(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018 년 1 월 25 일 (25.01.2018)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2018/016743 A1

(51) 국제특허분류:
C07D 263/20 (2006.01) *A61K 31/421* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/006358

(22) 국제출원일: 2017 년 6 월 16 일 (16.06.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0091304 2016 년 7 월 19 일 (19.07.2016) KR

(71) 출원인: 재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단 **(DAEGU-GYEONGBUK MEDICAL INNOVATION FOUNDATION)** [KR/KR]; 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). **경북대학교병원 (KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL)** [KR/KR]; 41944 대구시 중구 동덕로 130, Daegu (KR). **경북대학교 산학협력단 (KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION)** [KR/KR]; 41566 대구시 북구 대학로 80, Daegu (KR).

(72) 발명자: **송민수 (SONG, Minsoo)**; 41086 대구시 동구 동호로 47, 203동 1302호, Daegu (KR). **이성우 (LEE, Sungwoo)**; 41951 대구시 중구 동덕로14길 17, Daegu (KR). **김숭현 (KIM, Soong-Hyun)**; 42285 대구시 수성구 고산로 70, 220동 1301호, Daegu (KR). **황희종 (HWANG, Hee Jong)**; 51461 경상남도 창원시 성산구 대암로77번길 50, Gyeongsangnam-do (KR). **이원석 (LEE, Won Seok)**; 04202 서울시 마포구 마포대로24길 16, 109동 403호, Seoul (KR). **이상광 (LEE, Sang Kwang)**; 39903 경상북도 칠곡군 왜관읍 전원1길 20, 108동 207호, Gyeongsangbuk-do (KR). **마민정 (MA, Minjung)**; 41531 대구시 북구 동북로 345, 112동 1401호, Daegu (KR). **이은혜 (LEE, Eunhye)**; 41197 대구시 동구 아양로7길 12, 107동 903호, Daegu (KR). **임춘영 (IM, Chun Young)**; 41109 대구시 동구 율하서로3길 7, 202호, Daegu (KR). **박가영 (PARK, Ga Young)**; 42606 대구시 달서구 선원로 241, 103동 303호, Daegu (KR). **우서연 (WOO, Seo Yeon)**; 15235 경기도 안산시 단원구 선부광장북로 67, 224동 1401호, Gyeonggi-do (KR). **고은비 (KO, Eun Bi)**; 41083 대구시 동구 안심로73길 12-4, 506호, Daegu (KR). **김용림 (KIM, Yong-Lim)**; 41944 대구시 중구 동덕로 130, Daegu (KR).

(74) 대리인: **안소영 (AHN, So Young)**; 06632 서울시 서초구 서초대로 344, 4층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) **Title:** OXAZOLIDINONE DERIVATIVE COMPOUND AS CETP INHIBITOR

(54) **발명의 명칭:** CETP 억제제로서의 옥사졸리딘온 유도체 화합물

(57) **Abstract:** The present invention provides an oxazolidinone derivative compound represented by chemical formula I, an optical isomer thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof. The compound represented by chemical formula I according to the present invention has a CETP-inhibiting effect, which leads to the effects of increasing HDL cholesterol and reducing LDL cholesterol, and a pharmaceutical composition containing the compound can be used for treating or preventing a disorder or a disease which is mediated by CETP or responds to CETP inhibition.

(57) **요약서:** 본 발명은 화학식 I로 표시되는 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 본 발명의 화학식 I로 표시되는 화합물은, CETP 저해 효과를 갖고, 이는 HDL-콜레스테롤을 상승시키고, LDL-콜레스테롤을 감소시키는 작용 효과를 나타내며, 이를 포함하는 약제학적 조성물은 CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 치료 또는 예방 용도로서 사용 가능하다.

