *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-((1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트를 HCl (디옥산 중 4N, 0.34 mL, 1.36mmol)에 용해시키고 2 h 동안 정치시켰다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물 (25.5 mg, 50.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 642.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68-1.75 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 4H), 2.34 (dd, J = 7.24, 13.45 Hz, 1H), 2.89-3.00 (m, 2H), 3.13-3.18(m,1H), 3.25-3.33(m, 1H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.61-3.68 (m,5H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.99-4.05 (m,2H), 4.09-4.12 (m, 1H), 4.14 (t, J = 13.97 Hz, 2H), 4.24-4.29 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.59 (d, J = 7.76 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 7.54 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 9.21 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H).
- [0981] 실시예 1.44: (*S*)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-((*R*)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 3).
- [0982] (*S*)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란 (8 mg, 35.05 μ mol) 및 (*R*)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민 (24.28 mg, 70.09 μ mol)을 EtOH (1.5 mL)에 용해하였다. 반응물을 60 $^{\circ}C$ 에서 밤새 가열하였다. 반응 완료 실온으로 냉각 후, 농축하고 질량 유도 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (15.1 mg, 62% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 575.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60-1.71 (m, 1H), 1.76-1.95 (m, 4H), 2.29 (dd, J = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.73-2.91 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.11-3.16 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 12.88, 3.03 Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.17-4.27 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.56 Hz, 2H), 7.68 (qd, J = 8.25, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 8.38 (d, J = 1.26 Hz, 1H).
- [0983] 실시예 1.45: (*S*)-1-(3-(메틸술포닐)페녹시)-3-((*S*)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 4).
- [0984] (*S*)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란 (50 mg, 0.22 mmol) 및 (*S*)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민 염산염 (0.17 g, 0.44 mmol)을 EtOH (3 mL)에 용해하고 DIEA (83.94 μ L, 0.482 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60 $^{\circ}C$ 에서 밤새 가열하였다. 반응 완료 후, 실온으로 냉각시키고, 농축하고, 이어 질량 유도 prep-HPLC로 정제하였다. 얻어진 TFA 염을 동결 건조하고 MeOH에 재-용해하였다. 용액을 SCX 카트리지에 통과시키고 MeOH 중2N NH_3 로 세척하였다. 여과액에 HCl (디옥산 중 4N, 400 μ L)을 첨가하고 농축하여 표제 화합물 (27 mg, 20% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 575.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.71 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 4H), 2.29 (dd, J = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.27 (dd, J = 12.88, 3.03 Hz, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.38 (d, J = 1.52 Hz, 1H).
- [0985] 실시예 1.46: (2*S*)-1-(8-(4'-((메틸아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 78). (방법 H)
- [0986] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.
- [0987] (*S*)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란 및 벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트로부터, 표제 화합물을 방법 A, 단계 A, B, 및 C에 기술되는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0988] 단계 B: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.
- [0989] THF (7 mL) 중의 *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (243 mg, 0.50 mmol) 용액에 질소 하에서 DIEA (0.18 mL, 1.00 mmol) 및 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.17 g, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (313 mg, 89% 수율)을 백색

품으로서 수득하였다. LCMS m/z = 705.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.44 (s, 9H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.77 (ddd, J = 15.03, 11.87, 11.75 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 3H), 3.53 (dd, J = 14.65, 4.55 Hz, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.93-4.10 (m, 3H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 7.28 (dt, J = 5.87, 3.00 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.75 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 1.77 Hz, 1H).

[0990] 단계 C: *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)(8-((4'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0991] 자석 교반 막대가 들어있는 20 mL 마이크로파 바이알에 $Pd(dppf)_2$, DCM (0.54 g, 0.65 mmol) 및 (4-(히드록시메틸)페닐)보론산 (59.34 mg, 0.39 mmol)을 투입하였다. 이어 *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (229 mg, 0.33 mmol) 용액 및 탄산나트륨 (0.358 mL, 0.716 mmol) 용액을 반응 바이알에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 완료 후, EtOAc에서 희석하고 이어 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Mg_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (209 mg, 87% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 731.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.43 (s, 9H), 1.56-1.69 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.74-2.85 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.16-3.27 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.70-4.07 (m, 4H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 7.21-7.31 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 5H), 7.63-7.72 (m, 3H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 3H).

[0992] 단계 D: *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)(8-((4'-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[0993] 디옥산 (1 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)(8-((4'-((히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (10 mg, 13.68 μ mol) 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (9.53 μ L, 123.15 μ mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날, 메탄아민 (637.4 μ g, 20.52 μ mol)을 첨가하고 반응물을 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 물로 켄칭시키고 질량 유도성 prep-HPLC로 정제하였다. 적절한 분획물들을 동결 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 744.4 $[M+H]^+$.

[0994] 단계 E: (2*S*)-1-(8-(4'-((메틸아미노)메틸)비페닐-3-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 78).

[0995] *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)(8-((4'-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 TFA 염을 ACN (2 mL)에 용해시키고 HCl (디옥산 중 4*N*, 51.31 μ L, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 이어 혼합물을 농축하고 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (4.8 mg, 46% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 644.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.31 (ddd, J = 13.77, 8.21, 2.02 Hz, 1H), 2.69-2.85 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 3 H,) 7.26-7.33 (m, 1H), 7.49 (t, J = 1.25 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 8.34 Hz, 1H), 7.76-7.83 (m, 3H), 7.94-8.01 (m, 2H).

[0996] 실시예 1.47: (*S*)-1-(8-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 320).

[0997] 단계 A: *tert*-부틸 ((*R*)-8-((1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-6-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[0998] CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (30 mg, 61.91 μ mol) 용액에 DIEA (12.94 μ L, 74.29 μ mol) 및 1*H*-피롤로[3,2-

b]피리딘-6-술포닐 클로라이드 (16.09 mg, 74.29 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 질소 하에서 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (14 mg, 34% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 665.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0999] 단계 B: (S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 320).

[1000] *tert*-부틸 ((R)-8-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (14mg, 21.1 μmol)를 DCM (3 mL)에 용해시키고 이어 HCl (디옥산 중 4N, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 완료될 때까지 교반하였다. 혼합물을 농축하여 백색 고체를 얻고 이어 MeCN으로 분산시켜 표제 화합물 (11.2 mg, 28% 수율)을 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 565.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56-1.87 (m, 5H), 2.15 (dd, J = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.89-3.01 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.25-3.37 (m, 2H), 3.64-3.98 (m, 4H), 4.06 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 4.13-4.20 (m, 1H), 6.78 (bs, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.95 (bs, 1H), 9.08 (bs, 1H), 12.05 (bs, 1H).

[1001] 실시예 1.48: (S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 321). (방법 E3)

[1002] 단계 A: *tert*-부틸 ((R)-8-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[1003] (S)-2-((3-(이소프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 6-(클로로술포닐)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트로부터, 표제 화합물을 방법 E, 단계 A, B 및 C에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 793.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1004] 단계 B: (S)-1-((R)-8-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 321).

[1005] *tert*-부틸 ((R)-8-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트로부터, 표제 화합물을 방법 G, 단계 C에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 593.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.24 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 4H), 2.36 (dd, J = 13.64, 7.83 Hz, 1H), 2.83-2.99 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 12.63, 9.85 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.23-4.32 (m, 1H), 7.04 (d, J = 3.23 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.34, 1.77 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.52 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.05 (d, J = 1.26 Hz, 1H).

[1006] 실시예 1.49: 1-에틸-8-플루오로-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1H)-온의 제조 (화합물 322).

[1007] 단계 A: *tert*-부틸 ((R)-8-((8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[1008] *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (40.0 mg, 82.54 μmol) 및 8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-술포닐 클로라이드로부터, 표제 화합물을 방법 G, 단계 A에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 710.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.45 (s, 9H), 1.61 (ddd, J = 13.39, 5.18, 4.93 Hz, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.80 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 12.63, 8.08 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 12.76, 8.46 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 3H), 3.42-3.56 (m, 4H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 3H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.47-4.57 (m, 1H), 7.28 (dt, J = 7.39, 2.24 Hz, 1H), 7.43-7.55 (m, 4H), 7.61 (ddd, J = 10.80, 8.02, 1.14 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H).

- [1009] 단계 B: 1-에틸-8-플루오로-3-((*R*)-3-((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1*H*)-온의 제조 (화합물 322).
- [1010] DMF (2 mL) 중의 *tert*-부틸 ((*R*)-8-((8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (48 mg, 67.62 μ mol) 용액에 요오도에탄 (81.13 μ L, 1.01 mmol) 및 DIEA (0.18 mL, 1.01 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 120 °C에서 2.5 h 동안 가열하였다. 반응 완료 후, EtOAc에서 희석하고 이어 물 (2x) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 ((*R*)-8-((1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트를 얻었다. LCMS m/z = 738.6 [M+H]⁺.
- [1011] 이전 단계로부터의 *tert*-부틸 ((*R*)-8-((1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트를 EtOAc (2 mL)에 용해시키고 이어 HCl (디옥산 중 4N, 0.4 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 완료될 때까지 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 FTA 염을 얻었다. TFA 염을 동결 건조하고 이어 중화하였다. 획득 물질을 EtOAc (2 mL)에 용해시키고 HCl (디옥산 중 4N, 0.1 mL)로 처리하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물의 HCl 염 (36.2 mg, 75% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 638.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 (t, J = 6.69 Hz, 3H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 3H), 2.20 (dd, J = 13.26, 7.96 Hz, 1H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 2H), 4.07 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 5.91 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.08, 1.77 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 2.02 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 15.03, 7.96, 1.52 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.91 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H).
- [1012] 실시예 1.50: HCl 염으로서 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1*H*)-온 (화합물 326)의 제조.
- [1013] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-((4-히드록시퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.
- [1014] *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 및 4-히드록시퀴놀린-3-일술포닐 클로라이드로부터, 표제 화합물을 방법 G, 단계 A에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 718.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.00-1.09 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.80 (t, J = 6.82 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 12.88, 8.34 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 12.76, 8.46 Hz, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 3H), 3.38-3.57 (m, 4H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 3H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 1H), 7.26 (dt, J = 8.08, 1.26 Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 8.08, 1.01 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).
- [1015] 단계 B: HCl 염으로서 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1*H*)-온의 제조 (화합물 326).
- [1016] THF/DCM (1:1 비율, 4 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-8-((4-히드록시퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (17 mg, 23.68 μ mol) 용액에 HCl (디옥산 중 4N, 1 mL, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 완료될 때까지 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다. TFA 염을 동결 건조하고 표제 화합물의 HCl 염 (12.1 mg, 78.1% 수율)으로 전환하였다. LCMS m/z = 618.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.02-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.31-1.34 (m, 1H), 1.56-1.72 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 4H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 3H), 3.50-3.63 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 3H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.89, 2.59, 1.39 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.63 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.40, 7.01, 1.52 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.08, 1.01 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

- [1017] 실시예 1.51: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-8-메틸퀴놀린-4-올의 제조. (화합물 327).
- [1018] 단계 A: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-8-((4-히드록시-8-메틸퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.
- [1019] *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 및 4-히드록시-8-메틸퀴놀린-3-일 술포닐 클로라이드로부터, 표제 화합물을 방법 G, 단계 A에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 732.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.01-1.10 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.66 (dd, J = 11.24, 4.17 Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 5H), 2.04 (dd, J = 13.01, 8.72 Hz, 1H), 2.47 (tt, J = 7.93, 4.71 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.65-2.78 (m, 2H), 3.36 (bs, 1H), 3.43-3.55 (m, 3H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.51-4.64 (m, 1H), 6.48 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 6.88, 2.49 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.82 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 9.63 (bs, 1H).
- [1020] 단계 B: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-8-메틸퀴놀린-4-올의 제조. (화합물 327).
- [1021] *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-8-((4-히드록시-8-메틸퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트로부터, 표제 화합물을 방법 G, 단계 C에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 632.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.02-1.10 (m, 2H), 1.18-1.25 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, J = 13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.67 (tt, J = 7.96, 4.80 Hz, 1H), 2.71-2.87 (m, 5H), 3.15 (dd, J = 12.76, 9.73 Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.49-3.61 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.02, 2.46, 1.39 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.48-7.59 (m, 2H), 8.09 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 6.82 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.52 Hz, 1H).
- [1022] 실시예 1.52: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-7-플루오로퀴놀린-4-올의 제조 (화합물 329).
- [1023] 단계 A: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-8-((7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.
- [1024] *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 및 7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일 술포닐 클로라이드로부터, 표제 화합물을 방법 G, 단계 A에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 736.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.00-1.09 (m, 2H), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 3H), 1.86 (dd, J = 12.76, 8.21 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 12.88, 8.59 Hz, 1H), 2.67 (tt, J = 7.96, 4.80 Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 3H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 14.53, 4.67 Hz, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.95-4.08 (m, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.45-4.58 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 9.09, 6.06 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).
- [1025] 단계 B: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)-7-플루오로퀴놀린-4-올의 제조 (화합물 329).
- [1026] *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-8-((7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트로부터, 표제 화합물을 방법 E, 단계 D에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 636.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.03-1.11 (m, 2H), 1.18-1.26 (m, 2H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 4H), 2.35 (dd, J = 13.89, 8.34 Hz, 1H), 2.67 (tt, J = 7.96, 4.80 Hz, 1H), 3.16-3.30 (m, 3H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 4.26 (td, J = 4.80, 3.03 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.46 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 8.33 (dd, J = 9.09, 5.81 Hz, 1H), 8.53 (s,

1H).

- [1027] 실시예 1.53: 1-에틸-8-플루오로-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술폰일)퀴놀린-4(1H)-온의 제조 (화합물 331).
- [1028] 단계 A: *tert*-부틸 ((R)-8-((8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일)술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.
- [1029] (S)-2-((3-(이소프로필술폰일)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 및 8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-술폰일 클로라이드로부터, 표제 화합물을 방법 E, 단계 A, B, 및 C에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 738.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.23 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.61 (ddd, J = 13.64, 9.85, 4.04 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 13.52, 4.04, 3.92 Hz, 1H), 1.79 (t, J = 5.81 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 12.76, 8.21 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 12.76, 8.46 Hz, 1H), 3.20-3.29 (m, 4H), 3.42-3.57 (m, 3H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 15.66, 8.34 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.34, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.53 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 10.86, 8.08, 1.26 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H).
- [1030] 단계 B: *tert*-부틸 ((R)-8-((1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.
- [1031] *tert*-부틸 ((R)-8-((8-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-일)술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필)카르바메이트 및 요오드화에틸로부터, 표제 화합물을 방법 G, 단계 B에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 766.6 [M+H]⁺.
- [1032] 단계 C: 1-에틸-8-플루오로-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술폰일)퀴놀린-4(1H)-온의 제조 (화합물 331).
- [1033] *tert*-부틸 ((R)-8-((1-에틸-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필)카르바메이트로부터, 표제 화합물을 방법 E, 단계 D에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 666.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.25 (d, J = 7.07 Hz, 6H), 1.52 (t, J = 6.57 Hz, 3H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 4H), 2.35 (dd, J = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 3.16-3.29 (m, 4H), 3.53-3.69 (m, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.99-4.15 (m, 4H), 4.26 (dddd, J = 9.60, 4.99, 4.86, 3.28 Hz, 1H), 4.55 (qd, J = 7.12, 2.91 Hz, 2H), 7.33 (ddd, J = 8.15, 2.59, 0.88 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 2.53 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.53 (dt, J = 8.02, 3.95 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 14.91, 7.83, 1.52 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).
- [1034] 실시예 1.54: 1-에틸-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술폰일)퀴놀린-4(1H)-온의 제조 (화합물 332).
- [1035] 단계 A: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.
- [1036] (S)-2-((3-(이소프로필술폰일)페녹시)메틸)옥시란 및 (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트로부터, 표제 화합물을 방법 A, 단계 A, B 및 C에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [1037] 단계 B: 1-에틸-3-((R)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술폰일)퀴놀린-4(1H)-온의 제조 (화합물 332).
- [1038] *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 및 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-술폰일 클로라이드로부터, *tert*-부틸 ((R)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필)카르바메이트를 방법 A, 단계 F에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [1039] *tert*-부틸 ((R)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(이소프로필술폰일)페녹시)프로필)카르바메이트로부터, 표제 화합물을 방법 G, 단계 C

에서 기술한 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 648.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.25 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 1.52 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 4H), 2.35 (dd, J = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 3.14-3.30 (m, 4H), 3.52-3.64 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 3H), 4.19-4.30 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 7.33 (ddd, J = 8.27, 2.59, 1.01 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 8.00, 1.26 Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.85-7.92 (m, 2H), 8.38 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).

[1040] 실시예 1.55: (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술폴닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 189).

[1041] 단계 A: *tert*-부틸 ((R)-8-((3-브로모페닐)술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(3-(시클로프로필술폴닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트의 제조.

[1042] CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술폴닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (81 mg, 0.16 mmol) 용액에 DIEA (69.07 μ L, 0.40 mmol) 및 3-브로모벤젠-1-술폴닐 클로라이드 (48.64 mg, 0.19 mmol)를 질소 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (88 mg, 76% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다 LCMS m/z = 729.6 $[M]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 4H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.61-2.85 (m, 3H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 14.65, 4.55 Hz, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.91-4.19 (m, 5H), 4.44-4.53 (m, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.89, 2.59, 1.14 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.75 (ddd, J = 7.83, 1.77, 1.01 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.89, 1.96, 1.01 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 1.77 Hz, 1H).

[1043] 단계 B: (S)-1-((R)-8-(4'-(아미노메틸)비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술폴닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 189).

[1044] 디옥산 (4 mL) 중의 *tert*-부틸 ((R)-8-((3-브로모페닐)술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(3-(시클로프로필술폴닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트 (32 mg, 43.85 μ mol), $Pd(dppf)_2$, DCM (5.41 mg, 6.6 μ mol), 탄산나트륨 (48.24 μ L, 96.48 μ mol) 및 (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산 (13.21 mg, 52.62 μ mol) 용액을 N_2 로 10 min 동안 탈기하고 이어 100 $^{\circ}C$ 에서 밤새 가열하였다. 반응 완료 및 실온으로 냉각 후, 고체 Na_2SO_4 를 첨가하였다. 혼합물을 2 h 동안 교반하고 celite® 패드 및 Na_2SO_4 에 통과시켜 여과하였다. 여과액을 DCM/MeOH (5%)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 ((R)-8-((4'-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(3-(시클로프로필술폴닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트를 얻었다. LCMS m/z = 857.8 $[M+H]^+$.

[1045] MeCN (4.0 mL) 중에 녹인 이전 단계로부터의 *tert*-부틸 ((R)-8-((4'-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(3-(시클로프로필술폴닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트 용액에 HCl (디옥산 중 4N, 0.3 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 완료될 때까지 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다. 모아진 분획물들에 HCl (디옥산 중 4N, 200 μ L)을 첨가하고 동결 건조하여 표제 화합물 (24 mg, 74% 수율)을 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 656.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 4H), 2.33 (dd, J = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 12.38, 9.35 Hz, 1H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.56-3.77 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 5.18, 2.91 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.89, 2.59, 1.39 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.50-7.63 (m, 4H), 7.70-7.83 (m, 4H), 7.95-8.00 (m, 2H).

[1046] 실시예 1.56: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술폴닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(2-플루오로-3-(메틸술폴닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 209). (방법 1)

[1047] 단계 A: (S)-벤질 3-(((S)-3-(3-브로모-2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필)(*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-

1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

- [1048] EtOH (15 mL) 중의 (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (0.65 g, 2.23 mmol) 및 (S)-2-((3-브로모-2-플루오로페녹시)메틸)옥시란 (0.28 g, 1.12 mmol) 용액을 70 °C에서 밤새 질소 하에서 가열하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하여 (S)-벤질 3-(((S)-3-(3-브로모-2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (0.55 g, 92% 수율)를 황색 오일로서 추가 정제없이 얻었다. LCMS m/z = 537.2 [M]⁺.
- [1049] CH₂Cl₂ (15 mL)에 녹인 이전 단계로부터의 (S)-벤질 3-(((S)-3-(3-브로모-2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (0.55 g, 1.02 mmol) 용액에 (BOC)₂O (0.49 g, 2.23 mmol) 및 DIEA (0.20 mL, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 질소 하에서 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (565 mg, 79% 수율)을 투명한 겔으로 수득하였다. LCMS m/z = 637.4 [M]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.42-1.54 (m, 11H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 3.40 (bs, 2H), 3.56 (dd, J = 14.53, 4.67 Hz, 1H), 3.59-3.70 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 8.84, 7.33 Hz, 1H), 3.93-4.11 (m, 3H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.46-4.58 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.03 (td, J = 8.21, 1.64 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.45, 1.64 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 7.89, 6.00, 1.52 Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H).
- [1050] 단계 B: (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((S)-3-(2-플루오로-3-(메틸술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.
- [1051] 5 mL 마이크로파 바이알에 (S)-벤질 3-(((S)-3-(3-브로모-2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필)(*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (150 mg, 0.24 mmol), 소듐 메탄술포네이트 (108.06 mg, 0.71 mmol), 구리(I) 트리플루오로메탄술포네이트-벤젠 착체 (26.06 mg, 70.56 μmol), 및 N₁,N₂-디메틸에탄-1,2-디아민 (12.45 mg, 141.22 μmol)을 N₂ 중에서 이어 DMSO (4 mL)를 투입하였다. 반응물을 110 °C에서 4 h 동안 마이크로파 조사 하에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc에서 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (96 mg, 64% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 637.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.47-1.55 (m, 1H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 14.65, 4.55 Hz, 1H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 8.84, 7.33 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 8.97, 7.71 Hz, 1H), 4.06-4.16 (m, 2H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.51-4.58 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.27-7.38 (m, 6H), 7.43-7.53 (m, 2H).
- [1052] 단계 C: *tert*-부틸 ((S)-3-(2-플루오로-3-(메틸술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.
- [1053] MeOH (10 mL) 중의 (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((S)-3-(2-플루오로-3-(메틸술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (96 mg, 0.15 mmol) 용액에 N₂ 하에서 팔라듐/C (16.05 mg, 15.08 μmol)을 첨가하고 이어 H₂ 기구를 적용하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, celite® 패드에 통과시켜 여과하고, MeOH로 세척하고 농축하여 표제 화합물 (76 mg, 100% 수율)을 백색 폼으로서 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 503.4 [M+H]⁺.
- [1054] 단계 D: *tert*-부틸 ((S)-8-((5-브로모-2-에톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(2-플루오로-3-(메틸술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트의 제조.
- [1055] CH₂Cl₂ (10 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-3-(2-플루오로-3-(메틸술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 및 DIEA (65.85 μL, 0.38 mmol) 용액에 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드 (70.78 mg, 0.23 mmol)를 질소 하에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (55 mg, 48% 수율)을 백색 폼으로서 수득하였다. LCMS m/z = 767.4 [M+2H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42-1.52 (m, 12H), 1.60-1.89 (m, 6H), 2.04-2.12 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.59 (dd, J

= 13.01, 4.42 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 9.60, 6.57 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 9.47, 7.45 Hz, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 4.05-4.19 (m, 4H), 4.48-4.67 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 11.87, 9.35 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 2.53 Hz, 1H).

[1056] 단계 E: 디-HCl 염으로서 (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(2-플루오로-3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 209).

[1057] 디옥산 (5 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-8-((5-브로모-2-에톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(2-플루오로-3-(메틸술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트 (55mg, 71.83 μ mol), (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산 (27.05 mg, 108 μ mol), 탄산나트륨, Pd(dppf)₂, DCM (11.82 mg, 14.34 μ mol) 혼합물을 N₂ 로 5 min 동안 탈기하였다. 반응물을 100 °C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 식인 후, 고체 Na₂SO₄를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 celite® 패드 및 Na₂SO₄에 통과시켜 여과하고, DCM 로 세척하고, 이어 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 ((S)-8-((4'-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(2-플루오로-3-(메틸술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트를 수득하였다. LCMS m/z = 892.6 [M+H]⁺.

[1058] 이전 단계로부터의 *tert*-부틸 ((S)-8-((4'-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(2-플루오로-3-(메틸술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트를 DCM (5 mL)에 용해시켰다. 이어 HCl (디옥산 중 4N, 180 μ L)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 완료될 때까지 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다. 합친 분획물들에 HCl (디옥산 중 4N, 200 μ L)을 첨가하고 동결 건조하여 표제 화합물 (27.5 mg, 50% 수율)을 백색 폼으로서 얻었다. LCMS m/z = 692.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.49 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.37 (dd, J = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 3.07-3.22 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 10.11, 4.04 Hz, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.09-4.33 (m, 8H), 7.30 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.08, 1.52 Hz, 1H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 8.59, 2.53 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.53 Hz, 1H).

[1059] 실시예 1.57: (2S)-1-(8-(크로만-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 28). (방법 J)

[1060] 단계 A: (2S)-1-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조.

[1061] (S)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란 및 벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트로부터, 표제 화합물을 방법 A, 단계 A 및 C에서 기술되는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 385.2 [M+H]⁺.

[1062] 단계 B: (2S)-1-(8-(크로만-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 28).

[1063] 디옥산 (0.4 mL) 중의 (2S)-1-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올 (10 mg, 26.01 μ mol) 및 DIEA (9.060 μ L, 52.02 μ mol) 용액에 크로만-6-일술포닐 클로라이드 (7.26 mg, 31.21 μ mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고 이어 질량 유도성 prep-HPLC로 정제하였다. 합친 분획물들을 동결 건조하여 표제 화합물 (9.1 mg, 50% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 581.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.66 (td, J = 10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.76-1.90 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.31 (ddd, J = 13.83, 8.27, 2.40 Hz, 1H), 2.63-2.78 (m, 2H), 2.85 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.25-3.42 (m, 3H), 3.89 (td, J = 8.59, 5.81 Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 4.93, 1.64 Hz, 2H), 4.21-4.30 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.50 (t, J = 1.26 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.05 Hz, 2H).

[1064] 실시예 1.58: (3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-

일)(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)메타논의 제조 (화합물 64). (방법 K)

[1065] 단계 A: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(8-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르보닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[1066] DMF (1M, 61.91 μ L, 61.91 μ mol) 중 *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (15 mg, 30.95 μ mol), 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실산 (7.18 mg, 37.14 μ mol), HATU (14.12 mg, 37.14 μ mol) 및 트리에틸아민 용액을 5mL 섀광 바이알에 넣고 이어 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 $^{\circ}$ C에서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 질량 유도 pre-HPLC로 정제하였다. 모아진 분획물들을 동결 건조하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS m/z = 660.6 [M+H]⁺.

[1067] 단계 B: HCl 염으로서 (3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)메타논의 제조 (화합물 64).

[1068] ACN (3 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(8-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르보닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 용액에 HCl (디옥산 중 4N, 100 μ L)을 첨가하였다. 반응물을 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 헥산으로 분산시켜 표제 화합물 (11 mg, 60% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 560.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.61 (t, J = 10.36 Hz, 1H), 1.69-1.86 (m, 3H), 1.91 (dt, J = 13.58, 5.72 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 13.64, 8.21, 2.15 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.19 (dt, J = 12.82, 9.25 Hz, 1H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.95-4.20 (m, 6H), 4.22-4.33 (m, 3H), 6.70 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.34, 2.02 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 3.73, 1.89 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.26 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.31 Hz, 2H).

[1069] 실시예 1.59: (2S)-1-(3-(플루오로메틸술포닐)페녹시)-3-(8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 86).

[1070] EtOH (0.6 mL)에 용해된 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민 (14.07 mg, 40.61 μ mol) 용액에 EtOH (0.3 mL)에 예비-용해된 (S)-2-((3-((플루오로메틸)술포닐)페녹시)메틸)옥시란 (5 mg, 20.30 μ mol)을 첨가하였다. 반응물을 90 $^{\circ}$ C에서 밤새 교반하였다. 다음날, 용매를 제거하고, 잔류물을 PrepLC/MS로 정제하여 표제 화합물 (6.2 mg, 8.7 μ mol, 42.8% 수율)을 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 593.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.55-1.65 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 4H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.58-2.75 (m, 2H), 2.86-3.02 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 1H), 3.27-3.43 (m, 3H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 2H), 4.01-4.07 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.67-7.80 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.73 (bs, 2H).

[1071] 실시예 1.60: (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 199).

[1072] 단계 A: *tert*-부틸 ((R)-8-((3-브로모-4-메톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[1073] *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 및 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드로부터, 표제 화합물을 방법 F, 단계 D에서 기술한 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS m/z = 789.4/791.4 [M+H]⁺.

[1074] 단계 B: *tert*-부틸 ((R)-8-((4'-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)-6-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[1075] *tert*-부틸 ((R)-8-((3-브로모-4-메톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트 및 (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미

노)시클로프로필)페닐)보론산으로부터, 표제 화합물을 방법 F, 단계 E에서 기술한 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS $m/z = 942.6 [M+H]^+$.

[1076] 단계 C: (S)-1-((R)-8-(4'-(1-아미노시클로프로필)-6-메톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 199).

[1077] *tert*-부틸 ((R)-8-((4'-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)-6-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트로부터, 표제 화합물을 방법 F, 단계 F에서 기술한 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS $m/z = 742.8 [M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.10 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.48-1.51 (q, $J = 3.77$ Hz, 2H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 4H), 2.33 (dd, $J = 8.13, 13.55$ Hz, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 9.75, 13.00$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 2.96$ Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 3.52$ Hz, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.09-4.14 (m, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 7H), 7.63 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 2.52, 9.00$ Hz, 1H).

[1078] 실시예 1.61: (S)-1-((R)-8-(4-에톡시-4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 165). (방법 L)

[1079] 단계 A: *tert*-부틸 ((R)-8-((5-브로모-2-에톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[1080] (S)-1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 및 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드로부터, 표제 화합물을 방법 F, 단계 A, B, C, 및 D에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

[1081] 단계 B: *tert*-부틸 ((R)-8-((4-에톡시-4'-포르밀-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[1082] EtOH (0.6 mL)/H₂O (0.300 mL) 중의 *tert*-부틸 ((R)-8-((5-브로모-2-에톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (25 mg, 31.10 μ mol) 용액에 탄산칼륨 (9.457 mg, 68.43 μ mol), Pd(dppf)₂, DCM (255.9 μ g, 0.311 μ mol) 및 (4-포르밀페닐)보론산 (6.529 mg, 43.54 μ mol)을 첨가하였다. 반응물을 5 min 동안 탈기한 후 80 °C로 1 h 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (3x) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (21 mg, 78.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $m/z = 829.6 [M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.52 (spt, 3H), 1.59-1.63 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.08 (dd, $J = 13.01, 8.72$ Hz, 1H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.99 (t, $J = 5.18$ Hz, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.22 (q, $J = 6.99$ Hz, 2H), 4.56-4.65 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.59, 2.53$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 10.05 (s, 1 H)

[1083] 단계 C: *tert*-부틸 ((R)-8-((4-에톡시-4'-((이소프로필아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[1084] 디클로로에탄 (1 mL) 중의 *tert*-부틸 ((R)-8-((4-에톡시-4'-포르밀-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (21 mg, 24.32 μ mol, 78.2%) 용액에 아세트산 (8.894 μ L, 0.156 mmol), 이소프로필아민 (12.73 μ L, 0.156 mmol)을 첨가하고 30 min 동안 교반하였다. 수소화트리아세톡시붕산나트륨 (13.18 mg, 62.21 μ mol)을 일 분량 첨가하고 2 h 동안 실온에서 및 60 °C에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭시키고 DCM(x3)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 여과하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 및 농축하였다. 잔류물을 EtOAc를

사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (18.28 mg, 67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 872.8 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03-1.08 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.32 Hz, 6H), 1.20-1.36 (m, 2H) 1.47 (s, 9H), 1.49 (t, J = 6.82 Hz, 3H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 12.88, 8.84 Hz, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.09-4.23 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 4.54-4.65 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 7.01, 2.43 Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.44-7.54 (m, 4H), 7.68 (dd, J = 8.59, 2.53 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.27 Hz, 1H).

[1085] 단계 D: (S)-1-((R)-8-(4-에톡시-4'-((이소프로필아미노)메틸)비페닐-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 165).

[1086] MeOH (1 mL) 중의 *tert*-부틸 ((R)-8-((4-에톡시-4'-((이소프로필아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로판-2-올 (18.28 mg, 20.84 μ mol) 용액에 디옥산 중의 HCl (0.156 mL, 0.622 mmol)을 실온에서 첨가하였다. Boc-기가 절단될 때까지 반응물을 실온에서 정치시켰다. 이어 용매를 제거하고 잔류물을 동결 건조하여 표제 화합물 (12 mg, 67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 772.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 M Hz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 1.49 (t, J = 6.95 Hz, 3H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 3H), 2.37 (dd, J = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 3.06-3.23 (m, 3H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.75 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.23-4.31 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.53 Hz, 1H).

[1087] 실시예 1.62: (S)-1-((R)-8-(1,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 222).

[1088] 단계 A: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로판-2-올 ((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[1089] (S)-1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올 및 (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트로부터, 표제 화합물을 방법 F, 단계 A, B, C에서 기술하는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

[1090] 단계 B: *tert*-부틸 ((R)-8-((5-브로모-6-클로로피리딘-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조.

[1091] CH_2Cl_2 (3.0 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로판-2-올 ((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (200 mg, 0.370 mmol) 용액에 DIEA (0.155 mL, 0.888 mmol)를 첨가하고 이어 5-브로모-6-클로로피리딘-3-일)술포닐 클로라이드 (0.129 g, 0.444 mmol)를 0 $^{\circ}C$ 에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (230 mg, 73.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 796.4 $[M+H]^+$.

[1092] 단계 C: *tert*-부틸 ((R)-8-((1,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b]피라진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조

[1093] DMF (0.8 mL) 중의 *tert*-부틸 ((R)-8-((5-브로모-6-클로로피리딘-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로판-2-올 (25 mg, 31.44 μ mol), 탄산칼륨 (13.04 mg, 94.32 μ mol) 혼합물에 N,N' -디메틸에탄-1,2-디아민 (3.326 mg, 37.73 μ mol)을 마이크로파 바이알에서 첨가하였다. 반응물을 160 $^{\circ}C$ 에서 15 min 동안 마이크로파 조사 하에서 가열하였다. 혼합물을 여과하고 MeOH로 세척하였다. 여과액을 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합

물 (21 mg, 83.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 766.6 $[M+H]^+$.

[1094] 단계 D: (S)-1-((R)-8-(1,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라진-7-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(1-(히드록시메틸)시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 222).

[1095] MeOH (0.2 mL)에 용해된 *tert*-부틸 ((R)-8-((1,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b]피라진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (21 mg, 26.10 μ mol, 83.0%) 용액에 디옥산 중 HCl (0.118 mL, 0.472 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 Boc-기가 절단될 때까지 (~30 min) 정치하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 동결 건조하여 표제 화합물 (19 mg, 25.49 μ mol, 81.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 666.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.09-1.13 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.84-1.99 (m, 4H), 2.39 (dd, J = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.18 Hz, 2H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.26-4.34 (m, 1H), 6.82 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.83, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.77 Hz, 1H).

[1096] 실시예 1.63: (S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 160). (방법 M)

[1097] 단계 A: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[1098] (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란 및 (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 방법 A, 단계 A, B, 및 C에 기술되는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

[1099] 단계 B: *tert*-부틸 ((S)-8-((5-브로모-2-에톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트의 제조.

[1100] DCM (15 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (177 mg, 0.35 mmol) 용액에 DIEA (0.17 mL, 0.98 mmol) 및 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.14 g, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (233 mg, 87% 수율)을 무색 유리질로서 수득하였다. LCMS m/z = 773.6 $[M]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 12H), 1.50-1.63 (m, 1H), 1.71 (ddd, J = 13.39, 3.92, 3.66 Hz, 1H), 1.81 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 1.99-2.13 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.06-3.22 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.55 (dd, J = 14.65, 4.80 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 8.84, 7.33 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 8.21 Hz, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.11-4.22 (m, 3H), 4.49 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.02, 2.59, 1.26 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 8.0, 1.39 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.08 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.53 Hz, 1H).

[1101] 단계 C: *tert*-부틸 ((S)-8-((4'-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트의 제조.

[1102] 디옥산 (12 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-8-((5-브로모-2-에톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트 (233 mg, 0.30 mmol), Pd(dppf)₂, DCM (24.77 mg, 30.11 μ mol), 탄산나트륨 (0.33 mL, 0.66 mmol) 및 (4'-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산 (90.73 mg, 0.36 mmol) 용액을 N₂ 로 10 min 동안 탈기하였다. 반응물을 100 °C에서 18 h 동안 가열하였다. 실온으로 식인 후, IPA/DCM (20%)로 희석하고 수세하였다. 수성층을 IPA/DCM (20%, 2x)로 역추출하였다. 합친 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (126 mg, 47% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z = 900.8 $[M+H]^+$.

- [1103] 단계 D:
(S)-1-((S)-8-(4'-(아미노메틸)-4-에톡시비페닐-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)프로판-2-올의 제조 (화합물 160).
- [1104] ACN (4 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-8-((4'-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)카르바메이트 (126 mg, 0.16 mmol) 용액에 HCl (디옥산 중 4N, 0.3 mL, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다. TFA 염을 표제 화합물의 HCl 염 (68.7 mg, 30% 수율)으로 전환하였다. LCMS m/z = 700.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.03-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.49 (t, J = 6.95 Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 3H), 2.37 (dd, J = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.68 (tt, J = 7.96, 4.80 Hz, 1H), 3.06-3.23 (m, 3H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 4.22-4.33 (m, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.46 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.53 Hz, 1H).
- [1105] 실시예 1.64: (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 279). (방법 N)
- [1106] 단계 A: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-8-((3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.
- [1107] THF (4 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (20 mg, 39.17 μmol) 용액에 DIEA (13.64 μL, 78.33 μmol)를 첨가하고, 이어 3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일술포닐 클로라이드 (10.89 mg, 47.00 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (3x) 및 염수로 세척하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체를 수득하였다. LCMS m/z = 706.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.02-1.08 (m, 2H), 1.18-1.24 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.73-1.88 (m, 4H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.01-4.04 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.47 (dt, J = 7.96, 1.49 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.96 Hz, 1H).
- [1108] 단계 B: 디-HCl 염으로서 (S)-1-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-3-((R)-8-(3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)프로판-2-올의 제조 (화합물 279).
- [1109] EtOAc (10 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-8-((3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (13 mg, 18.42 μmol) 용액에 HCl (671.5 μg, 18.42 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 606.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2H), 1.19-1.24 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 7.39, 12.94 Hz, 1H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.16 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 4.00 (d, J = 6.64 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.09 (dd, J = 3.42, 4.95 Hz, 2H), 4.20-4.26 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 1.67, 2.39 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 1.56, 7.81 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.92 Hz, 1H).
- [1110] 실시예 1.65: 1-에틸-3-((S)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술포닐)퀴놀린-4(1*H*)-온의 제조 (화합물 338).
- [1111] 단계 A: (S)-벤질 3-(((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.
- [1112] EtOH (8.76 mL) 중의 (S)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란 (0.10 g, 0.44 mmol) 및 (S)-벤질 3-아미노-

1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (0.25 g, 0.88 mmol) 용액을 70° C에서 1 일 동안 가열하였다. 실온으로 식인 후, 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 수득하고 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 519.4 $[M+H]^+$.

[1113] 단계 B: (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[1114] DCM (8 mL)에 녹인 (이전 단계로부터의) (S)-벤질 3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 용액에 DIEA (0.23 mL, 1.31 mmol) 및 (Boc)₂O (0.29 g, 1.31 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 염수로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과 및 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (174.0 mg, 64.2%)을 수득하였다. LCMS m/z = 619.4 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.40 (bs, 2H), 3.57 (dd, J = 14.65, 4.80 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 13.01 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 8.97, 7.20 Hz, 1H), 3.93-4.12 (m, 4H), 4.16 (ddd, J = 7.26, 4.80, 4.61 Hz, 1H), 4.47-4.59 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 4H), 7.48-7.58 (m, 3H).

[1115] 단계 C: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

[1116] (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (162 mg, 0.26 mmol)를 MeOH (8 mL)에 N₂ 하에서 녹이고 이어 Pd/C (30mg, 28.12 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 H₂ 기구 하에 두고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고 MeOH로 세척하고 이어 농축하여 표제 화합물 (120 mg, 88.1%)을 황색 고체로서 수득하였다. 이것은 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 485.4 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.50 (s, 9H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 3H), 1.80 (t, J = 5.31 Hz, 1H), 2.04-2.19 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.38-2.56 (m, 3H), 2.79 (dd, J = 11.12, 5.81 Hz, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.49 (d, J = 2.53 Hz, 2H), 3.80 (ddd, J = 9.54, 6.25, 3.16 Hz, 1H), 3.89-4.02 (m, 2H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.12 (t, J = 3.54 Hz, 1H), 4.56-4.69 (m, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H).

[1117] 단계 D: *tert*-부틸 ((S)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.

[1118] CH₂Cl₂ (2 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (120 mg, 0.25 mmol) 용액에 실온에서 DIEA (86.26 μl, 0.50 mmol) 이어 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술포닐 클로라이드 (0.10 g, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 이어 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (92 mg, 51.6%)을 황색 겔으로서 수득하였다. LCMS m/z = 720.6 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.45 (s, 9H), 1.52 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.72 (dt, J = 13.58, 4.33 Hz, 1H), 1.83 (t, J = 5.81 Hz, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 3H), 3.39-3.57 (m, 3H), 3.78 (dd, J = 8.84, 7.07 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 8.21 Hz, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.16 Hz, 3H), 7.27 (dt, J = 7.39, 2.24 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.56 (ddd, J = 8.15, 4.99, 3.03 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 8.39 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

[1119] 단계 E: 1-에틸-3-((S)-3-((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)술포닐)퀴놀린-4(1H)-온의 제조 (화합물 338).

[1120] *tert*-부틸 ((S)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-

일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (92 mg, 0.13 mmol)를 TFA/DCM (1:3, 2 mL) 중에 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다. 획득 물질을 물에 용해시키고 포화 NaHCO₃ 로 중화시키고 이어 IPA/DCM (10%, 2x100mL)으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 유리 염기를 아세톤에 용해시키고 HCl (4N, 0.2 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 교 2 h 동안 반하고이어 농축하여 표제 화합물 (63.5 mg, 75.1%)을 수득하였다. LCMS m/z = 620.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 3H), 2.18 (dd, *J* = 13.01, 8.46 Hz, 1H), 2.90-3.01 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.87-4.00 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.12-4.22 (m, 1H), 4.46 (q, *J* = 6.82 Hz, 2H), 5.91 (bs, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.71, 2.15 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.85 (bs, 1H), 9.02 (bs, 1H).

[1121] 실시예 1.66: 1-에틸-3-((S)-3-((R)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일술폰닐)퀴놀린-4(1H)-온의 제조 (화합물 296).

[1122] 단계 A: (R)-2-((3-(메틸술폰닐)페녹시)메틸)옥시란의 제조.

[1123] 아세톤 (34.87 mL) 중의 3-(메틸술폰닐)페놀 (1.34 g, 6.98 mmol) 용액에 탄산칼륨 (1.93 g, 13.95 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 min 동안 교반하고 이어 (R)-옥시란-2-일메틸 3-니트로벤젠술포네이트 (1.90 g, 6.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 식인 후, 반응 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고 아세톤으로 세척하고 이어 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.43 g, 88.0% 수율)을 무색 오일로서 얻고 이어 실온에서 정치하여 고화하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.79 (dd, *J* = 4.93, 2.65 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 4.04 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.35-3.41 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 10.99, 5.94 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H).

[1124] 단계 B: (S)-벤질 3-(((R)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[1125] EtOH (8.8 mL) 중의 (R)-2-((3-(메틸술폰닐)페녹시)메틸)옥시란 (100 mg, 0.44 mmol) 및 (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (0.25 g, 0.88 mmol) 용액을 70 °C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 식인 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 DCM에서 재-용해하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 표제 화합물을 얻고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS m/z = 519.6 [M+H]⁺.

[1126] 단계 C: (S)-벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)((R)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

[1127] DCM (8.8 mL) 중의 (S)-벤질 3-(((R)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (326 mg, 0.63 mmol) 용액에 실온에서 DIEA (0.15 mL, 0.88 mmol) 및 (Boc)₂O (0.19 g, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 완료될 때까지 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (176 mg, 64.9%)을 백색 폼으로서 수득하였다. LCMS m/z = 619.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.40-1.52 (m, 11H), 1.59-1.74 (m, 3H), 1.80 (dd, *J* = 12.88, 8.08 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 12.76, 8.46 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.50 (dd, *J* = 14.65, 3.79 Hz, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 4H), 4.49-4.60 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.18 (ddd, *J* = 6.69, 2.65, 2.53 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.42 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 2 H).

[1128] 단계 D: tert-부틸 ((R)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.

- [1129] MeOH (10 mL) 중의 (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (176 mg, 0.28 mmol) 용액에 팔라듐/C (30.27 mg, 28.44 μ mol)을 첨가하였다. 반응물을 H₂ 기구 아래 두고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고 MeOH로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (137 mg, 68.9%)을 황색 폼으로서 수득하였다. 상기 물질은 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용된다. LCMS m/z = 485.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.52-1.81 (m, 4H), 1.86 (dd, J = 12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.38-2.56 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.91-3.03 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.56 (ddd, J = 14.53, 4.55, 1.89 Hz, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.98-4.11 (m, 3H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.55 (dq, J = 7.71, 7.54 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 2 H).
- [1130] 단계 E: *tert*-부틸 ((S)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.
- [1131] CH₂Cl₂ (2 mL) 중의 *tert*-부틸 ((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (73 mg, 0.15 mmol) 용액에 DIEA (89.21 μ L, 0.51 mmol) 및 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-술폰닐 클로라이드 (82.27 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날, 추가 *tert*-부틸 ((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (23 mg, 0.05 mmol) 및 DIEA (30 μ L, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 또 다른 5 h 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (67 mg, 61.8%)을 맑은 유리질로 수득하였다. LCMS m/z = 720.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.45 (s, 9H), 1.52 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 12.76, 8.21 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 12.88, 8.59 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 3H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 7.58, 1.77 Hz, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 3H), 7.27 (ddd, J = 7.64, 2.08, 1.89 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.39 (dt, J = 7.89, 0.85 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).
- [1132] 단계 F: 1-에틸-3-((S)-3-((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)술폰닐)퀴놀린-4(1H)-온의 제조 (화합물 296).
- [1133] CH₂Cl₂ (1.50 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술폰닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (67 mg, 93.07 μ mol) 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 2 h 동안 교반하고 이어 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로 얻고 이어 고체로서 HCl 염으로 전환하였다 (53.5 mg, 87.6%). LCMS m/z = 620.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.62-1.70 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.20 (dd, J = 12.88, 7.83 Hz, 1H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.26-3.42 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.88-3.99 (m, 2H), 4.07 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.46 (q, J = 7.24 Hz, 2H), 5.90 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.08, 1.77 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.52 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 8.24 (dd, J = 7.33, 1.26 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.88 (bs, 2H).
- [1134] 실시예 1.67: 1-에틸-3-((*R*)-3-((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)술폰닐)퀴놀린-4(1H)-온의 제조 (화합물 337).
- [1135] 단계 A: (*R*)-벤질 3-((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.
- [1136] EtOH (8.8 mL) 중의 (*R*)-2-((3-(메틸술폰닐)페녹시)메틸)옥시란 (100 mg, 0.44 mmol) 및 (*R*)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (0.25 g, 0.88 mmol) 용액을 70 °C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 식인 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하고 이어 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 표제 화합물을 수득하고 이는 다음 단계에서 정제 없이 사용되었다. LCMS m/z = 519.6 [M+H]⁺.