WO 2018/016743 A1

명세서

발명의 명칭: CETP 억제제로서의 옥사졸리딘온 유도체 화합물

기술분야

[1] 본원은, 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염; 이들을 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물; 이들을 이용한 치료방법; 및 약제의 제조를 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[2] 죽상경화증 및 이와 관련된 관상 동맥 질환(CAD)은 현대 산업화 사회에서 사망의 주 요인 중 하나이다. 흡연, 비만, 운동 부족 등 2 차적 위험 인자들을 변화시키려는 시도가 지속되고 있고 이상지질혈증을 식이 변화 및 약물 치료법으로 치료할 수 있음에도 불구하고, 관상 심장 질환(CHD)은 미국 내 가장 보편적인 사망 원인으로 집계되고 있으며, 심혈관 질환은 모든 사망 중 44 %에 달하는 것으로 집계되었고, 이들 중 53 %가 죽상경화성 관상 심장 질환과 관련된 것으로 알려져 있다.

[3] 이와 같은 관상 심장 질환의 발전에 대한 위험성은 특정 혈장 지질 수준과 밀접하게 연관된 것으로 알려졌다. 상승된 LDL-콜레스테롤이 이상지질혈증의 가장 널리 알려진 형태일 수 있지만, 이것이 관상 심장 질환(CHD)에 대한 유일한 의미있는 지질 관련 기여인자인 것은 아니다. 낮은 HDL-콜레스테롤 또한 관상 심장 질환에 대해 알려져 있는 위험 인자이다. 높은 LDL-콜레스테롤 및 트라이글리세라이드 수준은 심혈관 질환의 발전 위험과 양의 상관관계가 있는 반면, 높은 수준의 HDL-콜레스테롤은 이와 음의 상관관계가 있다.

[4] 지단백질 수준의 대사를 제어하는 것은 많은 인자들과 관련되는 복잡하고 동역학적인 과정이다. 인체 내에서 지단백질 수준의 대사를 제어하는 주요 요소 중 하나는, HDL-콜레스테롤로부터 지단백질, 특히 VLDL을 함유하는 apoB로의 콜레스테릴 에스테르의 이동을 촉매시키는 혈장 글리코 단백질인 콜레스테릴 에스테르 수송 단백질(cholesterylester transfer protein; 이하 "CETP"라고 함)이다. CETP가 관여하는 전체 반응은, CETP가 트라이글리세라이드를 apoB 지단백질로부터 HDL-콜레스테롤로 운반하고 콜레스테롤 에스테르를 HDL-콜레스테롤로부터 apoB 지단백질로 수송하는 헤테로 교환이다. CETP는 콜레스테롤 역수송 (콜레스테롤이 말단 조직으로부터 간으로 수송됨) 기작에 관여하는 단백질로서, 이를 저해할 경우 HDL-콜레스테롤을 효과적으로 증가시켜 심혈관 질환을 예방할 수 있기 때문에 이를 저해할 수 있는 화합물을 개발하는 것은 매우 중요하다.

[5] 관상동맥성 심장 질환 위험과 관련하여, CETP 활성에서의 자연 변형의 효과와 상호 관련된 수많은 역학적 연구가 수행되어 왔다. 이러한 연구들에 의해 혈장 HDL-콜레스테롤 농도와 CETP 활성 사이의 반비례 관계가 확실히

증명되었으며, LDL-콜레스테롤의 수준을 낮추는 반면 HDL-콜레스테롤의 수준을 증가시킴으로써 CETP 지질 수송 활성의 약리학적 억제가 인체 내에서 유리하게 작용할 수 있다는 가설이 유도되었다.

[6] 그러나, 현재로서는 HDL-콜레스테롤의 순환 수준을 유리하게 상승시키는 방식의 약리학적 치료법은 거의 유용하지 않다. 특정 스타틴 및 몇몇 피브레이트는 중간 정도의 HDL-콜레스테롤 획득을 제공하지만, 스타틴은 죽상경화증의 치료 및 예방에서 약 1/3 정도의 위험 감소만을 달성하도록 도울 뿐이며, 이로 인해 죽상경화 동맥경화증 질환이 발생되는 것을 방지할 수 있는 것은 아니다. HDL-콜레스테롤을 상승시키는 데 가장 효과적인 치료법을 제공하는 것으로 임상적으로 보고된 니아신은, 부분적 홍조와 같은 부작용의 문제가 있다.