- [1137] 단계 B: (*R*)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.
- [1138] DCM (8.8 mL) 중의 (*R*)-벤질 3-((*S*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (176 mg, 0.34 mmol) 용액에 실온에서 DIEA (0.15 mL, 0.88 mmol) 및 (Boc)₂O (0.19 g, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 이어서 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (166 mg, 61.2%)을 백색 발포성 고체로서 수득하였다. LCMS *m/z* = 619.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.84 (dd, *J* = 8.84, 7.07 Hz, 1H), 3.94-4.11 (m, 3H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 6H), 7.50 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H).
- [1139] 단계 C: *tert*-부틸 ((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트의 제조.
- [1140] MeOH (10 mL) 중의 (*R*)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (187 mg, 0.30 mmol) 용액에 팔라듐/C (32.16 mg, 30.22 μmol)을 질소 하에서 넣었다. 반응물을 H₂ 기구 하에 두고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 celite® 패드에 통과시켜 여과하고 이어 MeOH로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물 (137 mg, 93.5%)을 백색 폼으로서 얻었다. 이것은 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LCMS *m/z* = 485.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.49-1.84 (m, 4H), 2.08 (t, *J* = 7.96 Hz, 2H), 2.37-2.66 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 1H), 3.57 (ddd, *J* = 14.65, 4.80, 1.52 Hz, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 8.78, 7.64, 5.56 Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.46-4.57 (m, 1H), 7.30 (dt, *J* = 7.01, 2.43 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H).
- [1141] 단계 D: *tert*-부틸 ((*R*)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트의 제조.
- [1142] CH₂Cl₂ (3 mL) 중의 *tert*-부틸 ((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트 (137 mg, 0.28 mmol) 용액에 DIEA (0.17 mL, 0.96 mmol) 및 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-술포닐 클로라이드 (0.13 g, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고 이어 물로 켄칭시키고 IPA/DCM (10%, 2x100mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 이어 여과하였다. 여과액을 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포성 고체로서 얻었다 (116 mg, 57.0%). LCMS *m/z* = 720.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.37 (m, 13H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 1H), 3.04-3.22 (m, 7H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 8.21 Hz, 1H), 3.90-4.01 (m, 3H), 4.34-4.50 (m, 3H), 5.20 (d, *J* = 4.55 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.08, 2.27 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).
- [1143] 단계 E: 1-에틸-3-((*R*)-3-((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)술포닐)퀴놀린-4(1*H*)-온의 제조 (화합물 337).
- [1144] TFA (0.5 mL, 6.529 mmol) 및 CH₂Cl₂ (1.50 mL) 중의 *tert*-부틸 ((*R*)-8-((1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((*R*)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트 (116 mg, 0.16 mmol) 용액을 실온에서 2 h 동안 교반하고 이어 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (74.3 mg, 70.3%)을 얻었다. LCMS *m/z* = 620.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm 1.54 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.39 (dd, *J* = 13.39, 7.58 Hz, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.87-4.02 (m, 2H), 4.09-

4.15 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.52 (q, $J = 7.24$ Hz, 2H), 7.37 (dt, $J = 8.08$, 1.26 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.67 (t, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.91-8.01 (m, 2H), 8.36 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H).

[1145] 실시예 1.68: 추가 본 발명의 화합물의 제조.

[1146] 다음 화합물은 상업적 공급원을 통해 입수하거나 또는 상기 또는 문헌적 제조에 따라 합성되는 적합한 중간체(들)로부터 상기 실시예들에 기술되는 것들과 유사한 방법들로 제조되었다. 화합물 제조에 적용되는 특정 방법(들) 및 각각 화합물에 대한 LCMS $[M+H]^+$ 가 아래에 제공된다:

[1147] 화합물 2, 사용된 중간체: (R)-2-(클로로메틸)옥시란, 3-(메틸술포닐)페놀, 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, 방법 C, LCMS $m/z = 575.4$ $[M+H]^+$; 화합물 5, 사용된 중간체: 3-(메틸술포닐)페놀, 3-((2-히드록시에틸)술포닐)페놀, 방법 C, LCMS $m/z = 605.4$ $[M+H]^+$; 화합물 6, 사용된 중간체: 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C1, 방법 D, LCMS $m/z = 603.4$ $[M+H]^+$; 화합물 7, 사용된 중간체: 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C2, 방법 D, LCMS $m/z = 615$ $[M+H]^+$; 화합물 8, 사용된 중간체: 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C3, 방법 D, LCMS $m/z = 603.4$ $[M+H]^+$; 화합물 9, 사용된 중간체: 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C4, 방법 D, LCMS $m/z = 657.4$ $[M+H]^+$; 화합물 10, 사용된 중간체: 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C5, 방법 D, LCMS $m/z = 617.4$ $[M+H]^+$; 화합물 11, 사용된 중간체: 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C6, 방법 D, LCMS $m/z = 631.6$ $[M+H]^+$; 화합물 12, 사용된 중간체: 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, C7, 방법 C, LCMS $m/z = 600.4$ $[M+H]^+$; 화합물 13, 사용된 중간체: 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, C8, 방법 C, LCMS $m/z = 629.4$ $[M+H]^+$; 화합물 14, 사용된 중간체: 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, C9, 방법 C, LCMS $m/z = 671.4$ $[M+H]^+$; 화합물 16, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-옥시란-2-일메틸)카르바메이트, C11, 방법 C, LCMS $m/z = 657.6$ $[M+H]^+$; 화합물 17, 사용된 중간체: 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C12, 방법 D, LCMS $m/z = 651.6$ $[M+H]^+$; 화합물 18, 사용된 중간체: 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, C62, 방법 C, LCMS $m/z = 615.4$ $[M+H]^+$; 화합물 19, 사용된 중간체: 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, C14, 방법 C, LCMS $m/z = 629.6$ $[M+H]^+$; 화합물 20, 사용된 중간체: 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, C15, 방법 C, LCMS $m/z = 651.2$ $[M+H]^+$; 화합물 21, 사용된 중간체: 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, C16, 방법 C, LCMS $m/z = 616.2$ $[M+H]^+$; 화합물 22, 사용된 중간체: 벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, C17, 방법 C, LCMS $m/z = 604$ $[M+H]^+$; 화합물 23, 사용된 중간체: (R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (R)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란, 방법 D, LCMS $m/z = 575.4$ $[M+H]^+$; 화합물 24, 사용된 중간체: 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-요오도페녹시)메틸)옥시란, 소듐 옥세탄-3-설피네이트, 방법 B: 단계 D 및 I: 단계 B, LCMS $m/z = 617.4$ $[M+H]^+$; 화합물 25, 사용된 중간체: 8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C19, 방법 D, LCMS $m/z = 617.4$ $[M+H]^+$; 화합물 26, 사용된 중간체: (S)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C10, 방법 D, LCMS $m/z = 589.4$ $[M+H]^+$; 화합물 27, 사용된 중간체: (R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C10, 방법 D, LCMS $m/z = 589.2$ $[M+H]^+$; 화합물 29, 사용된 중간체: (2S)-1-(1-옥

사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, 방법 J, LCMS $m/z = 579.8 [M+H]^+$; 화합물 30, 사용된 중간체: (2S)-1-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올, 7-클로로벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-술포닐 클로라이드, 방법 J, LCMS $m/z = 601.4 [M+H]^+$; 화합물 31, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3-클로로벤젠-1-술포닐 클로라이드, 방법 E: (단계 C, D), LCMS $m/z = 559 [M+H]^+$; 화합물 32, 사용된 중간체: (2S)-1-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일아미노)-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로판-2-올, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-술포닐 클로라이드, 방법 J, LCMS $m/z = 556.4 [M+H]^+$; 화합물 33, 사용된 중간체: (S)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (R)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란, 방법 D, LCMS $m/z = 575.4 [M+H]^+$; 화합물 34, 사용된 중간체: (S)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 방법 B: 단계 D, LCMS $m/z = 606.4 [M+H]^+$; 화합물 35, 사용된 중간체: (R)-8-(나프탈렌-2-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 방법 B: 단계 D, LCMS $m/z = 605.6 [M+H]^+$; 화합물 36, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트, (1-에틸-1H-피라졸-4-일)보론산, 방법 H: (단계 C, E), LCMS $m/z = 619.4 [M+H]^+$; 화합물 37, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트, *tert*-부틸 4-(4,4,5,5-tetra메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트, 방법 H: (단계 C, E), LCMS $m/z = 591.2 [M+H]^+$; 화합물 38, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트, 1-시클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸, 방법 H: (단계 C, E), LCMS $m/z = 633.6 [M+H]^+$; 화합물 39, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트, 1-시클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸, 방법 H: (단계 C, E), LCMS $m/z = 631.4 [M+H]^+$; 화합물 40, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트, (1-메틸-1H-피라졸-4-일)보론산, 방법 H: (단계 C, E), LCMS $m/z = 605.6 [M+H]^+$; 화합물 41, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 H: (단계 C, E), LCMS $m/z = 630 [M+H]^+$; 화합물 42, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트, (4-술포닐)페닐)보론산, 방법 H: (단계 C, E), LCMS $m/z = 680.4 [M+H]^+$; 화합물 43, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트, 피리딘-4-일보론산, 방법 H: (단계 C, E), LCMS $m/z = 602.2 [M+H]^+$; 화합물 44, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트, (2-메틸피리딘-4-일)보론산, 방법 H: 단계, C, E, LCMS $m/z = 617.4 [M+H]^+$; 화합물 45, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트, 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘, 방법 H: (단계 C, E), LCMS $m/z = 602.4 [M+H]^+$; 화합물 46, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 피리딘-3-술포닐 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS $m/z = 526.6 [M+H]^+$; 화합물 47, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 벤젠술포닐 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS $m/z = 525.6 [M+H]^+$; 화합물 48, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS $m/z = 539.4 [M+H]^+$; 화합물 49, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.

5)데칸-3-일)카르바메이트, 3-메톡시벤젠-1-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 555.6 $[M+H]^+$; 화합물 50, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3-(트리플루오로메틸)벤젠-1-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 593.4 $[M+H]^+$; 화합물 51, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 5-페닐티오펜-2-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 607.6 $[M+H]^+$; 화합물 52, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3,5-디메틸이소자졸-4-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 544.4 $[M+H]^+$; 화합물 53, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 596.4 $[M+H]^+$; 화합물 54, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3-플루오로벤젠-1-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 543.4 $[M+H]^+$; 화합물 55, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3-시아노벤젠-1-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 550.4 $[M+H]^+$; 화합물 56, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 2-(2-아미노티아졸-4-일)아세트산, 방법 K, LCMS m/z = 525.6 $[M+H]^+$; 화합물 57, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 2-나프토산, 방법 K, LCMS m/z = 539.4 $[M+H]^+$; 화합물 58, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 557.4 $[M+H]^+$; 화합물 59, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 5-클로로나프탈렌-2-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 609.5 $[M+H]^+$; 화합물 60, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 벤조푸란-2-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 565.4 $[M+H]^+$; 화합물 61, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 벤조푸란-5-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 565.4 $[M+H]^+$; 화합물 62, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 1H-인돌-5-술폰일 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 565.2 $[M+H]^+$; 화합물 63, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)카르바메이트, 피리딘-3-일보론산, 방법 H: (단계 C, E), LCMS m/z = 602.4 $[M+H]^+$; 화합물 65, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 1H-인돌-2-카르복실산, 방법 K, LCMS m/z = 528.6 $[M+H]^+$; 화합물 66, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 1H-인돌-3-카르복실산, 방법 K, LCMS m/z = 528.4 $[M+H]^+$; 화합물 67, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 1H-인돌-5-카르복실산, 방법 K, LCMS m/z = 528.5 $[M+H]^+$; 화합물 68, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 1H-인돌-6-카르복실산, 방법 K, LCMS m/z = 528.4 $[M+H]^+$; 화합물 69, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)카르바메이트, 방법 H: 단계 E, LCMS m/z = 603.2 $[M+H]^+$; 화합물 70, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브로모페닐)술폰일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술폰일)페녹시)프로필)카르바메이트, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-아민, 방법 H: (단계 C, E), LCMS m/z = 617.3 $[M+H]^+$; 화합물 71, 사용된 중간체: *tert*-부틸 (8-((3-브

로모페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)카르바메이트, 피리미딘-5-일보론산, 방법 H: (단계 C, E), LCMS m/z = 603.4 $[M+H]^+$; 화합물 72, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 피리딘-2-술포닐 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 526.6 $[M+H]^+$; 화합물 73, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 6-클로로 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 609.6 $[M+H]^+$; 화합물 74, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 2,3-디히드로벤조푸란-5-술포닐 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 567.4 $[M+H]^+$; 화합물 75, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 퀴놀린-6-술포닐 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 576.2 $[M+H]^+$; 화합물 76, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, C35, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 565.4 $[M+H]^+$; 화합물 77, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 1*H*-인다졸-5-술포닐 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 565.5 $[M+H]^+$; 화합물 79, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(8-((4'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 에탄아민, 방법 H: 단계 D, E, LCMS m/z = 658.4 $[M+H]^+$; 화합물 80, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(8-((4'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 프로판-2-아민, 방법 H: 단계 D, E, LCMS m/z = 672.4 $[M+H]^+$; 화합물 81, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(8-((4'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 2-메틸프로판-1-아민, 방법 H: 단계 D, E, LCMS m/z = 686.6 $[M+H]^+$; 화합물 82, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)(8-((4'-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 2,2,2-트리플루오로에탄아민, 방법 H: 단계 D, E, LCMS m/z = 712.4 $[M+H]^+$; 화합물 83, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 크로만-6-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 611.6 $[M+H]^+$; 화합물 84, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 4-메틸-3,4-디히드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-6-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 626.4 $[M+H]^+$; 화합물 85, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 퀴놀린-3-술포닐 클로라이드, 방법 H: (단계 B, E), LCMS m/z = 576.4 $[M+H]^+$; 화합물 87, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 크로만-7-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 611.4 $[M+H]^+$; 화합물 89, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 5-브로모피리딘-3-술포닐 클로라이드, 4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 661.6 $[M+H]^+$; 화합물 90, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 5-브로모피리딘-3-술포닐 클로라이드, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 636.7 $[M+H]^+$; 화합물 91, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, 4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 660.7 $[M+H]^+$; 화합물 92, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 퀴놀린-3-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 588.5

[M+H]⁺; 화합물 93, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 퀴놀린-6-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 606.8 [M+H]⁺; 화합물 94, 사용된 중간체: (R)-2-(클로로메틸)옥시란, 3-((메틸술포닐)메틸)페놀, 방법 C, LCMS m/z = 589.4 [M+H]⁺; 화합물 95, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C21, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 590.4 [M+H]⁺; 화합물 96, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, 피리딘-4-일보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 632.6 [M+H]⁺; 화합물 97, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, 피리딘-3-일보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 632.6 [M+H]⁺; 화합물 98, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 퀴놀린-7-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 606.7 [M+H]⁺; 화합물 99, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 4-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, 피리딘-3-일보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 632.7 [M+H]⁺; 화합물 100, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 632.6 [M+H]⁺; 화합물 101, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 4-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, 피리딘-4-일보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 632.7 [M+H]⁺; 화합물 102, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 4-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, 디이소프로필 피리딘-2-일보로네이트 화합물 및 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘 (1:1), 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 632.6 [M+H]⁺; 화합물 103, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 4-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 660.8 [M+H]⁺; 화합물 104, 사용된 중간체: (R)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C21, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 611.6 [M+H]⁺; 화합물 105, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 이소퀴놀린-5-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 606.8 [M+H]⁺; 화합물 106, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C22, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 634.8 [M+H]⁺; 화합물 107, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C23, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 646.2 [M+H]⁺; 화합물 108, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C24, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 647.6 [M+H]⁺; 화합물 109, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C22, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 634.6 [M+H]⁺; 화합물 110, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C23, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 646.4 [M+H]⁺; 화합물 111, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 576.6 [M+H]⁺; 화합물 112, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C10, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 590.2 [M+H]⁺; 화합물 113, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C3, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 604.6 [M+H]⁺; 화합물 114, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C13, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 616.4 [M+H]⁺; 화합물 115, 사용된

중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C1, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 604.4 $[M+H]^+$; 화합물 116, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C5, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 618.4 $[M+H]^+$; 화합물 117, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C2, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 616.2 $[M+H]^+$; 화합물 118, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 576.4 $[M+H]^+$; 화합물 119, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C3, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 604.4 $[M+H]^+$; 화합물 120, 사용된 중간체: (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (3-메틸피리딘-2-일)보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 646.2 $[M+H]^+$; 화합물 121, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C25, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 620.4 $[M+H]^+$; 화합물 122, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C10, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = $[M+H]^+$; 화합물 124, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C5, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 618.4 $[M+H]^+$; 화합물 125, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 700.6 $[M+H]^+$; 화합물 126, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (3-플루오로피리딘-2-일)보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M, LCMS m/z = 650.6 $[M+H]^+$; 화합물 127, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (5-메틸피리딘-2-일)보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 646.2 $[M+H]^+$; 화합물 128, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (6-메틸피리딘-2-일)보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 646.4 $[M+H]^+$; 화합물 129, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-메틸피리딘-2-일)보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 646.4 $[M+H]^+$; 화합물 131, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C26, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 606.6 $[M+H]^+$; 화합물 132, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C27, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 634.6 $[M+H]^+$; 화합물 133, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C28, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 633.6 $[M+H]^+$; 화합물 134, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (6-플루오로피리딘-2-일)보론산, 방법 A: (단계 A, B, C) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 650.6 $[M+H]^+$; 화합물 135, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C26, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 620.2 $[M+H]^+$; 화합물 136, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 632.8 $[M+H]^+$; 화합물 137, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)아세트아미드, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 619.4 $[M+H]^+$; 화합물 138, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C13, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 616.4 $[M+H]^+$; 화합물 139, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C1, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 604.6 $[M+H]^+$; 화합물 140, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥

사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C2, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 616.4 $[M+H]^+$; 화합물 141, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C26, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 606.6 $[M+H]^+$; 화합물 142, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C28, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 633.6 $[M+H]^+$; 화합물 143, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 602.6 $[M+H]^+$; 화합물 144, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 602.4 $[M+H]^+$; 화합물 145, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C29, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 676.6 $[M+H]^+$; 화합물 146, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C30, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 632.4 $[M+H]^+$; 화합물 147, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 632.4 $[M+H]^+$; 화합물 148, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 642.4 $[M+H]^+$; 화합물 149, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C27, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 634.6 $[M+H]^+$; 화합물 150, 사용된 중간체: (R)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C25, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 641.4 $[M+H]^+$; 화합물 151, 사용된 중간체: (R)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 627.6 $[M+H]^+$; 화합물 152, 사용된 중간체: (R)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 597.4 $[M+H]^+$; 화합물 153, 사용된 중간체: (R)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C3, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 625.4 $[M+H]^+$; 화합물 155, 사용된 중간체: (R)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 653.6 $[M+H]^+$; 화합물 156, 사용된 중간체: (R)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 663.4 $[M+H]^+$; 화합물 157, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 686.4 $[M+H]^+$; 화합물 158, 사용된 중간체: (R)-8-((5-브로모-2-에톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M, LCMS m/z = 730.6 $[M+H]^+$; 화합물 159, 사용된 중간체: (R)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)아세트아미드, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 640.4 $[M+H]^+$; 화합물 161, 사용된 중간체: (S)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, (R)-8-((5-브로모-2-에톡시페닐)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS m/z = 740.4 $[M+H]^+$; 화합물 162, 사용된 중간체: tert-부틸 ((S)-2-히드록시-3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 5-브로모-2-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 704.4 $[M+H]^+$; 화합물 164, 사용된 중간체: tert-부틸 ((S)-2-히드록시-3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술포닐)페녹시)프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계

B, C, D), LCMS $m/z = 686.2$ $[M+H]^+$; 화합물 166, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술폰)페녹시)프로필)((*S*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 5-브로모-2-이소프로폭시벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계 B, C, D), LCMS $m/z = 714.6$ $[M+H]^+$; 화합물 167, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((*S*)-2-히드록시-3-(3-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)술폰)페녹시)프로필)((*S*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계 B, C, D), LCMS $m/z = 700.6$ $[M+H]^+$; 화합물 168, 사용된 중간체: (*S*)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰)에탄올, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 740.4$ $[M+H]^+$; 화합물 169, 사용된 중간체: (*R*)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰)시클로프로필)메탄올, 5-브로모-2-플루오로벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 704.4$ $[M+H]^+$; 화합물 170, 사용된 중간체: (*R*)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, (*S*)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰)시클로프로필)메탄올, 방법 B: (단계 A, B), M: (단계 C, D), E: (단계 A, B), 및 F: 단계 F, LCMS $m/z = 671.6$ $[M+H]^+$; 화합물 171, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-(시클로프로필)술폰)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 5-브로모-2-이소프로폭시벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계 B, C, D), LCMS $m/z = 714.8$ $[M+H]^+$; 화합물 172, 사용된 중간체: (*R*)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (*S*)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰)시클로프로필)메탄올, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 756.6$ $[M+H]^+$; 화합물 173, 사용된 중간체: (*R*)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (*S*)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰)시클로프로필)메탄올, 3-브로모벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(1-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 712.4$ $[M+H]^+$; 화합물 174, 사용된 중간체: (*R*)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (*S*)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰)시클로프로필)메탄올, 3-브로모벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 772.6$ $[M+H]^+$; 화합물 175, 사용된 중간체: (*R*)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (*S*)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰)시클로프로필)메탄올, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(2-아세트아미도에틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 786.8$ $[M+H]^+$; 화합물 176, 사용된 중간체: (*S*)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (*S*)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰)시클로프로필)메탄올, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 772.6$ $[M+H]^+$; 화합물 177, 사용된 중간체: (*S*)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, (*S*)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰)시클로프로필)메탄올, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(2-아세트아미도에틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 786.6$ $[M+H]^+$; 화합물 178, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술폰)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계 B, C, D), LCMS $m/z = 673.4$ $[M+H]^+$; 화합물 179, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((*S*)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술폰)페녹시)-2-히드록시프로필)((*R*)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술폰일 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계 B, C, D), LCMS $m/z = 717.6$ $[M+H]^+$; 화합물 180, 사용된 중간체: (*S*)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모벤젠-1-술폰일 클로라이드, (*S*)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰)시클로프로필)메탄올, (4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS $m/z = 728.6$ $[M+H]^+$; 화합물 181, 사용된 중간체: (*R*)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모벤젠-1-술폰일 클로라이드, (*S*)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술폰)시클로프로필)메탄올, (4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C)

및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS $m/z = 728.6 [M+H]^+$; 화합물 182, 사용된 중간체: (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (4-(아미노메틸)-3-플루오로페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS $m/z = 704.6 [M+H]^+$; 화합물 183, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)아세트아미드, 방법 B: 단계 D, LCMS $m/z = 620.2 [M+H]^+$; 화합물 184, 사용된 중간체: (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS $m/z = 712.6 [M+H]^+$; 화합물 185, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모피리딘-3-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS $m/z = 662.6 [M+H]^+$; 화합물 186, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모피리딘-3-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS $m/z = 660.6 [M+H]^+$; 화합물 187, 사용된 중간체: (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (S)-2-메틸-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)프로판-1-올, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS $m/z = 732.8 [M+H]^+$; 화합물 188, 사용된 중간체: (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS $m/z = 756.6 [M+H]^+$; 화합물 190, 사용된 중간체: (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (4-(2-아세트아미도에틸)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS $m/z = 742.6 [M+H]^+$; 화합물 191, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (4-(2-아세트아미도에틸)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS $m/z = 742.4 [M+H]^+$; 화합물 192, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-2-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS $m/z = 673.2 [M+H]^+$; 화합물 193, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS $m/z = 691.4 [M+H]^+$; 화합물 194, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 4-브로모-3-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS $m/z = 675.4 [M+H]^+$; 화합물 195, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 피리딘-3-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS $m/z = 582.6 [M+H]^+$; 화합물 196, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 4-브로모-3-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS $m/z = 675.4 [M+H]^+$; 화합물 197, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-2-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 700.6 [M+H]^+$; 화합물 198, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-2-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 726.4 [M+H]^+$; 화합물 200, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-2-메

틸벤젠-1-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 675.2 $[M+H]^+$; 화합물 201, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 691.4 $[M+H]^+$; 화합물 202, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 피리딘-3-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 582.4 $[M+H]^+$; 화합물 203, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-2-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 700.4 $[M+H]^+$; 화합물 204, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-2-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 726.6 $[M+H]^+$; 화합물 205, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)아세트아미드, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 E: (단계 A, B) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 717.4 $[M+H]^+$; 화합물 206, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)아세트아미드, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-2-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 E: (단계 A, B) 및 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 703.2 $[M+H]^+$; 화합물 207, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 716.6 $[M+H]^+$; 화합물 208, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 716.8 $[M+H]^+$; 화합물 210, 사용된 중간체: (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (S)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, (4-(아미노메틸)-3-플루오로페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS m/z = 710.4 $[M+H]^+$; 화합물 211, 사용된 중간체: (S)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (4-(아미노메틸)-3-플루오로페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS m/z = 700.6 $[M+H]^+$; 화합물 212, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (4-(아미노메틸)-3-플루오로페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS m/z = 700.4 $[M+H]^+$; 화합물 213, 사용된 중간체: (R)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (S)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, (4-(아미노메틸)-3-플루오로페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS m/z = 710.4 $[M+H]^+$; 화합물 214, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)에틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 744.8 $[M+H]^+$; 화합물 215, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)에틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 730.6 $[M+H]^+$; 화합물 216, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 704.6 $[M+H]^+$; 화합물 217, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-플루오로벤

젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 730.6 $[M+H]^+$; 화합물 218, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 704.4 $[M+H]^+$; 화합물 219, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 730.6 $[M+H]^+$; 화합물 220, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(아미노메틸)-3-플루오로페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS m/z = 748.6 $[M+H]^+$; 화합물 221, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-6-클로로피리딘-3-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 696.4 $[M+H]^+$; 화합물 223, 사용된 중간체: (S)-2-메틸-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)프로판-1-올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS m/z = 718.6 $[M+H]^+$; 화합물 224, 사용된 중간체: (S)-2-메틸-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)프로판-1-올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS m/z = 744.8 $[M+H]^+$; 화합물 225, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 742.8 $[M+H]^+$; 화합물 226, 사용된 중간체: C10(S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 688.6 $[M+H]^+$; 화합물 227, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 686.6 $[M+H]^+$; 화합물 228, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3-브로모-2-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 686.4 $[M+H]^+$; 화합물 229, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((S)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3-브로모-5-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 686.6 $[M+H]^+$; 화합물 230, 사용된 중간체: C26, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 704.4 $[M+H]^+$; 화합물 231, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(메틸술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 674.4 $[M+H]^+$; 화합물 232, 사용된 중간체: C3, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 M: (단계 B, C, D), LCMS m/z = 702.4 $[M+H]^+$; 화합물 233, 사용된 중간체: C33, (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 608.6 $[M+H]^+$; 화합물 234, 사용된 중간체: C33, (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, 방법 B: 단계 D, LCMS m/z = 608.6 $[M+H]^+$; 화합물 235, 사용된 중간체: C33(R)-8-((1-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, 방법 B: 단계 D, LCMS

$m/z = 629.4 [M+H]^+$; 화합물 236, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 4-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS $m/z = 662.6 [M+H]^+$; 화합물 237, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 730.6 [M+H]^+$; 화합물 238, 사용된 중간체: (S)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)메탄올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS $m/z = 726.4 [M+H]^+$; 화합물 239, 사용된 중간체: (S)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)메탄올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 B: (단계 A, B, C) 및 F: (단계 A, B, E, F), LCMS $m/z = 752.2 [M+H]^+$; 화합물 240, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 2-메틸프로판-2-아민, 방법 B 및 L, LCMS $m/z = 742.8 [M+H]^+$; 화합물 241, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 2-메틸부탄-2-아민, 방법 B 및 L, LCMS $m/z = 756.6 [M+H]^+$; 화합물 242, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 2,2,2-트리플루오로에탄아민, 방법 B 및 L, LCMS $m/z = 768.6 [M+H]^+$; 화합물 243, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 아제티딘, 방법 B 및 L, LCMS $m/z = 726.2 [M+H]^+$; 화합물 244, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 프로판-1-아민, 방법 B 및 L, LCMS $m/z = 728.6 [M+H]^+$; 화합물 245, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 부탄-1-아민, 방법 B 및 L, LCMS $m/z = 742.8 [M+H]^+$; 화합물 246, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 모르폴린, 방법 B 및 L, LCMS $m/z = 756.6 [M+H]^+$; 화합물 247, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 2-메톡시에탄아민, 방법 B 및 L, LCMS $m/z = 744.6 [M+H]^+$; 화합물 248, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-3-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C34, 방법 B: 단계 D, LCMS $m/z = 624.4 [M+H]^+$; 화합물 249, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술포닐)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C34, 방법 B: 단계 D, LCMS $m/z = 624.4 [M+H]^+$; 화합물 250, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C36, 방법 E, LCMS $m/z = 667.2 [M+H]^+$; 화합물 251, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로판-2-일)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 758.4 [M+H]^+$; 화합물 252, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS $m/z = 726.4 [M+H]^+$; 화합물 253, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드,

(4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 712.6 $[M+H]^+$; 화합물 254, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 726.4 $[M+H]^+$; 화합물 255, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 712.6 $[M+H]^+$; 화합물 256, 사용된 중간체: C10, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 714.6 $[M+H]^+$; 화합물 257, 사용된 중간체: C10, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 5-브로모-2-에톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 714.6 $[M+H]^+$; 화합물 258, 사용된 중간체: C10, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 700.4 $[M+H]^+$; 화합물 259, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, C37, 방법 E, LCMS m/z = 637.6 $[M+H]^+$; 화합물 260, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C36, 방법 E, LCMS m/z = 667.4 $[M+H]^+$; 화합물 261, 사용된 중간체: C10, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-브로모-4-메톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-(1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로필)페닐)보론산, 방법 F, LCMS m/z = 700.6 $[M+H]^+$; 화합물 262, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 2-메틸프로판-2-아민, 방법 B 및 L, LCMS m/z = 742.8 $[M+H]^+$; 화합물 263, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 2-메틸부탄-2-아민, 방법 B 및 L, LCMS m/z = 756.6 $[M+H]^+$; 화합물 264, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 2,2,2-트리플루오로에탄아민, 방법 B 및 L, LCMS m/z = 768.6 $[M+H]^+$; 화합물 265, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 아제티딘, 방법 B 및 L, LCMS m/z = 726.4 $[M+H]^+$; 화합물 266, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 모르폴린, 방법 B 및 L, LCMS m/z = 756.6 $[M+H]^+$; 화합물 267, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 2-메톡시에탄아민, 방법 B 및 L, LCMS m/z = 744.8 $[M+H]^+$; 화합물 268, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 에탄아민, 방법 B 및 L, LCMS m/z = 714.6 $[M+H]^+$; 화합물 269, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 시클로부탄아민, 방법 B 및 L, LCMS m/z = 740.6 $[M+H]^+$; 화합물 270, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, *tert*-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트, 방법 B 및 L, LCMS m/z = 729.6 $[M+H]^+$; 화합물 271, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠

-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, *tert*-부틸 (3-아미노프로필)카르바메이트, 방법 B 및 L, LCMS $m/z = 743.8 [M+H]^+$; 화합물 272, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-*tert*-부틸 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일카르바메이트, 3-브로모벤젠-1-술포닐 클로라이드, (4-포르밀페닐)보론산, 2-메틸프로판-1-아민, 방법 B 및 L, LCMS $m/z = 742.6 [M+H]^+$; 화합물 273, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, C38, 방법 E, LCMS $m/z = 651.6 [M+H]^+$; 화합물 274, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, C48, 방법 E, LCMS $m/z = 637.6 [M+H]^+$; 화합물 275, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, C36, 방법 E, LCMS $m/z = 637.6 [M+H]^+$; 화합물 276, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, C36, 방법 E2, LCMS $m/z = 654.6 [M+H]^+$; 화합물 277, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C48, 방법 E, LCMS $m/z = 637.6 [M+H]^+$; 화합물 278, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-((2-아미노-2-옥소에틸)술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, C48, 방법 E2, LCMS $m/z = 654.6 [M+H]^+$; 화합물 280, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 5-옥소-6,7-디히드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-3-술포닐 클로라이드, 방법 N, LCMS $m/z = 607.6 [M+H]^+$; 화합물 281, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-술포닐 클로라이드, 방법 N, LCMS $m/z = 608.4 [M+H]^+$; 화합물 282, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-술포닐 클로라이드, 방법 N, LCMS $m/z = 606.6 [M+H]^+$; 화합물 283, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C48, 방법 E, LCMS $m/z = 667.2 [M+H]^+$; 화합물 284, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C43, 방법 E, LCMS $m/z = 638.6 [M+H]^+$; 화합물 285, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C44, 방법 E, LCMS $m/z = 640.2 [M+H]^+$; 화합물 286, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C45, 방법 E, LCMS $m/z = 653.4 [M+H]^+$; 화합물 287, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS $m/z = 636.6 [M+H]^+$; 화합물 288, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C46, 방법 E, LCMS $m/z = 681.4 [M+H]^+$; 화합물 289, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 2,3-디히드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-7-술포닐 클로라이드, 방법 N, LCMS $m/z = 610.6 [M+H]^+$; 화합물 290, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-술포닐 클로라이드, 방법 N, LCMS $m/z = 623.6 [M+H]^+$; 화합물 291, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-6-술포닐 클로라이드, 방법 N, LCMS $m/z = 608.8 [M+H]^+$; 화합물 292, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-술포닐 클로라이드, 방

법 E, LCMS m/z = 676.4 $[M+H]^+$; 화합물 293, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 676.4 $[M+H]^+$; 화합물 294, 사용된 중간체: (S)-2-메틸-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)프로판-1-올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 678.4 $[M+H]^+$; 화합물 295, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C63, 방법 E, LCMS m/z = 662.6 $[M+H]^+$; 화합물 296, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (S)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C63, 방법 E, LCMS m/z = 662.6 $[M+H]^+$; 화합물 298, 사용된 중간체: (S)-2,2-디플루오로-2-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)에탄올, (R)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-술포닐 클로라이드, 방법 B, LCMS m/z = 686.4 $[M+H]^+$; 화합물 299, 사용된 중간체: C33, (R)-벤질 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-술포닐 클로라이드, 방법 B, LCMS m/z = 652.6 $[M+H]^+$; 화합물 300, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 631.6 $[M+H]^+$; 화합물 301, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C56, 방법 E, LCMS m/z = 675.4 $[M+H]^+$; 화합물 302, 사용된 중간체: (S)-(1-((3-(옥시란-2-일메톡시)페닐)술포닐)시클로프로필)메탄올, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C57, 방법 E, LCMS m/z = 621.6 $[M+H]^+$; 화합물 303, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C47, 방법 E, LCMS m/z = 609.6 $[M+H]^+$; 화합물 304, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 1-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1*H*-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-7-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 667.4 $[M+H]^+$; 화합물 305, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C42, 방법 E, LCMS m/z = 637.6 $[M+H]^+$; 화합물 306, 사용된 중간체: C26, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 1-에틸-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 650.6 $[M+H]^+$; 화합물 307, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C49, 방법 E, LCMS m/z = 591.4 $[M+H]^+$; 화합물 308, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 1*H*-인돌-3-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 590.6 $[M+H]^+$; 화합물 309, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C31, 방법 E, LCMS m/z = 591.4 $[M+H]^+$; 화합물 311, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-2-히드록시-3-(3-(메틸술포닐)페녹시)프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 1*H*-인돌-3-술포닐 클로라이드, 방법 A: 단계 F, G, LCMS m/z = 564.4 $[M+H]^+$; 화합물 312, 사용된 중간체: C26, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 1*H*-인돌-3-술포닐 클로라이드, 방법 E, LCMS m/z = 594.6 $[M+H]^+$; 화합물 313, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술포닐)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C50, 방법 E, LCMS m/z = 607.6 $[M+H]^+$; 화합물 314, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, C61, 브로모에탄, 방법 G, LCMS m/z = 664.6 $[M+H]^+$; 화합물 315, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, C53, 요오도에탄, 방법 G, LCMS m/z = 660.6 $[M+H]^+$; 화합물 316, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술포닐)페녹시)-

2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-술폰
 닐 클로라이드요오도에탄, 방법 G, LCMS $m/z = 664.6 [M+H]^+$; 화합물 317, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로프로필술폰)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트,
 C60, 요오도에탄, 방법 G, LCMS $m/z = 660.6 [M+H]^+$; 화합물 318, 사용된 중간체: *tert*-부틸 ((S)-3-(3-(시클로
 로프로필술폰)페녹시)-2-히드록시프로필)((R)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일)카르바메이트, 4-히드록시-
 7-메틸퀴놀린-3-술폰 클로라이드, 요오도에탄, 방법 G, LCMS $m/z = 660.6 [M+H]^+$; 화합물 319, 사용된
 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술폰)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸
 -8-카르복실레이트, C51, 방법 E, LCMS $m/z = 592.4 [M+H]^+$; 화합물 323, 사용된 중간체: C3, C52, (R)-벤질
 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 방법 E3, LCMS $m/z = 638.6 [M+H]^+$; 화합물 324, 사
 용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술폰)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로
 [4.5]데칸-8-카르복실레이트, C60, 방법 E3, LCMS $m/z = 632.6 [M+H]^+$; 화합물 325, 사용된 중간체: (S)-2-
 ((3-(시클로프로필술폰)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레
 이트, C61, 방법 E3, LCMS $m/z = 636.6 [M+H]^+$; 화합물 328, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술폰)페
 녹시)메틸)옥시란, (R)-벤질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, C52, 방법 E3, LCMS
 $m/z = 636.6 [M+H]^+$; 화합물 330, 사용된 중간체: (S)-2-((3-(시클로프로필술폰)페녹시)메틸)옥시란, (R)-벤
 질 3-아미노-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트, 4-히드록시-7-메틸퀴놀린-3-술폰 클로라이드,
 방법 E3, LCMS $m/z = 632.6 [M+H]^+$; 화합물 335, 사용된 중간체: 나프탈렌-2-술폰 클로라이드, 3-((메틸술폰
 닐)메틸)페놀, 방법 C, LCMS $m/z = 589.2 [M+H]^+$; 및 화합물 336, 사용된 중간체: (R)-8-(퀴놀린-6-일술폰)-
 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-3-아민, C21, 방법 B: 단계 D, LCMS $m/z = 590.4 [M+H]^+$.

[1148] 다음 NMR 데이터는 상기로부터 선택된 화합물에 대한 것이다:

[1149] 화합물 2, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.47-1.81 (m, 5H), 1.84-2.01 (m, 1H), 2.42-
 2.48 (m, 1H), 2.57-2.76 (m, 3H), 2.92-3.01 (m, 1H), 3.27-3.39 (m, 3H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.51-3.59
 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 4.32-4.54 (m, 1H), 7.66-7.80 (m, 3H), 8.08 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, J
 $= 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H).

[1150] 화합물 6, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.98 (t, $J = 7.33\text{ Hz}$, 3H), 1.59-1.72 (m, 3H), 1.76-1.95 (m,
 4H), 2.28 (dd, $J = 12.63, 7.33\text{ Hz}$, 1H), 2.71-2.89 (m, 2H), 3.06-3.19 (m, 3H), 3.26 (t, $J = 9.98\text{ Hz}$,
 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.03-4.12 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 4.80\text{ Hz}$,
 1H), 7.29 (d, $J = 7.83\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.62-7.74 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 8.59\text{ Hz}$,
 1H), 8.01 (d, $J = 7.83\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 6.57\text{ Hz}$, 2H), 8.37 (s, 1H).

[1151] 화합물 7, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.09-0.17 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.86-0.99 (m, 1H), 1.60-
 1.71 (m, 1H), 1.75-1.94 (m, 4H), 2.28 (dd, $J = 13.77, 7.96\text{ Hz}$, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.06-3.18 (m,
 3H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.49 (t, $J = 11.49\text{ Hz}$, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.08 (d, $J =$
 4.29 Hz , 2H), 4.22 (dd, $J = 8.46, 3.41\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J = 3.16\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51-7.57 (m,
 2H), 7.61-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.59, 1.77\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 7.83\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 7.33$
 Hz , 2H), 8.38 (s, 1H).

[1152] 화합물 8, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.23 (d, $J = 6.57\text{ Hz}$, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H),
 2.28 (dd, $J = 12.76, 7.71\text{ Hz}$, 1H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.05-3.18 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.34 (m,
 1H), 3.48 (t, $J = 12.38\text{ Hz}$, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (d, $J = 4.80\text{ Hz}$, 2H), 4.23
 (dd, $J = 8.97, 3.66\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 7.58\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.56 (t, $J =$
 7.96 Hz , 1H), 7.61-7.73 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 8.59\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 8.08\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J =$
 8.34 Hz , 2H), 8.37 (s, 1H).

- [1153] 화합물 9, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.67 (td, $J = 10.74, 4.17$ Hz, 1H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.28 (ddd, $J = 13.58, 8.15, 2.53$ Hz, 1H), 2.49-2.64 (m, 2H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.12 (dt, $J = 12.82, 9.51$ Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.10 (d, $J = 4.80$ Hz, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.33 (ddd, $J = 7.39, 2.34, 2.15$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).
- [1154] 화합물 11, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.86 (dd, $J = 6.57, 1.01$ Hz, 6H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.28 (ddd, $J = 13.64, 8.08, 2.53$ Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.25 (dt, $J = 12.82, 2.81$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J = 12.76$ Hz, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, $J = 8.08, 2.53, 1.26$ Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.54 (ddd, $J = 15.28, 7.83, 7.71$ Hz, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).
- [1155] 화합물 12, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59-1.70 (m, 1H), 1.71-1.93 (m, 4H), 2.14-2.32 (m, 1H), 2.32-2.53 (m, 1H), 2.73-2.88 (m, 2H), 2.88-3.03 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.87-4.04 (m, 2H), 7.14-7.57 (m, 4H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.72, 1.89$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).
- [1156] 화합물 13, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.74 (m, 1H), 1.74-1.95 (m, 8H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.29 (dd, $J = 13.64, 8.08$ Hz, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 12.88, 3.03$ Hz, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 4.93, 2.40$ Hz, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, $J = 8.08, 2.53, 1.01$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 2.52$ Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.54 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.68 (qd, $J = 7.96, 7.71$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H).
- [1157] 화합물 14, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, $J = 10.99, 4.17$ Hz, 1H), 1.76-1.95 (m, 6H), 2.23-2.38 (m, 3H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 12.88$ Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.32 (ddd, $J = 8.08, 2.53, 1.26$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J = 15.66, 7.83$ Hz, 2H), 7.68 (qd, $J = 8.25, 8.08$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.72, 1.89$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).
- [1158] 화합물 16, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.08 (q, $J = 12.29$ Hz, 2H), 1.14-1.31 (m, 3H), 1.57-1.72 (m, 4H), 1.75-1.93 (m, 7H), 2.29 (ddd, $J = 13.77, 7.96, 2.02$ Hz, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.09 (dd, $J = 5.94, 1.89$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 9.22$ Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.42-3.57 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, $J = 7.89, 2.59, 1.39$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.55 (t, $J = 7.56$ Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.72, 1.89$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).
- [1159] 화합물 17, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.16 (dddd, $J = 11.81, 7.83, 7.64, 3.79$ Hz, 1H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.77-1.95 (m, 5H), 2.28 (ddd, $J = 13.64, 8.21, 2.40$ Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.12 (dt, $J = 12.82, 9.51$ Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 12.63$ Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.32 (dt, $J = 7.33, 2.27$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.68 (qd, $J = 8.25, 8.08$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H).
- [1160] 화합물 18, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, $J = 10.99, 4.17$ Hz, 1H), 1.76-2.08 (m, 6H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.29 (ddd, $J = 13.77, 8.08, 2.15$ Hz, 1H), 2.40-2.53 (m, 2H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.06-

3.17 (m, 1H), 3.26 (ddd, $J = 12.82, 9.66, 3.03$ Hz, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 3H), 4.03-4.11 (m, 2H), 4.17-4.27 (m, 1H), 7.28 (dd, $J = 6.57, 1.77$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 2.77$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 7.71, 1.26, 1.14$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.72, 1.89$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

[1161] 화합물 19, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.56-1.76 (m, 5H), 1.76-1.92 (m, 6H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.28 (ddd, $J = 13.58, 8.15, 2.27$ Hz, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 2H), 3.67 (dq, $J = 8.65, 7.14$ Hz, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.22 (sxt, $J = 3.79$ Hz, 1H) 7.29 (ddd, $J = 8.02, 2.59, 1.01$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 2.53$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 16.42, 8.08, 7.83$ Hz, 2H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

[1162] 화합물 20, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.66 (dd, $J = 10.86, 4.29$ Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.28 (ddd, $J = 13.83, 8.15, 1.77$ Hz, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 1H), 3.22 (ddd, $J = 12.69, 9.54, 3.03$ Hz, 1H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.82 (td, $J = 8.97, 3.03$ Hz, 1H), 3.90-4.02 (m, 4H), 4.17 (td, $J = 9.09, 5.56$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 1.26$ Hz, 2H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 7.45$ Hz, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.72, 1.89$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

[1163] 화합물 21, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, $J = 10.74, 3.92$ Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.84 (dd, $J = 8.21, 6.19$ Hz, 1H) 3.93-4.03 (m, 2H), 4.09 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 8.72, 3.92$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 7.58$ Hz, 4H), 4.53 (q, $J = 7.24$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.07$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (dt, $J = 15.16, 7.58$ Hz, 2H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

[1164] 화합물 22, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, $J = 11.12, 4.29$ Hz, 1H), 1.76-1.93 (m, 4H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.73-2.87 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 3H), 3.46-3.53 (m, 3H), 3.58 (td, $J = 6.76, 1.64$ Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.10 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.09$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H).

[1165] 화합물 23, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.67 (td, $J = 10.74, 4.17$ Hz, 1H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.28 (dd, $J = 13.89, 8.34$ Hz, 1H), 2.72-2.89 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 4H), 3.28 (dd, $J = 12.76, 3.16$ Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 4.93, 1.64$ Hz, 2H), 4.23 (dddd, $J = 9.60, 4.99, 4.86, 3.03$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 6.57, 2.78$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.59, 2.02$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 9.09$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H).

[1166] 화합물 24, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, $J = 10.86, 4.29$ Hz, 1H), 1.76-1.95 (m, 4H), 2.28 (ddd, $J = 13.71, 8.15, 2.40$ Hz, 1H), 2.74-2.90 (m, 2H), 3.12 (dt, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.26 (ddd, $J = 12.88, 9.98, 3.16$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J = 12.51$ Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4.66-4.75 (m, 1H), 4.76-4.89 (m, 4H), 7.32 (ddd, $J = 8.08, 2.65, 1.14$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.51 (dt, $J = 8, 1.26$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 2.83$ Hz, 1H), 7.68 (qd, $J = 8.25, 8.08$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H).

[1167] 화합물 25, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.97 (t, $J = 7.45$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.82$ Hz, 3H), 1.35-

1.48 (m, 1H), 1.67 (td, $J = 10.86, 3.79$ Hz, 1H), 1.76-1.98 (m, 5H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.72-2.89 (m, 2H), 3.12 (ddd, $J = 12.51, 9.60, 9.47$ Hz, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.49 (t, $J = 12.76$ Hz, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (d, $J = 4.29$ Hz, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.21, 1.64$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.59, 1.52$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H).

[1168] 화합물 26, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.20 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H), 1.68 (dt, $J = 10.99, 4.42$ Hz, 1H), 1.75-1.97 (m, 4H), 2.28 (dd, $J = 13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.20 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 5.05, 1.52$ Hz, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.30 (ddd, $J = 8.08, 2.53, 1.01$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = J=2.27$ Hz, 1H), 7.50 (dt, $J = 8.21, 1.39$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

[1169] 화합물 27, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.20 (t, $J = 7.45$ Hz, 3H), 1.68 (td, $J = 10.99, 4.17$ Hz, 1H), 1.75-1.97 (m, 4H), 2.29 (dd, $J = 13.64, 8.08$ Hz, 1H), 2.81 (dq, $J = 14.43, 11.27$ Hz, 2H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 3H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.56-3.77 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 5.18, 1.64$ Hz, 2H), 4.17-4.26 (m, 1H), 7.30 (ddd, $J = 8.08, 2.65, 1.14$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 2.53$ Hz, 1H), 7.50 (dt, $J = 8.08, 1.39$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.72, 1.89$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.38 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

[1170] 화합물 29, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60-1.69 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 8H), 2.31 (ddd, $J = 13.71, 8.27, 2.27$ Hz, 1H), 2.63-2.77 (m, 2H), 2.85 (bs, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.88 (td, $J = 8.72, 3.03$ Hz, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.25 (td, $J = 9.22, 3.41$ Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 1.77$ Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H).

[1171] 화합물 30, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59-1.71 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 4H), 2.33 (ddd, $J = 7.83, 6.06, 2.27$ Hz, 1H), 3.01-3.20 (m, 6H), 3.28 (dd, $J = 9.22, 3.16$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 13.52$ Hz, 2H), 3.89 (td, $J = 8.08, 6.06$ Hz, 1H), 3.96-4.15 (m, 4H), 4.25 (dt, $J = 9.09, 3.79$ Hz, 1H), 7.30 (td, $J = 4.67, 2.53$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H).

[1172] 화합물 31, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, $J = 12.63, 4.80$ Hz, 1H), 1.79-1.98 (m, 5H), 2.26-2.37 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 4H), 3.27 (bs, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.89 (td, $J = 8.65, 2.40$ Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.25 (bs, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.77 (t, $J = 1.77$ Hz, 1H).

[1173] 화합물 32, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.65 (td, $J = 10.74, 3.92$ Hz, 1H), 1.76-1.90 (m, 4H), 2.30 (ddd, $J = 13.52, 8.21, 2.27$ Hz, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.90 (td, $J = 9.22, 3.79$ Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.26 (dt, $J = 9.35, 3.28$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 4.55$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 1.26$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H).

[1174] 화합물 33, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60-1.71 (m, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.29 (dd, $J = 13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 9.85$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 12.76, 3.16$ Hz, 1H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.18-4.26 (m,

1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.72, 1.89$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

[1175] 화합물 34, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.71 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.29 (dd, $J = 13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.81 (qt, $J = 12.25, 3.03$ Hz, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.40 (t, $J = 6.32$ Hz, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.85 (t, $J = 6.19$ Hz, 3H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.09 (dd, $J = 4.93, 2.40$ Hz, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.29 (ddd, $J = 6.25, 2.97, 2.65$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 1.26$ Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.62-7.74 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

[1176] 화합물 36, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.50 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H), 1.68 (dd, $J = 11.24, 4.17$ Hz, 1H), 1.77-1.95 (m, 4H), 2.31 (ddd, $J = 7.96, 6.32, 5.94$ Hz, 1H), 2.69-2.86 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 4H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.87 (td, $J = 8.46, 5.94$ Hz, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 4.93, 2.40$ Hz, 2H), 4.24 (q, $J = 7.33$ Hz, 3H), 7.30 (td, $J = 4.61, 2.65$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.83-7.94 (m, 3H), 8.14 (s, 1H).