[7] 한편, CETP를 억제하는 신규한 부류의 화합물은 몇몇 제약 회사에서 연구 중이거나 임상 시험 중이며, 현재로서는 시판까지 가능해진 CETP 억제제는 없는 상황이다. 현재까지 개발된 CETP 저해제는 구조적으로 유사한 토세트라핍(Torcetrapib, 국제공개특허공보 WO 02/088085 호), 아나세트라핍(Anacetrapib, 국제공개특허공보WO 2006/014357호), 에바세트라핍(Evacetrapib, 미국공개특허공보 US 2010/0331309호) 및 DEZ001(TA-8995) 등이 있으며, 다른 하나는 벤젠싸이올(benzenethiol) 유도체인 달세트라핍(Dalcetrapib, 국제공개특허공보 WO 98/35937호)이 있다.

[8] 하지만, 이중 화이자(Pfizer)의 토세트라핍(Torcetrapib)은 혈압상승 및 사망률 증가로 임상 3상에서 중단되었으며, 이러한 부작용은 혈압상승과 관련된 알도스테론(aldosterone)과 코티코스테론(corticosterone)이라는 호르몬 수치 상승으로 혈압이 상승되고, 혈관벽을 두껍게 하여 염증 유발로 사망률이 증가할 수 있다는 연구 결과가 보고되었다(Forrest et al, British Journal of Pharmacology, 2008, 1-9).

[9] 다른 CETP 저해제인 로슈(Roche)의 달세트라핍(Dalcetrapib)도 임상 3상에서 중단되었는데, 토세트라핍과 같은 부작용은 보고되지 않았지만 효과적인 측면이 부족함이 알려져 있다(Alyse S Goldberg et al, Drug Design Development and Theraphy, 2012, 6, 251-259).

[10] 최근 머크(Merck)의 아나세트라핍(Anacetrapib)은 DEFINE(Determining the Efficacy and Tolerability of CETP Inhibition with Anacetrapib)이라는 임상 3상 결과에서 아나세트라핍을 복용한 환자들의 경우 HDL-콜레스테롤이 138% 증가하고 LDL-콜레스테롤이 40% 감소했다는 결과 발표가 있었다(Philip Barter et al, The New England Journal of Medicine, 2010, 363, 2406-2415). 이러한 결과를 바탕으로 머크는 약 3만명을 대상으로 아나세트라핍을 복용한 환자들의 심혈관계 질환 개선여부에 관한 임상을 진행 중에 있다(ClinicalTrials.gov, NCT01252953).

[11] 또한, 릴리(Lilly)의 에바세트라핍(Evacetrapib)은 임상 2상에서 용량 상관성

있게 HDL-콜레스테롤을 증가시키고 혈압상승과 같은 부작용이 없다는 것을 보여 최근 1만명을 대상으로 하는 임상 3상을 시작하였으나(ClinicalTrials.gov, NCT01687998), 임상 3상의 대규모 임상실험에서 효과가 없는 것으로 판단되어 프로그램(ACCELERATE)이 2015년 10월에 종료되었다.

[12] 한편, 데지마(Dezima)에서 암젠(Amgen)으로 기술이전된 DEZ001의 경우 2015년 9월에 임상 2상(TULIP)을 완료한 상태이다.

[13] 신규로 개발하고자 하는 CETP 저해제는 현재까지 개발된 CETP 저해제 또는 개발 중인 CETP 저해제 보다 장점을 가지기 위해 노력을 하고 있으며, 이러한 장점들로는, 예를 들어, 약효 우수성(efficacy), 부작용 감소(off-target effects), 생체이용률 증가(bioavailability), 음식물 효과 감소(food effect) 등이 있을 수 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[14] 본 발명의 목적은, 신규한 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다.

[15] 본 발명의 다른 목적은, 신규한 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물; 상기 옥사졸리인온 유도체 화합물 등을 이용한 상기 장애 또는 질환의 치료 방법; 및 상기 장애 또는 질환의 치료용 약제를 제조하기 위한 상기 옥사졸리인온 유도체 화합물 등의 용도를 제공하는 것이다.