[1177] 화합물 37, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, $J = 10.99, 4.17$ Hz, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.31 (ddd, $J = 13.77, 8.21, 1.77$ Hz, 1H), 2.70-2.87 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 4H), 3.27 (ddd, $J = 9.98, 3.03, 2.91$ Hz, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.87 (td, $J = 8.46, 5.94$ Hz, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 5.05, 2.27$ Hz, 2H), 4.20-4.29 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 5.31$ Hz, 2H), 7.86-7.94 (m, 2H), 8.07 (s, 2H).

[1178] 화합물 38, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.94 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H), 1.68 (td, $J = 10.99, 4.17$ Hz, 1H), 1.78-1.97 (m, 6H), 2.31 (ddd, $J = 13.77, 8.21, 1.77$ Hz, 1H), 2.70-2.86 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.87 (td, $J = 8.46, 5.94$ Hz, 1H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 6.95$ Hz, 2H), 4.24 (dt, $J = 9.09, 3.54$ Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.31$ Hz, 2H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 3H), 8.14 (s, 1H).

[1179] 화합물 39, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.11-1.18 (m, 2H), 1.68 (td, $J = 10.99, 4.42$ Hz, 1H), 1.77-1.96 (m, 4H), 2.31 (dd, $J = 13.52, 7.96$ Hz, 1H), 2.69-2.86 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.39-3.52 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 4.80, 2.53$ Hz, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.54 (bs, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.84-7.94 (m, 3H), 8.18 (s, 1H).

[1180] 화합물 40, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, $J = 10.86, 4.04$ Hz, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.31 (ddd, $J = 13.77, 8.21, 1.77$ Hz, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.09-3.18 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.46 (t, $J = 12.76$ Hz, 2H), 3.87 (td, $J = 8.72, 3.03$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.24 (dt, $J = 9.09, 3.54$ Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.31$ Hz, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 3H), 8.09 (s, 1H).

[1181] 화합물 41, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.69 (td, $J = 11.12, 4.04$ Hz, 1H), 1.77-1.97 (m, 4H), 2.32 (ddd, $J = 13.71, 8.27, 2.27$ Hz, 1H), 2.78 (qd, $J = 11.94, 2.91$ Hz, 2H), 3.09-3.19 (m, 4H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.88 (td, $J = 8.59, 5.81$ Hz, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 4.93, 2.40$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.49 (t, $J = 1.26$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.69-7.82 (m, 4H), 7.93-8.01 (m, 2H).

[1182] 화합물 42, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.69 (td, $J = 11.24, 4.42$ Hz, 1H), 1.79-1.98 (m, 4H), 2.32 (ddd, $J = 13.77, 8.21, 1.77$ Hz, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.09-3.19 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.87 (td, $J = 8.46, 5.94$ Hz, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 4.93, 2.40$ Hz, 2H), 4.19-4.28 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 7.75 (t, J

= 7.96 Hz, 1H), 7.81-7.89 (m, 3H), 7.98-8.06 (m, 4H).

- [1183] 화합물 44, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.63-1.74 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 4H), 2.33 (ddd, $J = 7.26$, 5.46, 1.77 Hz, 5H), 2.70-2.85 (m, 4H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.19-4.28 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.49 (t, $J = 1.01$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.31$ Hz, 2H), 7.86 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.99 (dt, $J = 8.08$, 1.26, 1.01 Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.81$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.22 (t, $J = 1.64$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 6.06$ Hz, 1H).
- [1184] 화합물 45, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62-1.73 (m, 1H), 1.78-1.97 (m, 4H), 2.31 (ddd, $J = 13.77$, 8.21, 2.02 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.76 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.87 (dt, $J = 7.83$, 1.39 Hz, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 8.27 (dt, $J = 7.83$, 1.39 Hz, 1H), 8.39 (t, $J = 1.64$ Hz, 1H), 8.70 (dt, $J = 4.86$, 1.36 Hz, 1H).
- [1185] 화합물 46, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.72 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.33 (ddd, $J = 13.89$, 8.34, 2.02 Hz, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 4H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.84-3.94 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, $J = 4.93$, 2.40 Hz, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 1.26$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 7.68 (dd, $J = 8.08$, 4.80 Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.21$, 1.89 Hz, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H).
- [1186] 화합물 47, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59-1.70 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 4H), 2.30 (ddd, $J = 13.77$, 8.21, 2.27 Hz, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 9.47$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 9.47$, 3.16 Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 12.63$ Hz, 2H), 3.88 (td, $J = 8.72$, 5.94 Hz, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 4.93$, 1.89 Hz, 2H), 4.25 (dt, $J = 9.09$, 3.54 Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 1.26$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H).
- [1187] 화합물 48, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.70 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 4H), 2.31 (ddd, $J = 13.83$, 8.27, 2.15 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.67-2.79 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 9.47$ Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.42 (t, $J = 12.76$ Hz, 2H), 3.88 (td, $J = 8.59$, 6.06 Hz, 1H), 3.94-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, $J = 4.93$, 2.15 Hz, 2H), 4.25 (dt, $J = 9.22$, 3.41 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.53-7.63 (m, 4H).
- [1188] 화합물 49, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59-1.71 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.31 (ddd, $J = 13.83$, 8.27, 2.15 Hz, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 9.47$ Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 13.01$ Hz, 2H), 3.84-3.93 (m, 4H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, $J = 4.93$, 2.15 Hz, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 4H), 7.49-7.60 (m, 4H).
- [1189] 화합물 50, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62-1.71 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.32 (ddd, $J = 13.83$, 8.27, 1.89 Hz, 1H), 2.67-2.82 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 9.22$ Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, $J = 4.93$, 2.40 Hz, 2H), 4.25 (dt, $J = 8.84$, 3.54 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 1.77$ Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.85 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H).
- [1190] 화합물 51, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.65-1.76 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.34 (ddd, $J = 13.64$, 8.21, 2.15 Hz, 1H), 2.81-2.97 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 9.60$ Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.47 (t, $J = 12.63$ Hz, 2H), 3.91 (td, $J = 9.16$, 3.92 Hz, 1H), 3.98-4.14 (m, 4H), 4.25 (dt, $J = 9.22$, 3.41 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 5H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H).

- [1191] 화합물 52, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62-1.72 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.31-2.41 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.87-3.03 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.18 (ddd, $J = 12.38, 9.35, 9.09$ Hz, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.00-4.17 (m, 4H), 4.23-4.32 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.51 (t, $J = 1.26$ Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H).
- [1192] 화합물 53, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.71 (m, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.32 (ddd, $J = 13.83, 8.27, 2.15$ Hz, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 9.60$ Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.41 (t, $J = 12.76$ Hz, 2H), 3.89 (td, $J = 8.34, 5.81$ Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, $J = 4.93, 2.40$ Hz, 2H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 7.13 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.46, 2.15$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 1.26$ Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H).
- [1193] 화합물 54, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.71 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 4H), 2.32 (ddd, $J = 13.77, 8.34, 2.15$ Hz, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 9.35$ Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.89 (td, $J = 8.46, 5.94$ Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, $J = 4.93, 2.15$ Hz, 2H), 4.25 (dt, $J = 9.09, 3.28$ Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 7.59-7.69 (m, 2H).
- [1194] 화합물 55, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60-1.72 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.32 (ddd, $J = 13.77, 8.34, 2.15$ Hz, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 9.47$ Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.89 (td, $J = 8.46, 5.94$ Hz, 1H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, $J = 5.05, 2.27$ Hz, 2H), 4.26 (dt, $J = 9.09, 3.54$ Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 1.26$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 7.81 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H), 8.05 (dddd, $J = 11.05, 7.96, 1.33, 1.14$ Hz, 2H), 8.15 (t, $J = 1.52$ Hz, 1H).
- [1195] 화합물 63, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.71 (td, $J = 11.24, 4.17$ Hz, 1H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.34 (ddd, $J = 13.39, 7.96, 1.64$ Hz, 1H), 2.70-2.89 (m, 2H), 3.07-3.20 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, $J = 4.93, 1.89$ Hz, 2H), 4.26 (bs, 1H), 7.23-7.37 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.87 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.18-8.28 (m, 2H), 8.92 (bs, 1H), 8.98 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 9.29 (bs, 1H).
- [1196] 화합물 106, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.30 (s, 6H), 1.56 (dd, $J = 13.01, 5.18$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 7.58, 4.04$ Hz, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.00 (dd, $J = 13.14, 7.33$ Hz, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 3H), 3.40 (dd, $J = 7.07, 5.56$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.22, 4.93$ Hz, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.82 (dd, $J = 9.22, 5.68$ Hz, 1H), 3.97-4.04 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.90 (ddd, $J = 8.53, 7.01, 1.39$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).
- [1197] 화합물 107, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.56 (dd, $J = 13.01, 5.18$ Hz, 1H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 6H), 2.64-2.76 (m, 3H), 2.76-2.87 (m, 3H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.09, 4.80$ Hz, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 3H), 3.96-4.04 (m, 3H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.90 (ddd, $J = 8.53, 7.01, 1.39$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).
- [1198] 화합물 108, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.29 (s, 6H), 1.31-1.37 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 2H), 1.90 (dd, $J = 12.88, 7.58$ Hz, 1H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.99 (bs, 4H), 4.55 (s, 1H), 7.25 (ddd, $J = 8.08, 2.53, 1.26$ Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.74-7.82 (m, 1H), 7.98 (ddd, $J = 8.53, 7.01, 1.39$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.60$ Hz, 2H), 8.82 (d, J

= 2.27 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 2.27 Hz, 1H).

- [1199] 화합물 109, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.28 (s, 6H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 4H), 2.30 (dd, J = 13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.46-3.58 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.34, 4.29 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.84, 2.02 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 9.07 (bs, 1H).
- [1200] 화합물 110, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.71 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 4H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.30 (dd, J = 13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.60-2.74 (m, 2H), 2.76-2.91 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 12.76, 9.73 Hz, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.46-3.60 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.03-4.11 (m, 2H), 4.19-4.28 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.34, 4.29 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.84, 2.02 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 9.07 (dd, J = 4.29, 1.26 Hz, 1H).
- [1201] 화합물 120, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62-1.73 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 4H), 2.32 (dd, J = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 3H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.04 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 4.29 Hz, 1H).
- [1202] 화합물 125, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.69 (dd, J = 11.12, 4.29 Hz, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.29 (dd, J = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.09 (dd, J = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 12.76, 2.91 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.84 (t, J = 6.32 Hz, 3H), 3.92-3.99 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.78 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.15 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 8.39-8.44 (m, 1H), 8.49-8.52 (m, 1H).
- [1203] 화합물 126, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.70 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 2.09 (dd, J = 13.14, 7.83 Hz, 1H), 2.72-2.91 (m, 4H), 3.37-3.46 (m, 4H), 3.53 (quin, J = 5.81 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 9.22, 5.43 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 9.35, 6.06 Hz, 1H), 3.98-4.12 (m, 3H), 7.28 (ddd, J = 5.18, 2.53, 2.40 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 6.82, 5.05 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.04 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.78 Hz, 1H).
- [1204] 화합물 127, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.69 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 2H), 2.12 (dd, J = 13.26, 7.71 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.77-2.88 (m, 3H), 2.92-2.96 (m, 1H), 3.40 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.84 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.89-3.94 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.24 (ddd, J = 7.71, 1.52, 1.39 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 1.64 Hz, 1H).
- [1205] 화합물 128, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61 (dd, J = 13.01, 5.94 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 10.48, 4.17 Hz, 1H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.09 (dd, J = 13.14, 7.58 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.72-2.91 (m, 4H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.84 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 9.22, 5.94 Hz, 1H), 4.00-4.10 (m, 3H), 7.27 (dt, J = 7.14, 2.37 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.23 (dt, J = 7.77, 1.42 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 1.52 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.27 Hz, 1H).

- [1206] 화합물 129, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.70 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 2H), 2.12 (dd, $J = 13.26, 7.45$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.76-2.88 (m, 3H), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.40 (t, $J = 6.19$ Hz, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.84 (t, $J = 6.32$ Hz, 2H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.73 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.24 (dt, $J = 7.83, 1.39$ Hz, 1H), 8.34 (t, $J = 1.64$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.05$ Hz, 1H).
- [1207] 화합물 134, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58 (dd, $J = 13.01, 6.19$ Hz, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.07 (dd, $J = 13.01, 7.71$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 12.13, 7.33$ Hz, 1H), 2.76-2.88 (m, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.40 (t, $J = 6.19$ Hz, 2H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.57 (t, $J = 4.55$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 6.32$ Hz, 2H), 3.89 (dd, $J = 9.22, 5.94$ Hz, 1H), 3.98-4.08 (m, 3H), 7.06 (dd, $J = 8.08, 2.53$ Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 7.39, 2.34, 2.15$ Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.73 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.84 (ddd, $J = 8.08, 1.39, 1.14$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.58, 2.27$ Hz, 1H), 8.04 (q, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.32 (dt, $J = 7.83, 1.39$ Hz, 1H), 8.41 (t, $J = 1.64$ Hz, 1H).
- [1208] 화합물 136, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.03-1.08 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 3H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.01 (dd, $J = 13.01, 7.45$ Hz, 1H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 3H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.22, 4.93$ Hz, 1H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.82 (dd, $J = 9.09, 5.81$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.90 (ddd, $J = 8.46, 6.95, 1.26$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).
- [1209] 화합물 146, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68-1.78 (m, 1H), 1.82-2.01 (m, 2H), 2.24-2.47 (m, 5H), 2.89-3.06 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 12.63$ Hz, 2H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 3H), 4.22-4.31 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.21, 1.64$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J = 7.45$ Hz, 1H), 8.22 (t, $J = 7.58$ Hz, 1H), 8.28-8.35 (m, 1H), 8.41 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 9.35 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H), 9.44 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H).
- [1210] 화합물 147, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.12 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, $J = 13.89, 7.83$ Hz, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 3.16 (d, $J = 9.60$ Hz, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.97-4.03 (m, 2H), 4.05-4.14 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 1H), 7.28 (ddd, $J = 7.77, 2.59, 1.52$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 8.03 (dd, $J = 8.46, 4.93$ Hz, 1H), 8.27-8.33 (m, 1H), 8.34-8.40 (m, 1H), 8.72 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H).
- [1211] 화합물 148, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64-1.74 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, $J = 13.89, 7.83$ Hz, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 13.01, 9.73$ Hz, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.55-3.67 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.25 (dd, $J = 9.47, 3.16$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J = 7.77, 2.05$ Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 8.12 (dd, $J = 8.46, 5.18$ Hz, 1H), 8.33-8.43 (m, 2H), 8.78 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 9.20 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 9.31 (dd, $J = 5.05, 1.52$ Hz, 1H).
- [1212] 화합물 155, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.13 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.76-2.92 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.49 (bs, 4H), 3.59 (d, $J = 5.31$ Hz, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.75 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 4.00-4.17 (m, 4H), 4.28 (bs, 1H), 4.63 (bs, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.83 (bs, 1H).
- [1213] 화합물 156, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.63-1.73 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.35 (dd, $J = 13.52,$

8.21 Hz, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 3H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 3H), 4.28 (td, $J = 4.74, 3.16$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 4.55$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.81 (bs, 1H).

[1214] 화합물 157, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 3H), 2.33 (dd, $J = 13.64, 8.08$ Hz, 1H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 3H), 3.71-3.76 (m, 3H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 4.93, 2.15$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.29 (dt, $J = 8.53, 1.55$ Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.69-7.82 (m, 4H), 7.94-7.99 (m, 2H).

[1215] 화합물 158, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.49 (t, $J = 6.95$ Hz, 3H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 3H), 2.37 (dd, $J = 13.77, 8.21$ Hz, 1H), 3.07-3.22 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 3H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.23-4.28 (m, 2H), 4.26-4.31 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 4H), 7.69 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.87 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H).

[1216] 화합물 161, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.48 (t, $J = 6.82$ Hz, 3H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 3H), 2.37 (dd, $J = 13.26, 7.71$ Hz, 1H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 4H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 6.99$ Hz, 2H), 4.29-4.35 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.87 (dd, $J = 8.59, 2.27$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).

[1217] 화합물 162, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.67 (t, $J = 10.23$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 13.89$ Hz, 1H), 1.89-1.95 (m, 3H), 2.36 (dd, $J = 13.77, 7.96$ Hz, 1H), 2.95-3.09 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 12.38, 9.85$ Hz, 1H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 4H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.12 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.97 (ddd, $J = 8.46, 4.42, 2.27$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 6.32, 2.27$ Hz, 1H).

[1218] 화합물 164, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.10 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 3H), 2.31 (dd, $J = 13.89, 7.83$ Hz, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.13 (dd, $J = 12.13, 10.36$ Hz, 1H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.87 (d, $J = 6.06$ Hz, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.73 (t, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.95-7.99 (m, 2H).

[1219] 화합물 168, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.39 (t, $J = 6.95$ Hz, 3H), 1.56 (ddd, $J = 13.83, 10.29, 3.92$ Hz, 1H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.87 (dd, $J = 12.76, 6.95$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 13.01, 8.21$ Hz, 1H), 2.92-3.10 (m, 3H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 3H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.23 (q, $J = 6.82$ Hz, 2H), 4.61 (bs, 1H), 5.95 (d, $J = 4.80$ Hz, 1H), 6.11 (t, $J = 6.57$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.21, 1.89$ Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.94 (dd, $J = 8.59, 2.27$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 8.36 (bs, 2H), 8.98 (bs, 1H), 9.34 (bs, 1H).

[1220] 화합물 169, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.04-1.10 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 2H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 2H), 2.21 (dd, $J = 13.39, 7.83$ Hz, 1H), 2.82-3.04 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.44-3.53

(m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.65-3.73 (m, 3H), 3.82-3.99 (m, 3H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 5.05$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 8.72$, 3.66 Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.21$, 1.89 Hz, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.95 (dd, $J = 6.57$, 2.27 Hz, 1H), 8.08 (ddd, $J = 8.59$, 4.55, 2.53 Hz, 1H), 8.47 (bs, 2H), 9.15 (bs, 1H), 9.40 (bs, 1H).

[1221] 화합물 170, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 2H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 3H), 2.16 (dd, $J = 13.26$, 7.96 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.57-2.71 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 2.78$ Hz, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.84-4.96 (m, 1H), 5.91 (d, $J = 4.80$ Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.55 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.01 (dt, $J = 7.01$, 1.80 Hz, 1H), 9.02 (bs, 1H), 9.19 (bs, 1H).

[1222] 화합물 172, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.12 (m, 2H), 1.31-1.36 (m, 2H), 1.41-1.45 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 3H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 3H), 2.36 (bs, 1H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.59 (q, $J = 4.72$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 3H), 3.98 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 4.03-4.18 (m, 4H), 4.22-4.29 (m, 2H), 4.30 (bs, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

[1223] 화합물 174, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.12 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 5H), 1.64 (t, $J = 10.36$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 13.64$ Hz, 1H), 1.85-1.92 (m, 3H), 2.37 (dd, $J = 13.64$, 7.83 Hz, 1H), 3.07-3.20 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 3H), 3.63-3.69 (m, 7H), 3.71-3.77 (m, 3H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.06 (bs, 1H), 4.08-4.16 (m, 3H), 4.25 (q, $J = 6.82$ Hz, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H), 7.29 (t, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.86 (dd, $J = 8.59$, 2.27 Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).

[1224] 화합물 175, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.12 (m, 2H), 1.48 (d, $J = 6.57$ Hz, 5H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.36 (dd, $J = 13.77$, 7.96 Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.06-3.22 (m, 3H), 3.51 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 3H), 3.71-3.76 (m, 3H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.07-4.16 (m, 2H), 4.23 (q, $J = 6.91$ Hz, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 4H), 7.82 (dd, $J = 8.72$, 2.40 Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).

[1225] 화합물 176, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 9H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 3H), 2.36 (dd, $J = 13.64$, 8.34 Hz, 1H), 3.06-3.20 (m, 3H), 3.55-3.60 (m, 4H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 4H), 3.94 (dd, $J = 10.11$, 4.29 Hz, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 3H), 4.22-4.28 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.86 (dd, $J = 8.59$, 2.27 Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).

[1226] 화합물 177, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 5H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 13.89$ Hz, 1H), 1.84-1.92 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.36 (dd, $J = 13.52$, 8.21 Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.06-3.21 (m, 3H), 3.47 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.59 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 3H), 3.94 (dd, $J = 10.11$, 4.29 Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.23 (q, $J = 6.99$ Hz, 2H), 4.26-4.31 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.59$, 2.27 Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H).

[1227] 화합물 180, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.04-1.12 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.32 (dd, $J = 13.26$, 7.71 Hz, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.24 (s, 2H),

3.41-3.53 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 5.31$ Hz, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.41-7.56 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.69-7.79 (m, 4H), 7.93-7.99 (m, 2H).

[1228] 화합물 181, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.12 (m, 2H), 1.49-1.50 (m, 6H), 1.68 (t, $J = 11.12$ Hz, 1H), 1.80-1.96 (m, 4H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 6.57$ Hz, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.27 (bs, 1H), 7.29 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.68-7.78 (m, 4H), 7.94-7.98 (m, 2H).

[1229] 화합물 182, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, $J = 13.39, 7.83$ Hz, 1H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.97-4.07 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.57-7.68 (m, 3H), 7.74 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H).

[1230] 화합물 184, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.34-1.39 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.32 (dd, $J = 13.64, 8.08$ Hz, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 3.13 (dd, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.29 (ddd, $J = 7.71, 2.53, 1.64$ Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.69-7.81 (m, 4H), 7.94-7.98 (m, 2H).

[1231] 화합물 185, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.09 (dd, $J = 12.13, 1.01$ Hz, 1H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H), 2.34 (dd, $J = 13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 12.88, 9.60$ Hz, 1H), 3.46-3.60 (m, 3H), 3.62-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 4H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, $J = 8.59, 1.64$ Hz, 1H), 7.45-7.58 (m, 3H), 8.37 (t, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.96 (bs, 1H).

[1232] 화합물 186, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.12 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.67 (ddd, $J = 13.89, 10.99, 4.17$ Hz, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.34 (dd, $J = 13.52, 8.21$ Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 12.76, 9.47$ Hz, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 5.31$ Hz, 3H), 3.70-3.77 (m, 4H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 4H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.30 (dt, $J = 7.64, 2.12$ Hz, 1H), 7.45-7.58 (m, 3H), 8.37 (t, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

[1233] 화합물 187, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.29 (s, 6H), 1.49 (t, $J = 6.95$ Hz, 3H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 3H), 2.36 (dd, $J = 13.64, 8.34$ Hz, 1H), 3.06-3.22 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 3H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.23, 4.42$ Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.22-4.31 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 6.95, 1.39$ Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.87 (dd, $J = 8.59, 2.53$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H).

[1234] 화합물 188, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.48 (t, $J = 6.06$ Hz, 3H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.36 (dd, $J = 13.64, 8.34$ Hz, 1H), 3.05-3.22 (m, 3H), 3.50-3.62 (m, 3H), 3.63-3.69 (m, 3H), 3.71-3.77 (m, 4H), 3.94 (dd, $J = 9.98, 4.17$ Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 3H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.25 (q, $J = 6.82$ Hz, 2H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.87 (dd, $J = 8.59, 2.27$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).

[1235] 화합물 190, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.08 (d, $J = 2.02$ Hz, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.30 (dd, $J = 13.64, 8.34$ Hz, 1H), 2.70-2.83 (m, 2H), 2.85 (t, J

= 7.33 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 12.00, 10.48 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 7.45 Hz, 2H), 3.43-3.52 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.83, 1.52 Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H).

[1236] 화합물 191, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.10 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 2.31 (dd, J = 13.89, 8.08 Hz, 1H), 2.70-2.83 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.45 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 12.76, 3.16 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.06-4.12 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.28 (ddd, J = 5.31, 2.53, 2.27 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.83, 1.52 Hz, 1H), 7.89-7.96 (m, 2H).

[1237] 화합물 192, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.12 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.37 (dd, J = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.03-3.23 (m, 3H), 3.39-3.51 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 3H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.87 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.83 Hz, 1H).

[1238] 화합물 193, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.64-2.80 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 1H), 3.27 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 7.64, 2.12 Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.75 (dd, J = 8.84, 2.27 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.27 Hz, 1H).

[1239] 화합물 194, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 13.89, 8.08 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.27 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 7.29 (dt, J = 7.52, 2.05 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 4H), 7.68 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.34 Hz, 1H).

[1240] 화합물 195, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 3H), 2.36 (dd, J = 13.64, 7.83 Hz, 1H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 3H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 8.72, 2.91 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.44-7.58 (m, 3H), 8.06 (dd, J = 7.58, 5.56 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 9.02 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H).

[1241] 화합물 196, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.32 (dd, J = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, J = 8.59, 1.64 Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 4H), 7.68 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.34 Hz, 1H).

[1242] 화합물 197, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.12 (m, 2H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.78-1.97 (m, 4H), 2.39 (dd, J = 13.52, 8.21 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.09-3.25 (m, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 7.31 (ddd, J = 7.71, 2.53, 1.39 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.92-7.97 (m, 1H).

- [1243] 화합물 198, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.33-1.39 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.67 (t, $J = 10.23$ Hz, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.24 (m, 3H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.48 (t, $J = 13.39$ Hz, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 9.98, 3.92$ Hz, 1H), 4.07 (bs, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.27-4.34 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.92-7.99 (m, 1H).
- [1244] 화합물 200, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 4H), 2.37 (dd, $J = 13.64, 8.34$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.04-3.20 (m, 3H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.24-4.30 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87 (dd, $J = 8.08, 1.01$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H).
- [1245] 화합물 201, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.65 (dd, $J = 13.64, 6.82$ Hz, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.32 (dd, $J = 13.64, 8.08$ Hz, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.84, 2.27$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).
- [1246] 화합물 202, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 4H), 2.36 (bs, 1H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 4.01-4.17 (m, 3H), 4.29 (bs, 1H), 7.31 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 8.10 (bs, 1H), 8.69 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 9.06 (bs, 1H), 9.22 (bs, 1H).
- [1247] 화합물 203, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.12 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 3H), 2.40 (dd, $J = 13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 4H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.25-4.32 (m, 1H), 7.31 (dt, $J = 7.83, 2.02$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 4H), 7.92-7.98 (m, 1H).
- [1248] 화합물 204, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.34-1.39 (m, 2H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 3H), 2.40 (dd, $J = 13.89, 8.34$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.24 (m, 3H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.25-4.31 (m, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.77, 2.59, 1.52$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 4.29$ Hz, 1H).
- [1249] 화합물 207, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.48-1.51 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 3H), 2.33 (dd, $J = 13.52, 8.21$ Hz, 1H), 2.68-2.81 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.88 (t, $J = 3.03$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.97-4.07 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.24-4.30 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H).
- [1250] 화합물 208, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 3H), 2.33 (dd, $J = 13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.73-

3.76 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 0.84$ Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H).

[1251] 화합물 210, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 4H), 2.32 (dd, $J = 13.64, 8.08$ Hz, 1H), 2.70-2.86 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 3.13 (dd, $J = 12.76, 9.47$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.14 (t, $J = 14.40$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 5.56$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.75 (dt, $J = 7.83, 1.39$ Hz, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H).

[1252] 화합물 211, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.32 (dd, $J = 13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 3.13 (dd, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, $J = 8.59, 1.64$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.75 (dt, $J = 7.83, 1.52$ Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H).

[1253] 화합물 212, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.32 (dd, $J = 13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 3.15 (dd, $J = 12.76, 9.73$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 3.27 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, $J = 6.88, 1.74$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H).

[1254] 화합물 213, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.32 (dd, $J = 13.89, 8.08$ Hz, 1H), 2.70-2.84 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 3.16 (dd, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 2H), 4.14 (t, $J = 14.40$ Hz, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.51-7.52 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.75 (dt, $J = 8.08, 1.39$ Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H).

[1255] 화합물 214, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.48 (t, $J = 6.95$ Hz, 3H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 4H), 2.36 (dd, $J = 13.64, 8.34$ Hz, 1H), 3.01 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 3.07-3.24 (m, 5H), 3.35 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.23, 4.17$ Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.25 (q, $J = 6.99$ Hz, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).

[1256] 화합물 215, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.10 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.68 (dd, $J = 11.12, 4.04$ Hz, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.32 (d, $J = 5.56$ Hz, 1H), 2.67-2.82 (m, 2H), 3.02 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 3.14 (dd, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.46-7.57 (m, 5H), 7.62 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H).

[1257] 화합물 216, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.10 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 1H),

1.80-1.97 (m, 4H), 2.34 (dd, $J = 13.52, 7.96$ Hz, 1H), 2.71-2.87 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 12.51, 9.73$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.92 (d, $J = 6.06$ Hz, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.27 (dd, $J = 8.84, 2.78$ Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 2H).

[1258] 화합물 217, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.34 (dd, $J = 13.64, 7.58$ Hz, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 12.51, 9.73$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 3.39-3.54 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 7.30 (dt, $J = 7.77, 1.93$ Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H).

[1259] 화합물 218, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 4H), 2.34 (dd, $J = 13.39, 8.08$ Hz, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 12.76, 9.47$ Hz, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.30 (td, $J = 7.77, 2.59, 1.52$ Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.81-7.90 (m, 2H).

[1260] 화합물 219, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.33 (dd, $J = 13.77, 6.69$ Hz, 1H), 2.66-2.86 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H).

[1261] 화합물 220, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 5H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 14.15$ Hz, 1H), 1.85-1.93 (m, 3H), 2.37 (dd, $J = 13.52, 8.21$ Hz, 1H), 3.07-3.22 (m, 3H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.21-4.32 (m, 5H), 7.31 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.46-7.62 (m, 6H), 7.90 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H).

[1262] 화합물 221, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.12 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.35 (d, $J = 5.56$ Hz, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.28 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.30 (ddd, $J = 7.64, 2.59, 1.64$ Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H).

[1263] 화합물 223, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.31 (s, 6H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 4H), 2.33 (d, $J = 13.39$ Hz, 1H), 2.69-2.83 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 12.38, 9.60$ Hz, 1H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 3H), 3.68-3.70 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.25-4.33 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.52-7.63 (m, 5H), 7.65 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.72, 2.15$ Hz, 1H).

[1264] 화합물 224, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.31 (s, 6H), 1.34-1.40 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 4H), 2.34 (dd, $J = 13.39, 8.08$ Hz, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.10-4.16 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 5H), 7.65 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H).

- [1265] 화합물 225, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.12 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 2H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.33 (dd, $J = 13.52, 8.21$ Hz, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.23-4.32 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 6H), 7.63 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.72, 2.40$ Hz, 1H).
- [1266] 화합물 233, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.67 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.34 (dd, $J = 13.77, 7.96$ Hz, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 12.88, 9.60$ Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 5.45-5.62 (m, 1H), 7.37 (ddd, $J = 8.08, 2.53, 1.01$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.18 (ddd, $J = 8.59, 7.07, 1.52$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 9.38 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H).
- [1267] 화합물 234, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.67 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.34 (dd, $J = 13.77, 7.96$ Hz, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 12.88, 9.60$ Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 5.45-5.62 (m, 1H), 7.37 (ddd, $J = 8.08, 2.53, 1.01$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.18 (ddd, $J = 8.59, 7.07, 1.52$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 9.38 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H).
- [1268] 화합물 235, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64 (dd, $J = 23.75, 6.57$ Hz, 3H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 4H), 2.38 (dd, $J = 13.52, 7.96$ Hz, 1H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.59 (t, $J = 4.42$ Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 2H), 4.10-4.17 (m, 2H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.75 (t, $J = 4.42$ Hz, 2H), 5.49 (dq, $J = 47.49, 6.32$ Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.61 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).
- [1269] 실시예 2: 균일 시간-분해 형광 (HTRF®) cAMP 길항제 검정에서 IC₅₀ 결정.
- [1270] 제조업자 지침 (Cisbio, cAMP Dynamic 2 Assay 키트; #62AM4PEJ)에 따라 HTRF cAMP 검정을 수행하였다. 제조업 수용체를 안정적으로 발현하는 CHO-K1 세포를 취득하고 가온 PBS에 현탁하여 300,000 세포/mL 스탁을 제작하였다. 이러한 세포 현탁액을 cAMP 표준 곡선을 따라 384 웰 검토 플레이트 (PerkinElmer ProxiPlate #6008280)에 웰 당 5 μL 로 (1500 세포/웰)로 분배하였다.
- [1271] 화합물을 DMSO에 녹이고 순차적으로 희석시켜 (5-배) 10-포인트 용량 반응 스탁을 만들었다. 이어 스탁을 검정 완충액 (1 mM IBMX 함유 PBS)에서 100-배 희석한 후 2.5 μL 를 세포에 첨가하였다 (용량-반응에서 화합물의 최종, 최상위 농도는 전형적으로 10 또는 100 μM 이다). 짧게 배양한 후, 관심 수용체에서 EC₉₀ 4배 농도로 제조된 2.5 μL 의 이소프로테레놀 스탁을 웰에 첨가하였다. 이소프로테레놀, 베타-아드레날린 효능제에 대한 EC₉₀은 효능제 효능을 측정하는 표준 방법을 이용하는 별도의 실험에서 결정되었다.
- [1272] 실온에서 1-시간 배양 후, Lysis Buffer에서 희석된 5 μL 의 cAMP-D2 시약을 각각 웰에 첨가하고 이어 5 μL 의 Cryptate 시약을 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 더욱 배양하고 판독하였다. 시간 분해 형광 측정값은 적당한, HTRF-가능 플레이트 판독기에서 얻어졌다.
- [1273] 플레이트 판독기의 카운트를 검정 플레이트의 cAMP 표준 곡선에 피팅시켜 각각의 웰에서 cAMP 농도를 결정하고, 이들 값을 이용하여 용량-반응 곡선을 제작하고 IC₅₀ 값들을 얻었다.
- [1274] 표 B

[1275] 베타-3 아드레날린 수용체 IC₅₀ 값들

화합물 번호	IC ₅₀	화합물 번호	IC ₅₀	화합물 번호	IC ₅₀
5	33.31nM	225	33.1nM	296	107.3nM
88	25.12nM	227	17.9nM	297	26.5nM
123	53.17nM	229	11.58nM	300	20.39nM
136	18.83nM	230	14.99nM	309	7.003nM
154	17.5nM	232	16.63nM	310	37.65nM
161	21.14nM	234	10.19nM	320	11.18nM
163	17.31nM	240	31.69nM	321	17.83nM
169	17.47nM	241	21.06nM	322	21.77nM
199	25.01nM	243	35.01nM	326	17.26nM
210	22.43nM	244	27.83nM	327	28.92nM
211	26.18nM	245	18.38nM	329	29.49nM
217	28.43nM	247	33.47nM	331	30.04nM

[1276]

[1277] 본원에 특히 기재된 각각의 화합물의 베타-3 아드레날린 수용체 IC₅₀ 값들의 범위는 약 3.0 nM 내지 약 2.0 μM 인 것으로 관찰되었다.

[1278] 소정의 화합물에 대한 특정 IC₅₀ 값들이 아래에 제공되고, IC₅₀ 값 바로 앞에 있는 번호는 화합물 번호를 의미한다 (예를들면, 1: 4.42 nM는 IC₅₀ 값이 4.42 nM인 화합물 1을 의미한다):

[1279] 1: 4.42 nM; 2: 44.79 nM; 3: 5.47 nM; 4: 4.45 nM; 6: 16.46 nM; 7: 34.24 nM; 8: 12.08 nM; 9: 24.25 nM; 10: 25.05 nM; 11: 35.52 nM; 12: 130.50 nM; 13: 97.85 nM; 14: 56.71 nM; 15: 5.70 nM; 16: 132.70 nM; 17: 38.76 nM; 18: 48.93 nM; 19: 66.74 nM; 20: 76.21 nM; 21: 252.30 nM; 22: 302.00 nM; 23: 242.00 nM; 24: 23.63 nM; 25: 54.56 nM; 26: 5.25 nM; 27: 19.33 nM; 28: 18.52 nM; 29: 16.09 nM; 30: 34.28 nM; 31: 49.26 nM; 32: 21.06 nM; 33: 189.20 nM; 34: 31.24 nM; 35: 20.26 nM; 36: 21.51 nM; 37: 9.37 nM; 38: 3.99 nM; 39: 70.81 nM; 40: 20.33 nM; 41: 13.68 nM; 42: 18.68 nM; 43: 32.42 nM; 44: 21.51 nM; 45: 23.64 nM; 46: 87.03 nM; 47: 82.09 nM; 48: 46.11 nM; 49: 33.13 nM; 50: 42.23 nM; 51: 17.36 nM; 52: 61.20 nM; 53: 23.93 nM; 54: 45.94 nM; 55: 30.55 nM; 56: 1988.00 nM; 57: 486.90 nM; 58: 109.30 nM; 59: 12.30 nM; 60: 17.37 nM; 61: 29.81 nM; 62: 24.46 nM; 63: 17.20 nM; 64: 921.70 nM; 65: 710.50 nM; 66: 981.60 nM; 67: 821.90 nM; 68: 493.60 nM; 69: 21.25 nM; 70: 24.43 nM; 71: 38.95 nM; 72: 328.70 nM; 73: 23.95 nM; 74: 37.97 nM; 75: 26.70 nM; 76: 35.91 nM; 77: 35.08 nM; 78: 41.93 nM; 79: 42.20 nM; 80: 38.10 nM; 81: 27.79 nM; 82: 43.23 nM; 83: 53.47 nM; 84: 54.69 nM; 85: 17.84 nM; 86: 9.10 nM; 87: 41.12 nM; 89: 110.10 nM; 90: 354.30 nM; 91: 37.14 nM; 92: 26.93 nM; 93: 75.04 nM; 94: 113.50 nM; 95: 21.09 nM; 96: 410.60 nM; 97: 212.10 nM; 98: 89.00 nM; 99: 287.30 nM; 100: 92.16 nM; 101: 466.20 nM; 102: 113.80 nM; 103: 1195.00 nM; 104: 36.50 nM; 105: 277.40 nM; 106: 36.24 nM; 107: 25.73 nM; 108: 325.30 nM; 109: 144.60 nM; 110: 68.65 nM; 111: 31.07 nM; 112: 39.47 nM; 113: 26.79 nM; 114: 51.96 nM; 115: 120.50 nM; 116: 319.70 nM; 117: 171.60 nM; 118: 10.44 nM; 119: 11.64 nM; 120: 177.30 nM; 121: 562.40 nM; 122: 7.81 nM; 124: 78.20 nM; 125: 48.81 nM; 126: 126.50 nM; 127: 156.60 nM; 128: 108.50 nM; 129: 485.00 nM; 130: 12.00 nM; 131: 23.72 nM; 132: 739.30 nM; 133: 443.00 nM; 134: 55.13 nM; 135: 88.77 nM; 137: 349.50 nM; 138: 20.41 nM; 139: 36.18 nM; 140: 45.89 nM; 141: 11.63 nM; 142: 106.00 nM; 143: 13.23 nM; 144: 7.77 nM; 145: 81.89 nM; 146: 103.60 nM; 147: 53.32 nM; 148: 21.76 nM; 149: 97.26 nM; 150: 226.60 nM; 151: 40.85 nM; 152: 24.68 nM; 153: 18.80 nM; 155: 48.24 nM; 156: 24.78 nM; 157: 25.73 nM; 158: 27.29 nM; 159: 177.90 nM; 160: 11.58 nM; 162: 29.51 nM; 164: 27.73 nM; 165: 64.38 nM; 166: 51.18 nM; 167: 15.79 nM; 168: 15.38 nM; 170: 416.40 nM; 171: 25.03 nM; 172: 50.34 nM; 173: 31.25 nM; 174: 699.30 nM; 175: 715.60 nM; 176: 58.42 nM; 177: 50.59 nM; 178: 84.61 nM; 179: 49.11 nM; 180: 30.67 nM; 181: 179.70 nM; 182: 24.74 nM; 183: 1600.00 nM; 184: 26.72 nM; 185: 257.80 nM; 186: 78.60 nM; 187: 33.40 nM; 188: 35.02 nM; 189: 10.31 nM; 190: 31.27 nM; 191: 439.90 nM; 192: 298.30 nM; 193: 26.90 nM; 194:

13.65 nM; 195: 1530.00 nM; 196: 34.61 nM; 197: 84.99 nM; 198: 62.23 nM; 200: 72.38 nM; 201: 41.80 nM; 202: 345.90 nM; 203: 1111.00 nM; 204: 503.80 nM; 205: 92.19 nM; 206: 402.80 nM; 207: 51.11 nM; 208: 34.76 nM; 209: 8.79 nM; 212: 25.96 nM; 213: 18.62 nM; 214: 36.66 nM; 215: 38.42 nM; 216: 26.42 nM; 218: 29.32 nM; 219: 21.59 nM; 220: 27.50 nM; 221: 20.57 nM; 222: 47.57 nM; 223: 83.59 nM; 224: 73.16 nM; 226: 12.46 nM; 228: 29.07 nM; 231: 19.61 nM; 233: 9.72 nM; 235: 14.97 nM; 236: 368.60 nM; 237: 81.97 nM; 238: 22.84 nM; 239: 30.94 nM; 242: 35.50 nM; 246: 48.29 nM; 248: 72.39 nM; 249: 224.40 nM; 250: 335.70 nM; 251: 51.62 nM; 252: 29.26 nM; 253: 29.15 nM; 254: 41.77 nM; 255: 27.94 nM; 256: 32.64 nM; 257: 37.84 nM; 258: 27.73 nM; 259: 158.30 nM; 260: 177.90 nM; 261: 38.77 nM; 262: 981.90 nM; 263: 754.60 nM; 264: 979.70 nM; 265: 374.30 nM; 266: 1291.00 nM; 267: 442.30 nM; 268: 138.30 nM; 269: 399.70 nM; 270: 92.31 nM; 271: 205.50 nM; 272: 566.10 nM; 273: 29.35 nM; 274: 38.43 nM; 275: 62.29 nM; 276: 1808.00 nM; 277: 16.46 nM; 278: 585.90 nM; 279: 39.75 nM; 280: 96.39 nM; 281: 57.87 nM; 282: 23.74 nM; 283: 68.93 nM; 284: 106.40 nM; 285: 303.30 nM; 286: 56.94 nM; 287: 150.50 nM; 288: 176.50 nM; 289: 65.82 nM; 290: 34.18 nM; 291: 69.80 nM; 292: 90.25 nM; 293: 130.20 nM; 294: 109.80 nM; 295: 143.20 nM; 298: 82.52 nM; 299: 44.31 nM; 301: 357.00 nM; 302: 696.00 nM; 303: 17.11 nM; 304: 69.02 nM; 305: 17.11 nM; 306: 62.90 nM; 307: 59.18 nM; 308: 34.50 nM; 311: 43.50 nM; 312: 31.55 nM; 313: 141.50 nM; 314: 269.70 nM; 315: 23.94 nM; 316: 63.76 nM; 317: 104.00 nM; 318: 95.17 nM; 319: 16.51 nM; 323: 49.56 nM; 324: 22.46 nM; 325: 34.05 nM; 328: 35.37 nM; 330: 70.08 nM; 332: 42.26 nM; 333: 16.28 nM; 334: 79.94 nM; 335: 14.45 nM; 336: 101.70 nM; 337: 1689.00 nM; 및 338: 32.15 nM.

[1280] 실시예 3: 방사성리간드 결합에 의한 Ki 결정.

[1281] 상업적으로 입수되는 아드레날린 수용체 효능제 [¹²⁵I]시아노핀돌을 방사성리간드로서 사용하여 방사성리간드 결합 검정을 수행하고 포화 농도 10 μ M에서 미표지 L-748,337의 존재로 비-특정 결합을 결정하였다. 베타-3 아드레날린 수용체에 대하여, 최종 농도 0.4 nM에서 방사성리간드가 검정에서 사용된다. 재조합 베타-3 아드레날린 수용체를 안정하게 발현하는 CHO-K1 세포로부터 멤브레인 펠릿을 표준 방법에 따라 제조하고 -80°C에 보관하였다. 멤브레인을 얼음 상에서 해동하고 다운스 균질화 (dounce homogenization)에 의해 Assay Buffer (20 mM HEPES, pH 7.4, 10 mM MgCl₂)에서 재현탁하였다. 경쟁 실험은 145 μ L의 멤브레인, 50 μ L의 방사성리간드 스톡, 및 DMSO로 희석되는 5 μ L의 시험 화합물을 96-웰 미량정량 플레이트에 첨가하는 것으로 이루어진다. 0.5% PEI로 예비 처리한 플레이트를 한 시간 동안 실온에서 배양하고, 진공에서 96-웰 Packard 여과 장치를 이용하여 Perkin Elmer GF/C 여과를 통한 신속 여과로 검정을 종료하였다. 플레이트는 얼음-냉 Assay Buffer로 수차례 신속하게 세척되고 이어 밤새 45°C에서 건조되었다. 마지막으로, 25 μ L의 BetaScint 섬광 용액을 각각의 웰에 첨가하고 플레이트를 Packard TopCount 섬광 계수기에서 카운트하였다. 각각의 경쟁 연구에서, 시험 화합물은 8 내지 10 농도들로 투여되고 각각 시험 농도에서 3회 판정되었다. 기준 화합물로서, 전형적으로 이소프로테레놀은, 질관리를 위해 모든 실험에 포함된다.

[1282] 섬광 계수기로부터의 원 카운트를 비선형 최소 자승 곡선 피팅 프로그램에 피팅하여 IC₅₀ 값들을 얻는다. Ki 값들은 Cheng-Prusoff 식 및 방사성리간드 Kd 을 이용하여 IC₅₀ 값들로부터 결정된다. 평균 log(Ki) 값으로부터 평균 Ki 값들 및 95% 신뢰 구간이 계산된다.

[1283] 실시예 4: 정상 및 만성 심부전 모델들에서: 베타-3 아드레날린 수용체 길항제.

[1284] 정상 및 만성 심부전 (CHF) 래트들에서 심수축성에 대한 베타-3 아드레날린 수용체 길항제 효과를 평가하였다. 정상 래트 심장에서 베타-3 아드레날린 수용체 발현은 미약하므로, 정상 래트들에서 베타-3 아드레날린 수용체 효능제 BRL 37344 (Tocris Bioscience, Bristol, UK)의 음성 수축성 효과를 약화시키는 능력으로 화합물을 평가하였다. CHF가 있는 래트 심장에서 베타-3 아드레날린 수용체 발현이 더 높으므로, CHF 래트 모델에서 기준선과 비교하여 수축성을 개선하는 능력에 대하여 화합물을 평가하였다.

[1285] 좌측 관상 하행 동맥 결찰을 수행하여 스틱 Sprague-Dawley 래트들에서 심근경색증을 유도하였다. 래트를 이소플루란 분무기 (Summit Medical; 5% 유도 및 수술 중 2-3%)를 사용하여 마취, 삼관, 및 분당 70 스트로크 속도로 호흡량 2.5 mL/스트로크에서 산소 중2-3% 이소플루란을 공급하는 인공호흡기 (Cat. #55-0000, Harvard Apparatus, Holliston, MA)에 놓았다. 2-cm 절개하고 지혈집게로 가슴을 개방하였다. 좌측 관상 하행 동맥을 7-0 Prolene 봉합사로 좌측 관상 하행 동맥 기점에서 3mm 결합하였다. 이어 가슴을 4-0 실크 봉합사 (Cat #1677G, Ethicon, Somerville, NJ)로 봉합하고, 래트들에서 분무기를 치우고 사육 케이지에 두어 자발호흡하도록

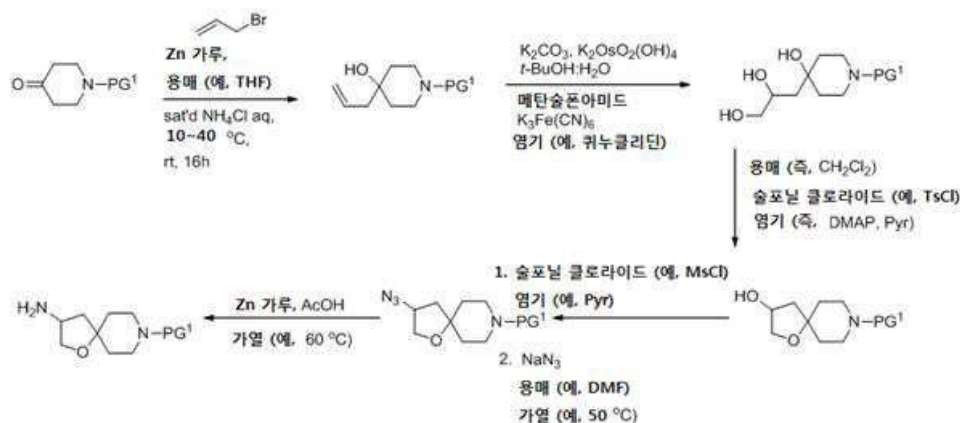
하였다.