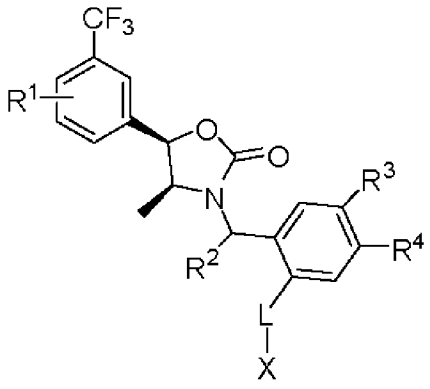
[16] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

[17] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 I로 표시되는 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[18] [화학식 I]

[19]



[20] 상기 식에서,

[21] R^1 은 -할로 또는 $-CF_3$이고;

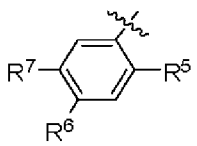
[22] R^2 는 H, $-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-(CH_2)_m$-아릴이고 {여기서, 아릴의 하나 이상의 수소는 할로 또는 $-O-(C_1-C_4$ 알킬)로 치환될 수 있고, 상기 $-O-(C_1-C_4$ 알킬)의 하나 이상의 수소는 할로로 치환될 수 있음};

[23] R^3 는 H, 할로, $-(C_1-C_4$ 알킬), $-CF_3$, $-C(=O)-(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)-(C_2-C_4$ 알케닐), $-O-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-O-(C_3-C_7$ 시클로알킬)이고 {여기서, $-C(=O)-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-C(=O)-(C_2-C_4$ 알케닐)의 하나 이상의 수소는 할로로 치환될 수 있음};

[24] R^4 는 H 또는 할로이고;

[25] L은 -(C≡C)- 또는 아무 것도 아닌 것(null)이고;

[26] X 는 H, $-(C_1-C_4$ 알킬), $-(C_1-C_4$ 알킬)-(C_3-C_7 시클로알킬), $-(C_3-C_7$ 시클로알킬), 또는 $-SiR^8R^9R^{10}$ 이고,



[27] R^5 는 H 또는 $-O(C_1-C_4$ 알킬) 이고,

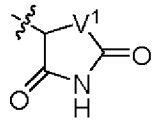
[28] R^6 는 H, $-(C_1-C_4$ 알킬), $-CF_3$ 또는 할로이고,

[29] R^7 은 H, -OH 또는 $-Y-(CH_2)_n-Z$ 이고,

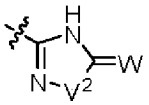
[30] R^8, R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 $-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 아릴이고,

[31] Y 는 -O- 또는 -S- 이고,

[32] Z는 $-(C_3-C_7$ 시클로알킬), -C=N, $-C(=O)-R^A$, $-C(=S)-R^B$, $-P(=O)(OH)-R^C$, $-S(=O)_2-R^D$, $-NHC(=O)NHS(=O)_2-R^E$, 아릴, 헤테로아릴,

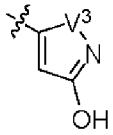


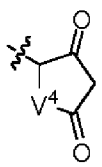
,



,

또는





이고 {여기서, $-(C_3-C_7$ 시클로알킬)의 하나 이상의 수소는 -(C=O)-OH 또는 $-(C=O)-O(C_1-C_4$ 알킬)로 치환될 수 있고, 아릴 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 수소는 -OH, $-O(C=O)-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 할로로 치환될 수 있음};

[33] R^A 내지 R^E 는 각각 독립적으로 $-(C_1-C_4$ 알킬), -OH, $-O(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-NR^FR^G$ 이고;

[34] R^F 및 R^G 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-C(=O)-(C_1-C_4$ 알킬)이고;

[35] V^1 내지 V^4 는 각각 독립적으로 $-CH_2-$, -NH-, -O- 또는 -S- 이고;

[36] W는 -O- 또는 -S- 이고;

[37] m 은 0 내지 2의 정수이고;

[38] n은 0 내지 6의 정수이다.