- [1286] 심장 초음파로 손상된 좌심실 기능을 시험함으로써 수술 후 매주 심부전증을 평가하였다. 장축도 영상에서 적어도 3회 연속 심장 주기에 대한 좌심실 확장종기용량 (LVEDV) 및 좌심실 수축종기용량 (LVESV)을 측정하였다. 박출계수 (EF%)는 다음 식으로 계산되었다: $EF\% = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$. 박출계수 < 30%는 심부전에 대한 컷오프로 적용되었다.
- [1287] 좌심실 수축성에 대한 화합물의 효과를 평가하기 위하여 모든 래트들에 대하여 좌심실 기능의 직접 판정을 적용하였다. 우측 목동맥 카테터법으로 수축도를 측정하였다. 래트를 복강내 INACTIN® (Cat #T-133, Sigma, St. Louis, MO) (100 mg/kg 체중) 주입으로 마취시키고, Millar MIKRO-TIP® 압력 카테터 (Cat #SPR-320NR, Millar, Inc., Houston, TX)를 목동맥을 통해 좌심실로 통과시킨다. 좌심실압 (LVP)을 POWERLAB® 데이터 획득 시스템 (ADInstruments, Sydney, Australia)이 있는 LabChart로 감시한다.
- [1288] 화합물 투여에 목정맥 카테터법이 적용되었다. 실라스틱 (silastic) 카테터 (Cat #427411, BD, Franklin Lakes, NJ)를 목정맥에 도입하고, 우측 정맥 카테터를 자동 약물 전달 시스템 (11 Plus Syringe Pump, Harvard Apparatus, Holliston, MA)에 연결하였다.
- [1289] 정상 래트에서, 카테터 삽입 후 첫 30-45 분에 3mg/kg, 10mg/kg, 30mg/kg, 또는 60mg/kg의 시험 화합물을 투여하였다. 시험 화합물 주입 개시 후 15-20 분, 및 화합물 주입 중지 전 5분에 걸쳐 BRL 37344 (3ug/kg)의 볼루스 주사가 좌측 목정맥을 통해 투여되었다. 이어 BRL 37344의 볼루스 주사 후 5분에 혈액 샘플 (800uL)을 좌측 정맥 카테터에서 채혈하였다 (도 25).
- [1290] 수술로-유도된 심근경색증 후 래트들에서 심장 초음파를 이용하여 CHF 진행을 감시하였다. EF%가 30% 이하로 떨어질 때 (전형적으로 동맥 결합 후 3-5 개월), 각각 동물에 대하여 약물 시험이 진행된다. 안정화 이후 비히클을 10 분 동안 투여하였다. 이어 시험 화합물을 10 분 동안 10 mg/kg, 이어 10 분 후 30 mg/kg 투여하였다. 이어 각각의 10-분 약물 주입 후에 바로 혈액 샘플 (800 마이크로리터 전혈)을 좌측 정맥 카테터에서 채취하여 시험 화합물의 혈장 농도를 모니터링 하였다 (도 26).
- [1291] 화합물 123 (도 27), 화합물 310 (도 28), 화합물 163 (도 29), 화합물 154 (도 30), 및 화합물 88은 (도 31) 용량-의존적으로 정상 래트들에서 LVP에 대한 베타-3 아드레날린 수용체 효능제 BRL의 음성 효과를 억제하였다. 또한, 화합물 88은 CHF가 있는 래트에서 투여량 증가로 수축성 개선 경향을 보였다(도 32).
- [1292] 당업자는 본원에 설명된 예시적인 실시예에 대해 다양한 변형, 부가, 치환 및 변화가 본 발명의 개념을 벗어나지 않고 이루어질 수 있으며, 따라서 이들이 본 발명의 범위내에 있는 것으로 고려됨을 인식할 것이다.

도면

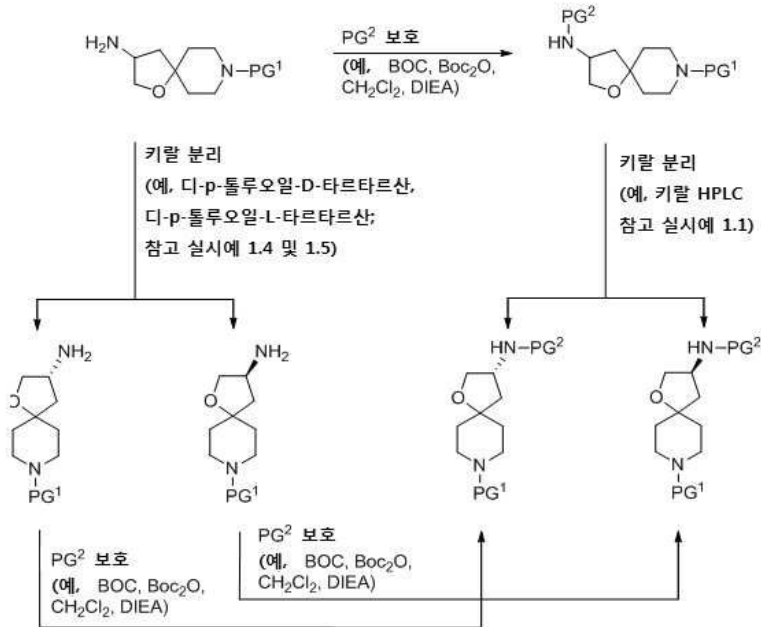
도면1

중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식



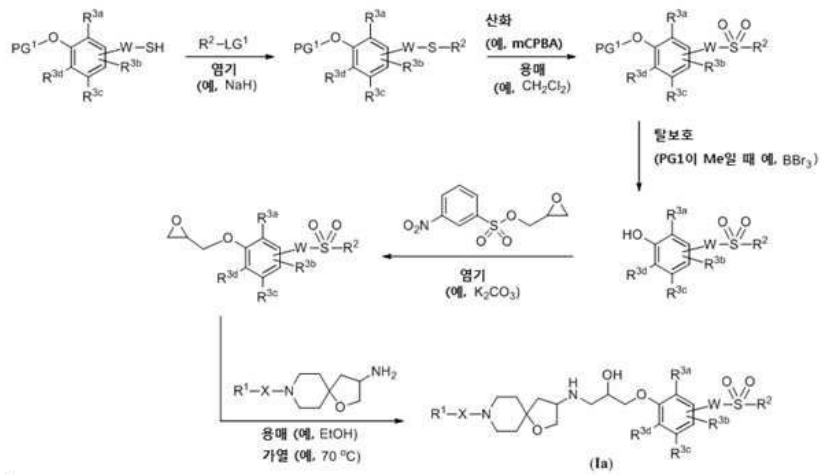
도면2

중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식



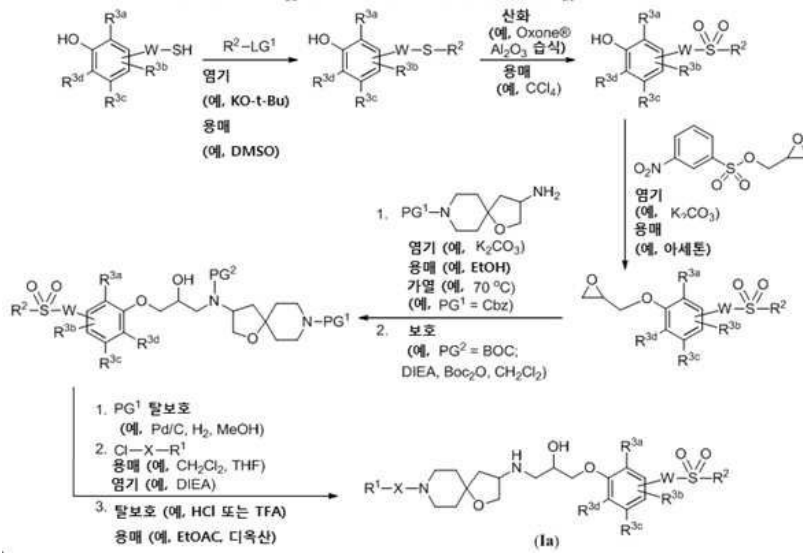
도면3

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



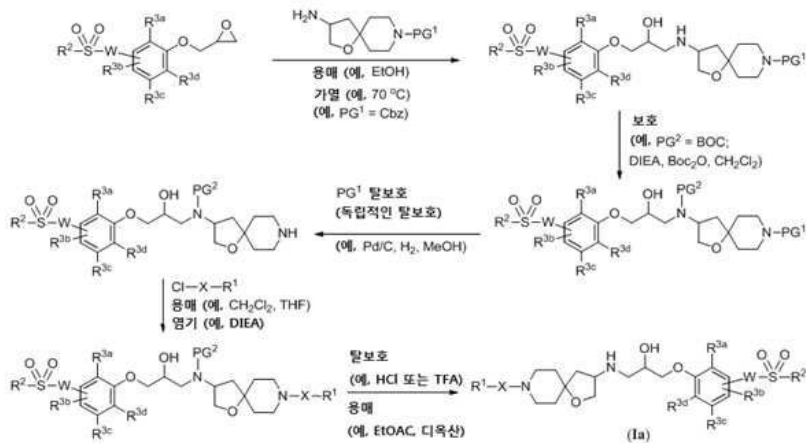
도면4

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



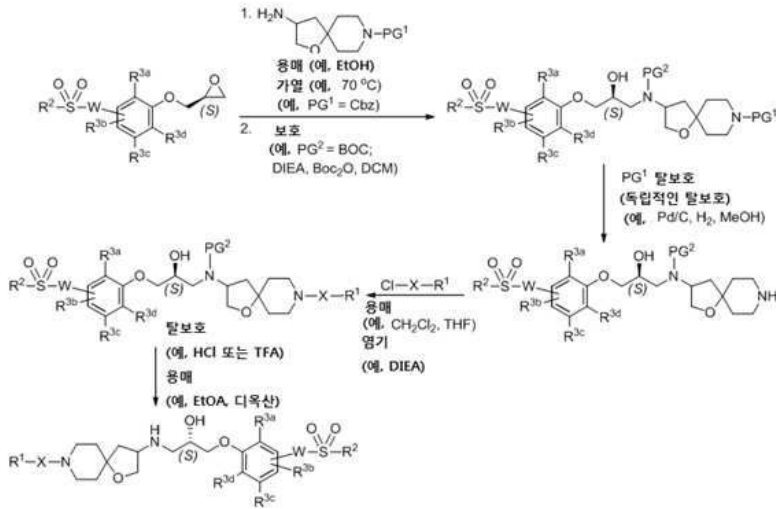
도면5

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



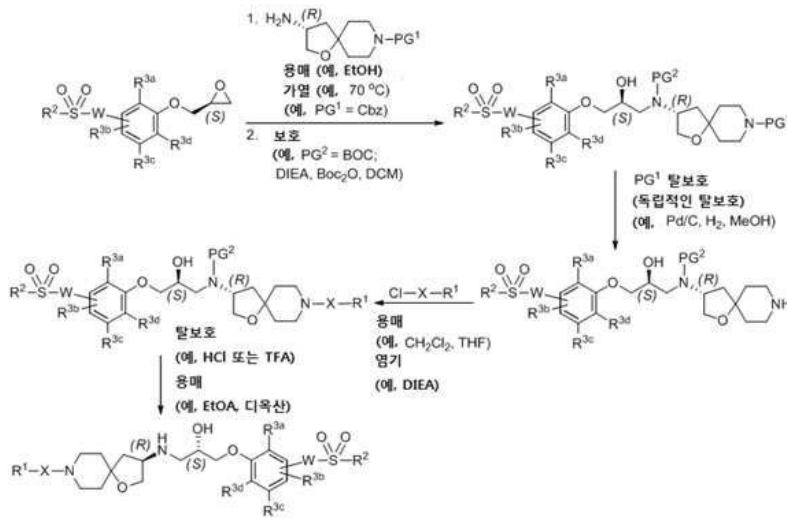
도면6

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



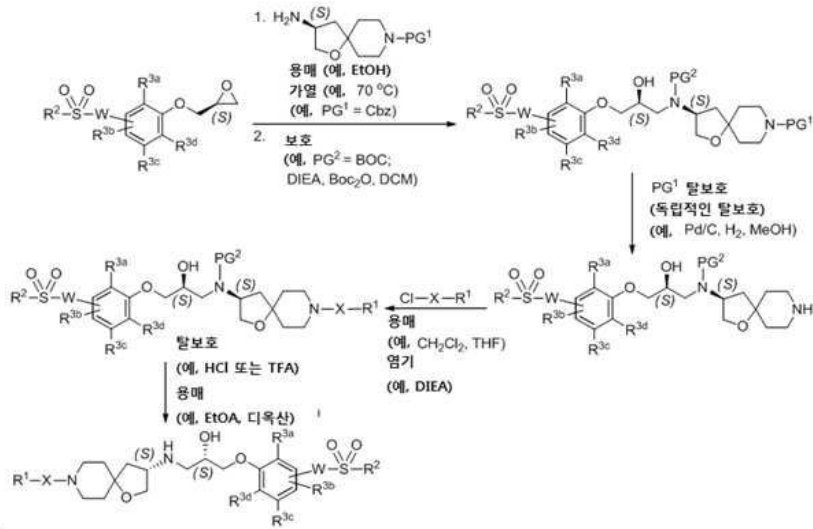
도면7

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



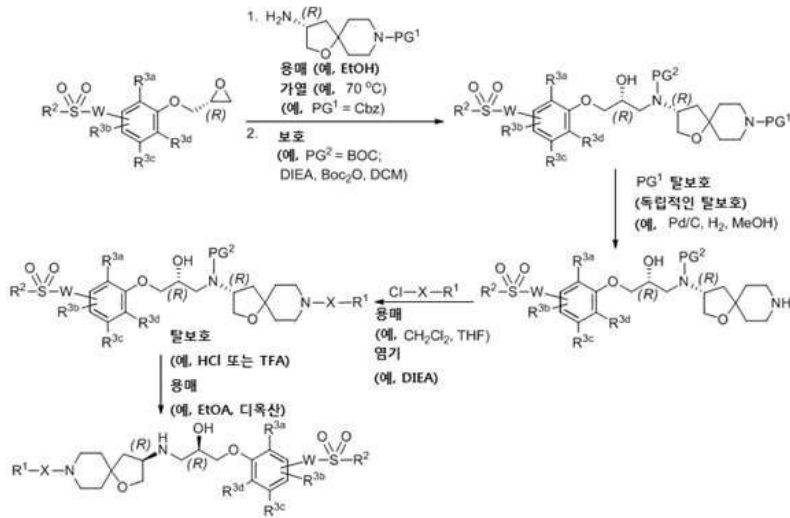
도면8

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



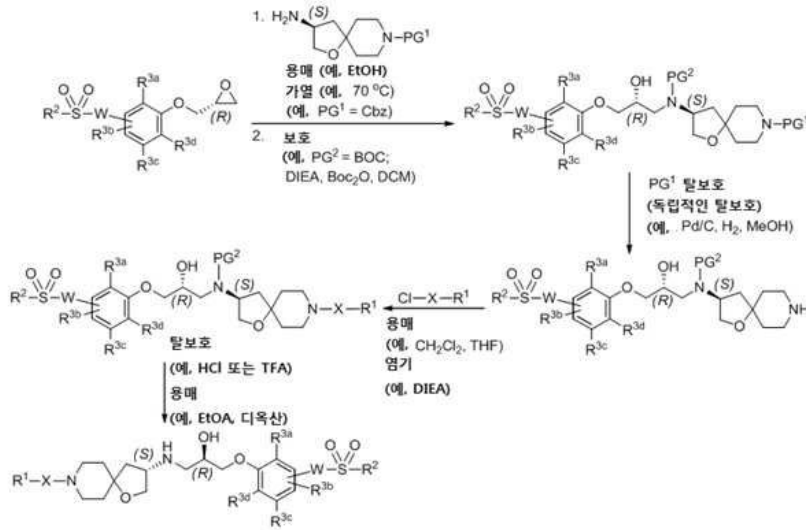
도면9

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



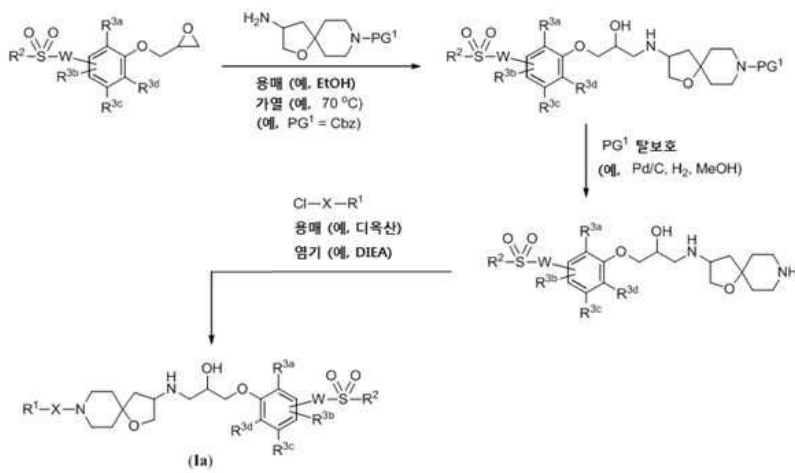
도면10

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



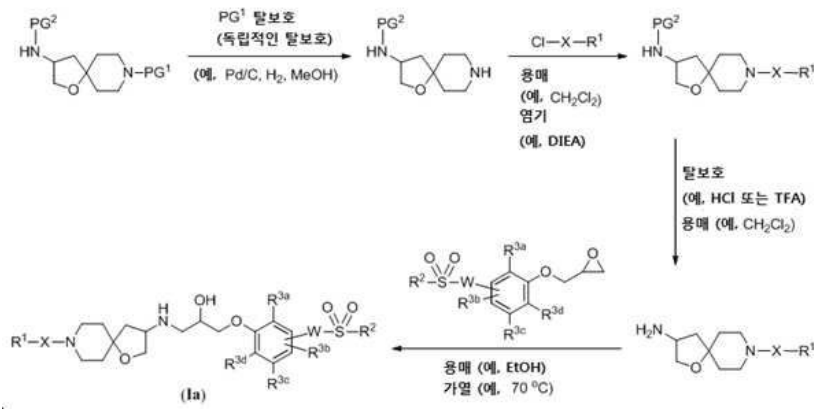
도면11

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



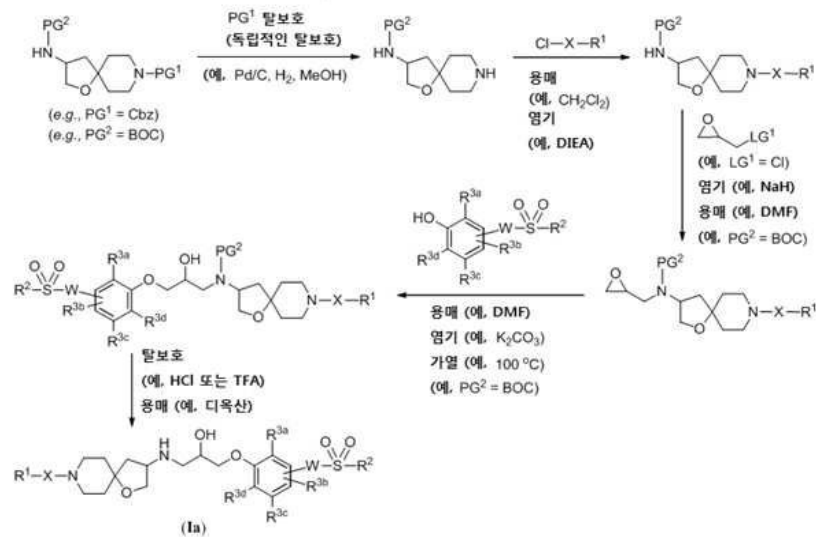
도면12

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



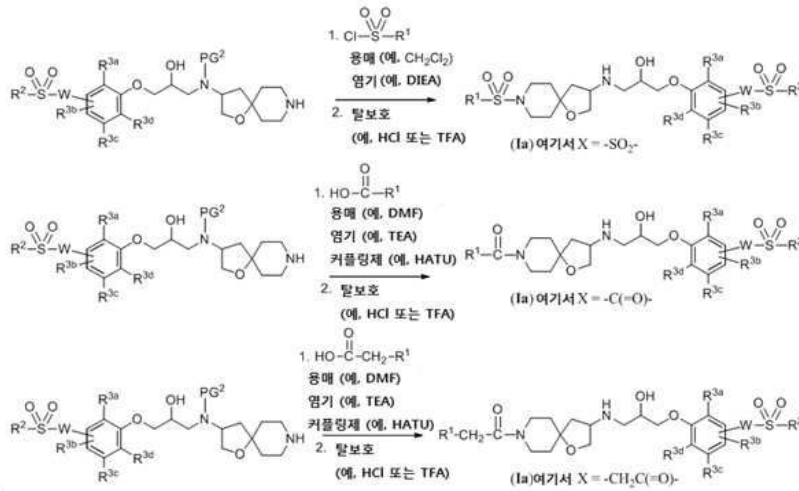
도면13

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



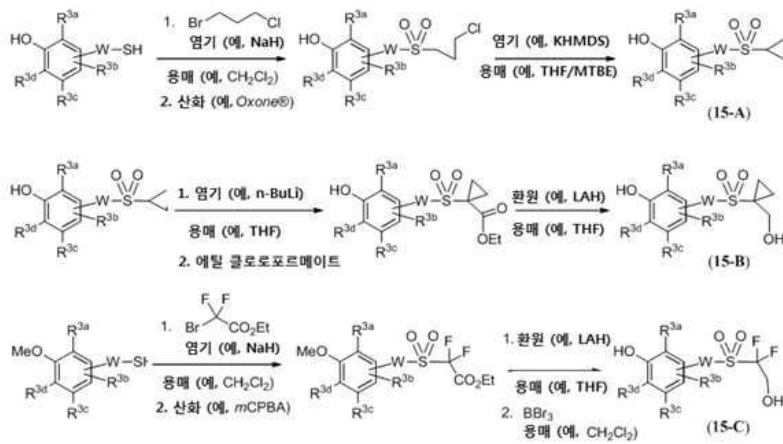
도면14

본 발명 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



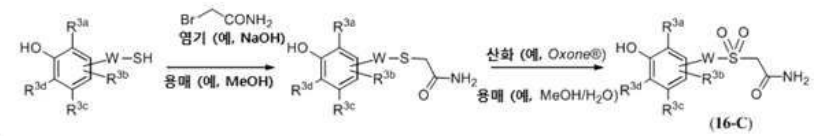
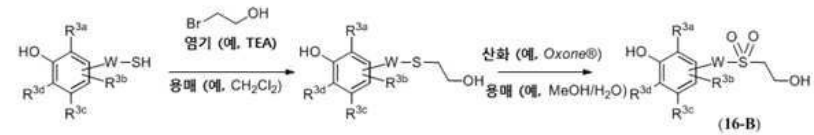
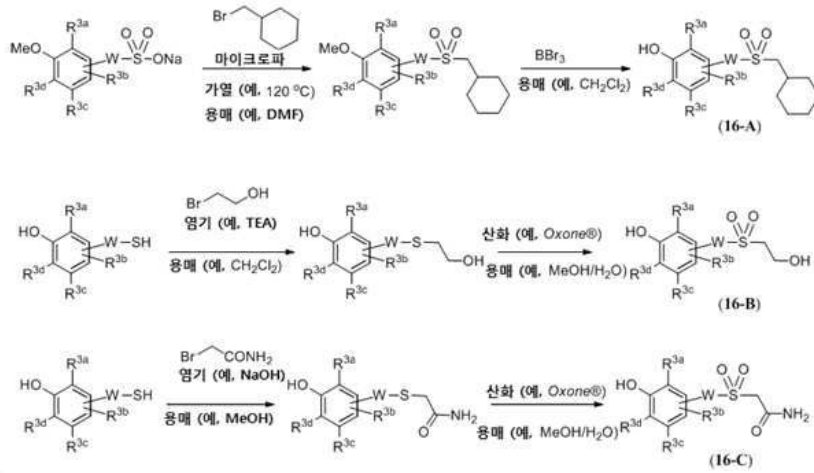
도면15

소정의 중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식



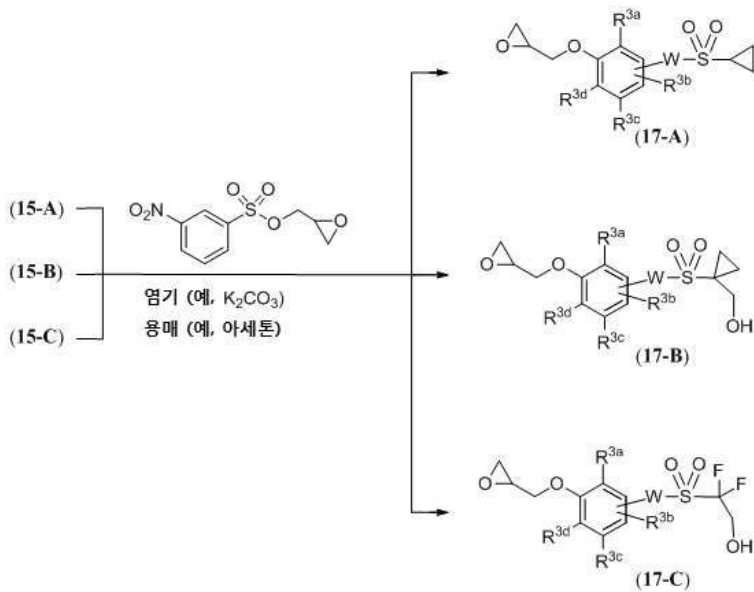
도면16

소정의 중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식



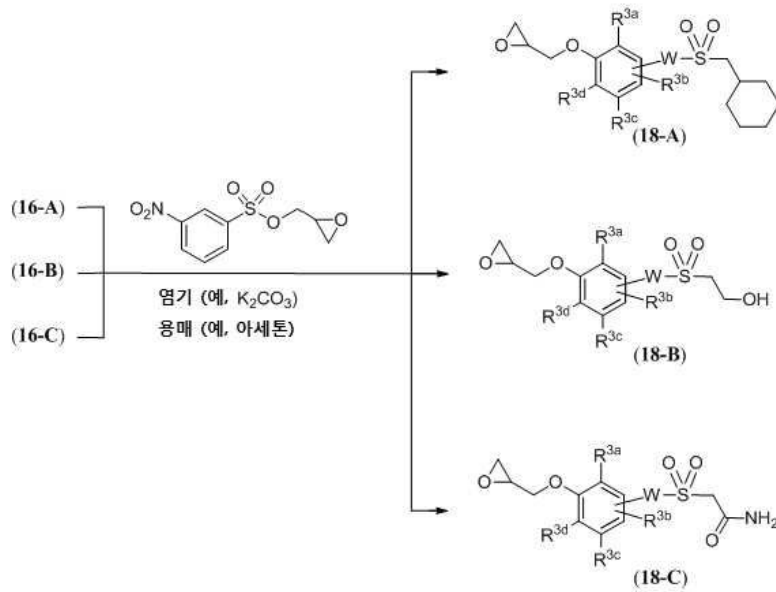
도면17

소정의 중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식



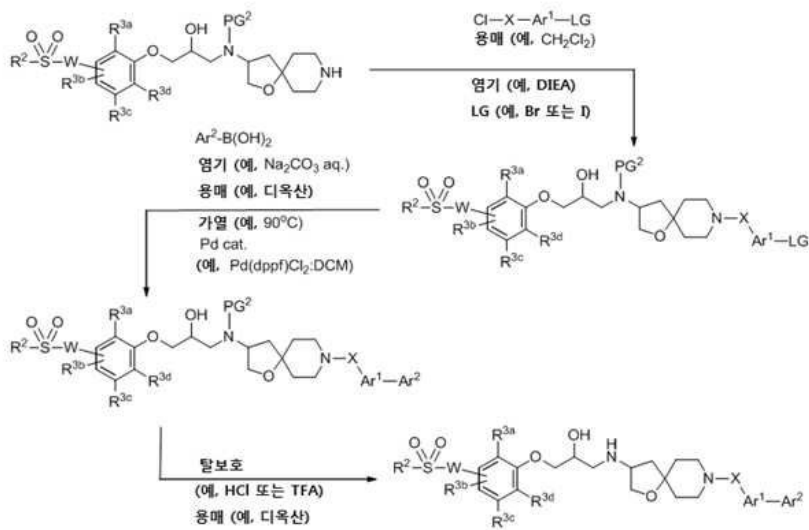
도면18

소정의 중간체 제조를 위한 일반적인 합성 방식



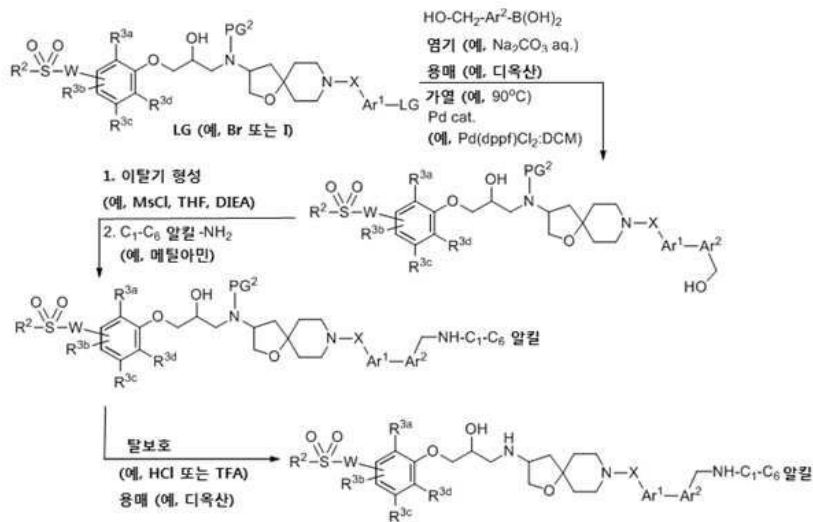
도면19

소정의 화학식 (Ia) 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



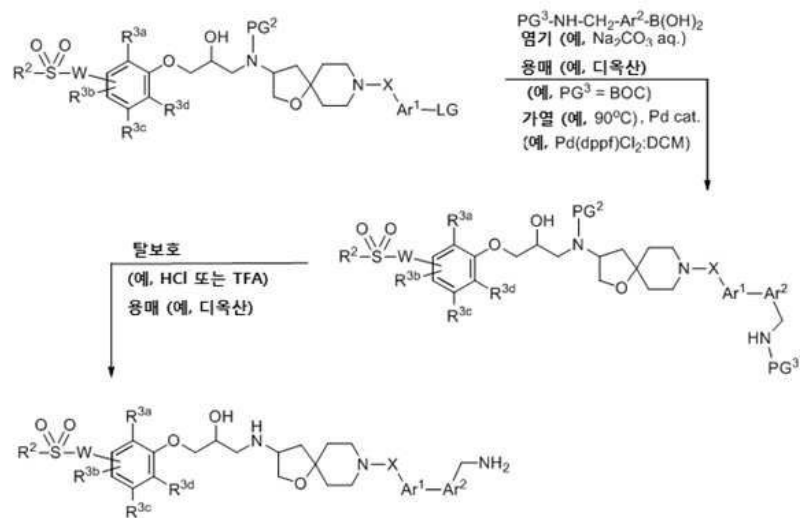
도면20

소정의 화학식 (Ia) 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



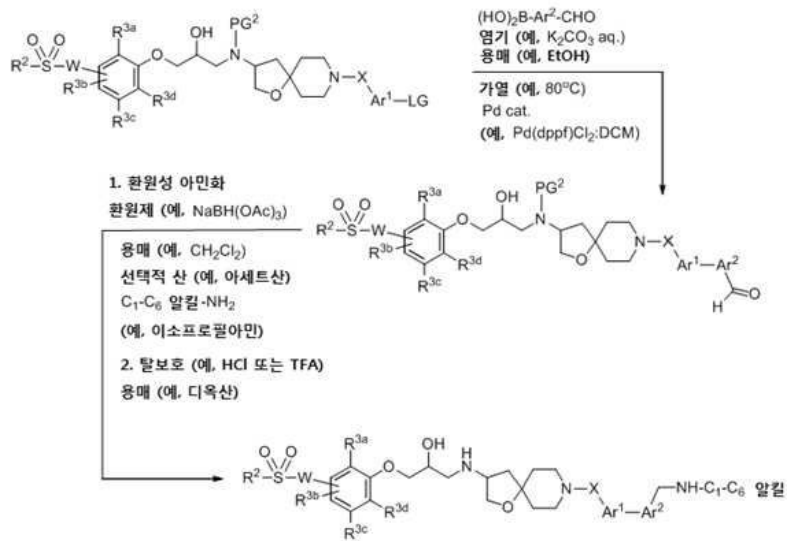
도면21

소정의 화학식 (Ia) 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식



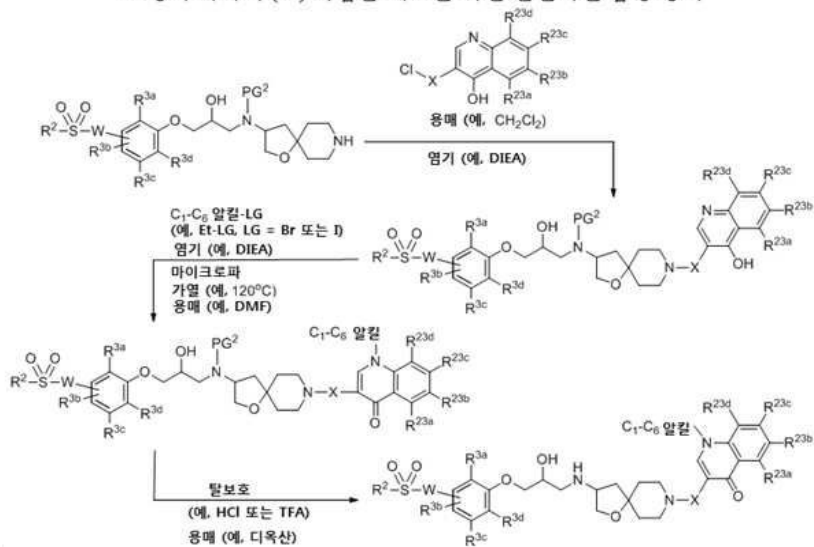
도면22

소정의 화학식 (Ia) 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식

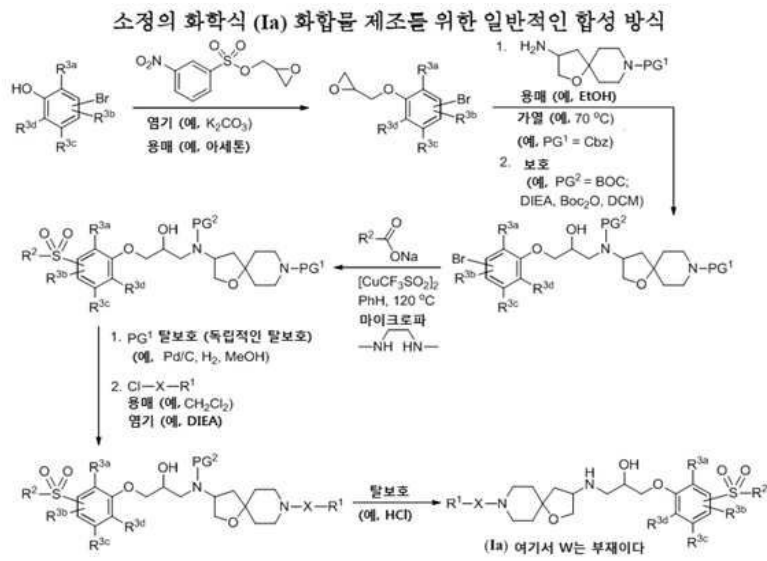


도면23

소정의 화학식 (Ia) 화합물 제조를 위한 일반적인 합성 방식

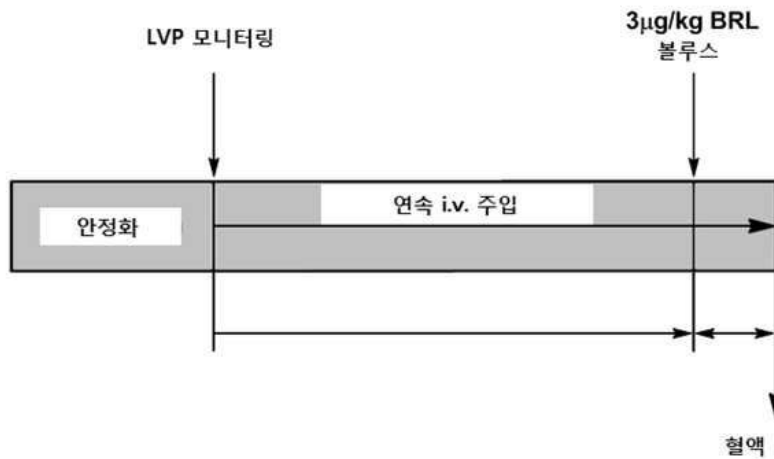


도면24



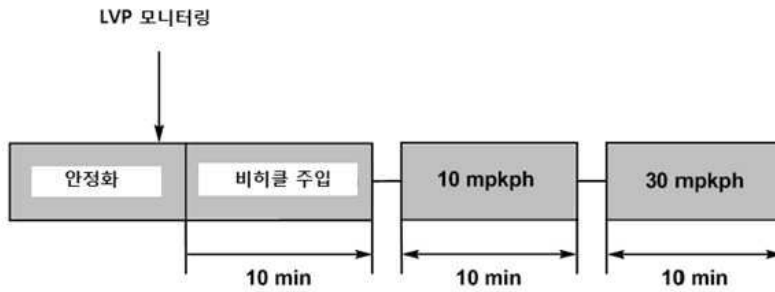
도면25

실시예 4에서 정상 래트에 대한 시험 화합물 투여 방식



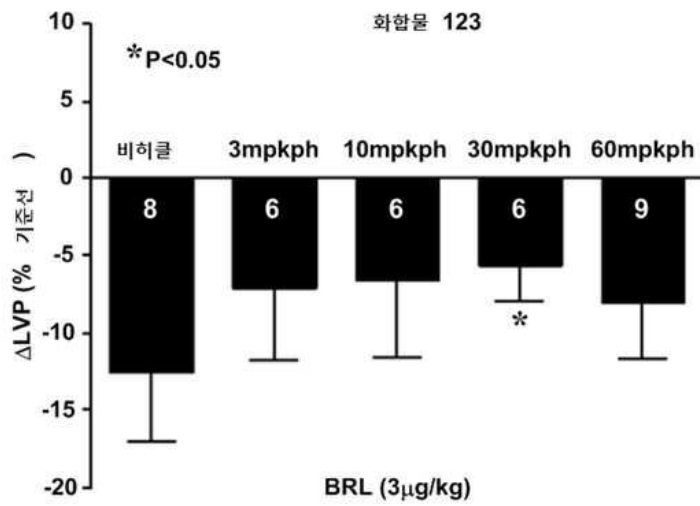
도면26

실시예 4 에서 심부전 래트에 대한 시험 화합물 투여 방식



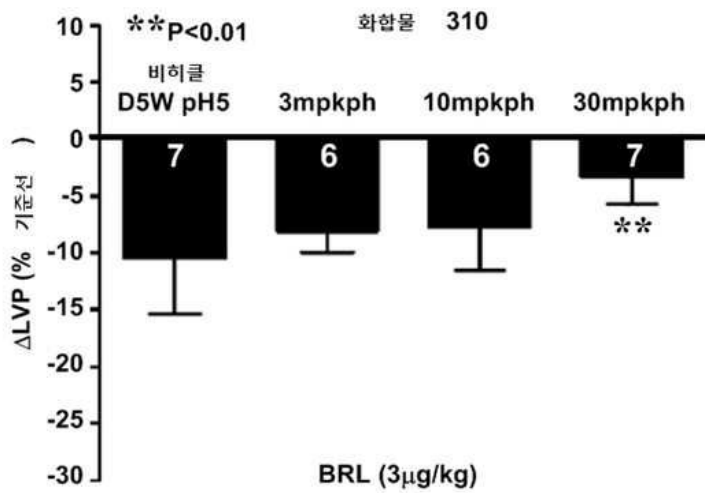
도면27

화합물 123 투여 이후 정상 래트에서 LVP 에 대한 BRL 의 음성 효과 억제



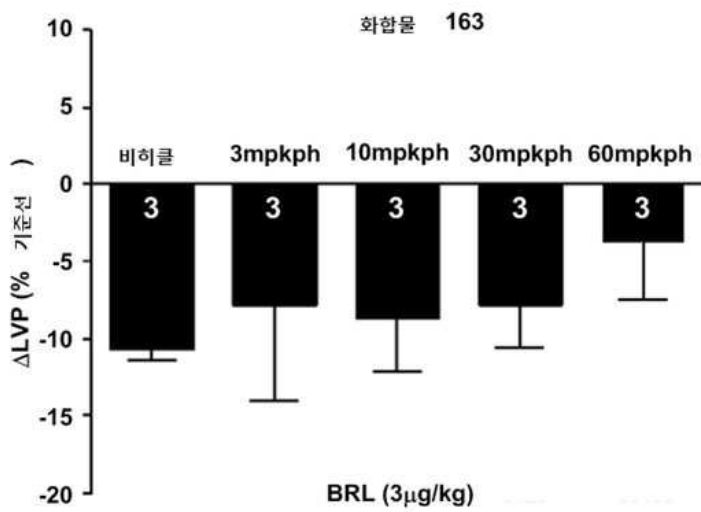
도면28

화합물 310 투여 이후 정상 래트에서 LVP 에 대한 BRL 의 음성 효과 억제



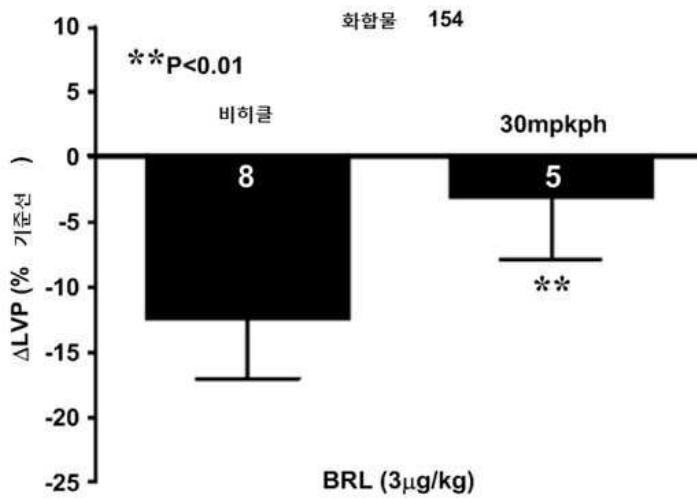
도면29

화합물 163 투여 이후 정상 래트에서 LVP 에 대한 BRL 의 음성 효과 억제



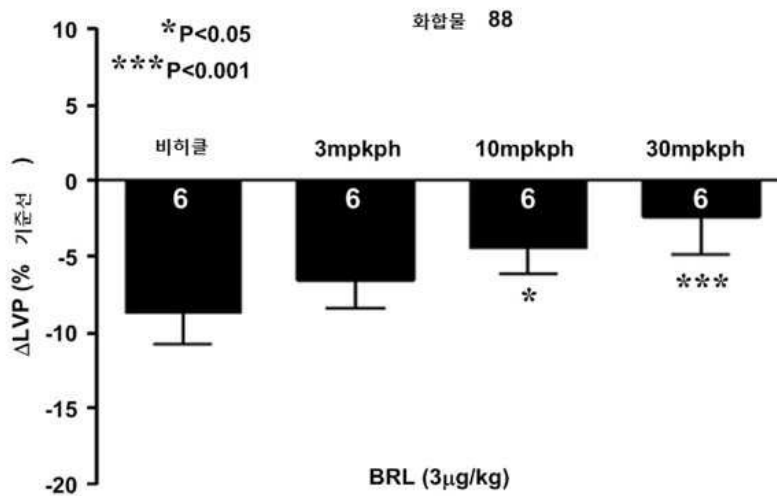
도면30

화합물 154 투여 이후 정상 래트에서 LVP 에 대한 BRL 의 음성 효과 억제



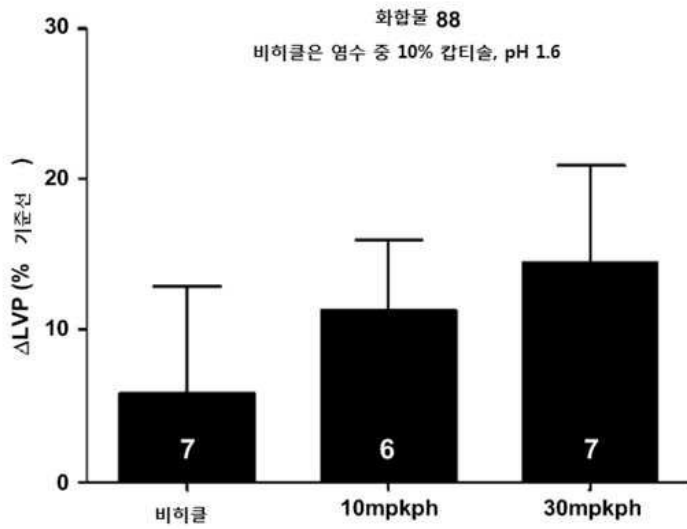
도면31

화합물 88 투여 이후 정상 래트에서 LVP 에 대한 BRL 의 음성 효과 억제



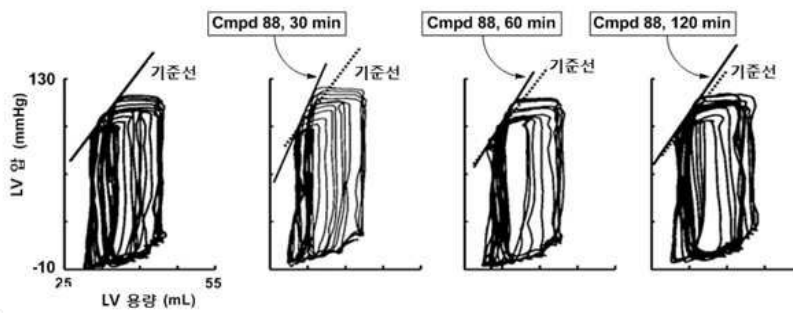
도면32

화합물 88 투여 이후 심부전 래트에서 LVP 에 대한 BRL 의 음성 효과 억제



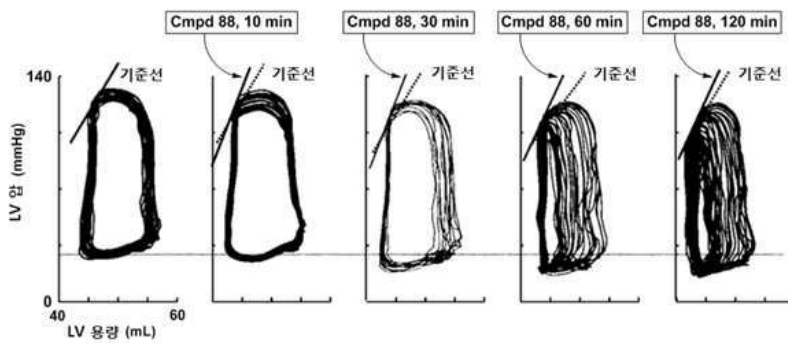
도면33a

심부전 이전 개에 대한 화합물 88 의 효과



도면33b

심부전 이후 개에 대한 화합물 88 의 효과



도면34

정상 개에서 (n=4) 혈역학 및 LV 수축성에 대한 화합물의 효과

혈역학 파라미터	정상 대조	화합물 88 이후		
	기준선	30 min	60 min	120 min
심박수 (박동/min)	108±8	109±7	105±8	108±7
최대 dP/dt (mmHg/sec)	2320±213	2368±147	2240±139	2204±139
최소 dP/dt (mmHg/sec)	-1993±143	-2053±109	-1973±109	-1944±98
박출량 (mL)	16.1±2.3	16.8±3.1	17.5±3.3	16.7±2.7
LV 확장-종기 압력 (mmHg)	6.4±2.7	6.0±1.4	7.2±1.6	6.9±2.3
LV 수축-종기 압력 (mmHg)	101±8.4	99±3.8	100±5.8	98±3.4
Minimum LV pressure (mmHg)	1.7±2.5	-0.8±2.0	0.3±2.1	-0.8±1.9
LV 확장-종기 용량 (mL)	50.3±9.3	50.7±5.1	51.2±4.2	51.6±5.0
LV 수축-종기 용량 (mL)	34.2±4.8	33.9±3.5	33.7±3.1	34.9±4.0
이완 시간 상수 (msec)	27.9±2.0	25.8±2.6	26.7±2.0	26.7±1.9
E _{ES} (mmHg/mL)	6.3±1.4	7.6 ±1.0	7.1±0.9	6.4±1.2
M _{SW} (mmHg)	73.7±6.3	80.2±5.6	79.5±5.3	72.3±5.3

값들은 평균 ± SD (n = 4)이다

E_{ES}: 선형 P_{ES}-V_{ES} 관계의 기울기

M_{SW}: slope of SW-V_{ED} 관계의 기울기