[39] 본원의 제 2 측면은, 본원의 제 1 측면 및 이의 구현예들에 따른 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염; 및 1 종 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 조성물을 제공한다.

[40] 본원의 제 3 측면은, 본원의 제 1 측면 및 이의 구현예들에 따른 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 약제학적 조성물을 제공한다.

[41] 본원의 제 4 측면은, 본원의 제 1 측면 및 이의 구현예들에 따른 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 이용한, CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 치료 방법을 제공한다.

[42] 본원의 제 5 측면은, CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 치료용 약제의 제조를 위한, 본원의 제 1 측면 및 이의 구현예들에 따른 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

발명의 효과

[43] 본 발명에 따른 신규한 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은, 부작용이 적고 효과적으로 CETP를 저해시키는 작용 효과를 나타낸다.

[44] 본 발명에 따른 신규한 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은, CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 치료 또는 예방 용도로 유용하게 사용할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[45] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[46] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[47] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가

언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.

[48] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "~(하는) 단계" 또는 "~의 단계"는 "~를 위한 단계"를 의미하지 않는다.

[49] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합(들)"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[50] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.

[51] 본원 명세서 전체에서, "할로"또는 "할로기"는, F, Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[52] 본원 명세서 전체에서, "알킬" 또는"알킬기"는, 각각, 선형 또는 분지형의, 포화 또는 불포화의, 탄소수 1 내지 10 의 알킬기일 수 있으며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵실, 옥틸, 노닐, 데실, 또는 이들의 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[53] 본원 명세서 전체에서, 단독으로 또는 또 다른 기의 일부분으로서 용어 "아릴" 또는"아릴기"는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 고리, 예를 들어, 페닐, 치환된 페닐뿐만 아니라, 접합된 기, 예를 들어 나프틸, 페난트레닐, 인데닐, 테트라히드로나프틸 및 인다닐 등을 포함한다. 예를 들어, 상기 "아릴" 또는"아릴기"는 6개 이상의 원자를 갖는 1개 이상의 고리를 함유하며, 22개 이하의 원자를 함유하는 5개 이하의 고리가 존재할 수 있고, 인접 탄소 원자 또는 적합한 헤테로원자 사이에 이중 결합이 교대로(공명) 존재할 수 있다. 상기 "아릴" 또는"아릴기"는 임의로 할로겐, 예컨대 F, Br, Cl 또는 I, 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 알킬옥시카르보닐, 니트로, 알케닐옥시, 트라이플루오로메틸, 아미노, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시아노, 알킬 S(O)m (m=O, 1, 2) 또는 티올을 비롯한, 그러나 이에 한정되지 않는 1개 이상의 기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 상기 "아릴" 또는"아릴기"는 페닐, 상기한 바와 같이 치환된 페닐, 페닐, 나프틸, 또는 상기한 바와 같이 치환된 나프틸일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[54] 본원 명세서 전체에서, "알콕시" 또는"알콕시기"는 상기 정의된"알킬기"와 산소 원자가 결합된 알콕시기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[55] 본원 명세서 전체에서, "알킬렌-디옥시기"는, 두 개의 산소 사이에 알킬렌기가 위치하는 것일 수 있으며, 상기 "알킬렌기"는 탄소수 1 내지 10 의 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵실렌, 옥틸렌, 노닐렌, 데실렌, 또는 이들의 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에

제한되지 않을 수 있다.

[56] 본원 명세서 전체에서, 단독으로 또는 또다른 기의 일부분으로서 용어"아민기"는 $-NH_2$를 의미하며, 또한, 상기 "아민기"는 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체, 예컨대 알킬, 아릴, 아릴알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 티오알킬, 카르보닐 또는 카르복실로 임의로 치환될 수 있다.

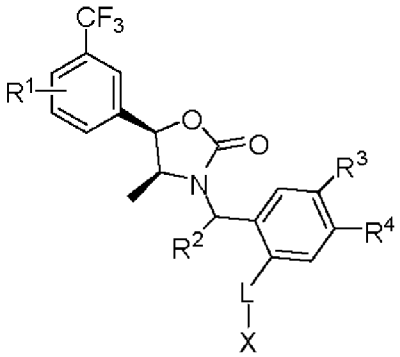
[57] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되지 않을 수 있다.

[58] <u>옥사졸리딘온 유도체 화합물</u>

[59] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 I로 표시되는 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[60] [화학식 I]

[61]



[62] 상기 식에서,

[63] R^1 은 -할로 또는 $-CF_3$이고;

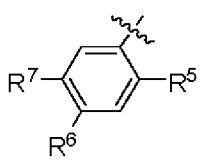
[64] R^2 는 H, $-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-(CH_2)_m$-아릴이고 {여기서, 아릴의 하나 이상의 수소는 할로 또는 $-O-(C_1-C_4$ 알킬)로 치환될 수 있고, 상기 $-O-(C_1-C_4$ 알킬)의 하나 이상의 수소는 할로로 치환될 수 있음};

[65] R^3 는 H, 할로, $-(C_1-C_4$ 알킬), $-CF_3$, $-C(=O)-(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)-(C_2-C_4$ 알케닐), $-O-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-O-(C_3-C_7$ 시클로알킬)이고 {여기서, $-C(=O)-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-C(=O)-(C_2-C_4$ 알케닐)의 하나 이상의 수소는 할로로 치환될 수 있음};

[66] R^4 는 H 또는는 할로이고;

[67] L은 -(C≡C)- 또는 아무 것도 아닌 것(null)이고;

[68] X 는 H, $-(C_1-C_4$ 알킬), $-(C_1-C_4$ 알킬)$-(C_3-C_7$ 시클로알킬), $-(C_3-C_7$ 시클로알킬), 또는 $-SiR^8R^9R^{10}$ 이고,



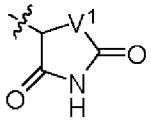
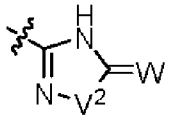
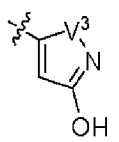
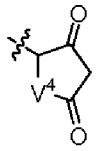
[69] R^5 는 H 또는 $-O(C_1-C_4$ 알킬) 이고,

[70] R^6 는 H, -(C_1-C_4 알킬), -CF_3 또는 할로이고,

[71] R^7 은 H, -OH 또는 -Y-$(CH_2)_n$-Z 이고,

[72] R^8, R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 -(C_1-C_4 알킬) 또는 아릴이고,

[73] Y 는 -O- 또는 -S- 이고,

[74] Z는 -(C_3-C_7 시클로알킬), -C=N, -C(=O)-R^A, -C(=S)-R^B, -P(=O)(OH)-R^C, -S(=O)$_2$-R^D, -NHC(=O)NHS(=O)$_2$-R^E, 아릴, 헤테로아릴, , ,  또는  이고 {여기서, -(C_3-C_7 시클로알킬)의 하나 이상의 수소는 -(C=O)-OH 또는 -(C=O)-O(C_1-C_4 알킬)로 치환될 수 있고, 아릴 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 수소는 -OH, -O(C=O)-(C_1-C_4 알킬) 또는 할로로 치환될 수 있음};

[75] R^A 내지 R^E 는 각각 독립적으로 -(C_1-C_4 알킬), -OH, -O(C_1-C_4 알킬) 또는 -NR^FR^G 이고;

[76] R^F 및 R^G 는 각각 독립적으로 H, -(C_1-C_4 알킬) 또는 -C(=O)-(C_1-C_4 알킬)이고;

[77] V^1 내지 V^4 는 각각 독립적으로 -CH_2-, -NH-, -O- 또는 -S- 이고;

[78] W는 -O- 또는 -S- 이고;

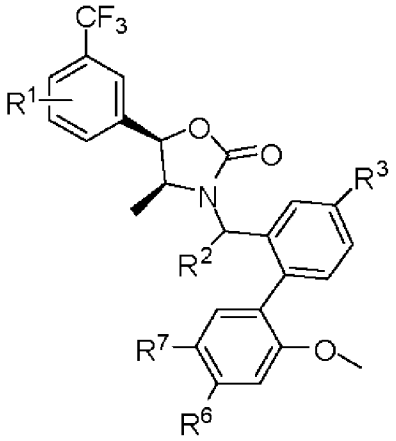
[79] m 은 0 내지 2의 정수이고;

[80] n은 0 내지 6의 정수이다.

[81] 본원의 일 구현예에 있어서, 본원의 제 1 측면의 상기 화학식 I로 표시되는 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은, 하기 화학식 Ia로 표시되는 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[82] [화학식 Ia]

[83]



[84] 상기 식에서,

[85] R^1 은 -할로 또는 $-CF_3$이고;

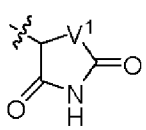
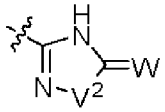
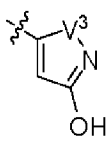
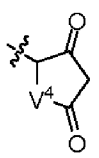
[86] R^2 는 H 또는 $-(C_1-C_4$ 알킬)이고;

[87] R^3 는 H, 할로, $-(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)-(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)-(C_2-C_4$ 알케닐) 또는 $-CF_3$이고 {여기서, $-C(=O)-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-C(=O)-(C_2-C_4$ 알케닐)의 하나 이상의 수소는 할로로 치환될 수 있음};

[88] R^6 는 H, $-(C_1-C_4$ 알킬), $-CF_3$ 또는 할로이고;

[89] R^7 은 H, -OH 또는 $-Y-(CH_2)_n-Z$ 이고;

[90] Y 는 -O- 또는 -S- 이고;

[91] Z는 $-(C_3-C_7$ 시클로알킬), -C=N, $-C(=O)-R^A$, $-C(=S)-R^B$, $-P(=O)(OH)-R^C$, $-S(=O)_2-R^D$, $-NHC(=O)NHS(=O)_2-R^E$, 아릴, 헤테로아릴, , ,  또는  이고 {여기서, $-(C_3-C_7$ 시클로알킬)의 하나 이상의 수소는 -(C=O)-OH 또는 $-(C=O)-O(C_1-C_4$ 알킬)로 치환될 수 있고, 아릴 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 수소는 -OH, $-O(C=O)-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 할로로 치환될 수 있음};

[92] R^A 내지 R^E 는 각각 독립적으로 $-(C_1-C_4$ 알킬), -OH, $-O(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-NR^FR^G$ 이고;

[93] R^F 및 R^G 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-C(=O)-(C_1-C_4$ 알킬)이고;

[94] V^1 내지 V^4 는 각각 독립적으로 $-CH_2-$, -NH-, -O- 또는 -S- 이고;

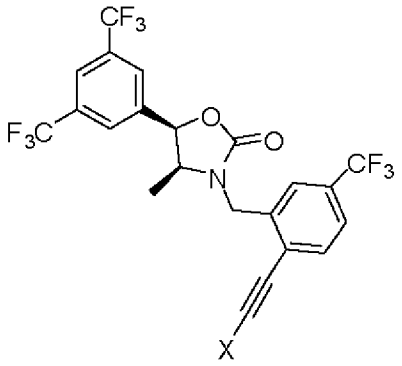
[95] W는 -O- 또는 -S- 이고;

[96] n은 0 내지 6의 정수이다.

[97] 또한, 본원의 일 구현예에 있어서, 본원의 제 1측면의 상기 화학식 I로 표시되는 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은, 하기 화학식 Ib로 표시되는 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

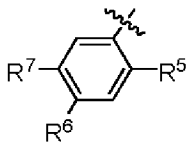
[98] [화학식 Ib]

[99]



[100] 상기 식에서,

[101] X 는 H, -(C_1-C_4 알킬), -(C_1-C_4 알킬)-(C_3-C_7 시클로알킬), -(C_3-C_7 시클로알킬), 또는 -$SiR^8R^9R^{10}$ 이고,



[102] R^5 는 -OCH_3 이고;

[103] R^6 는 H 또는 할로이고;

[104] R^7 은 H 또는 -O-$(CH_2)_n$-(C=O)-R^A 이고;

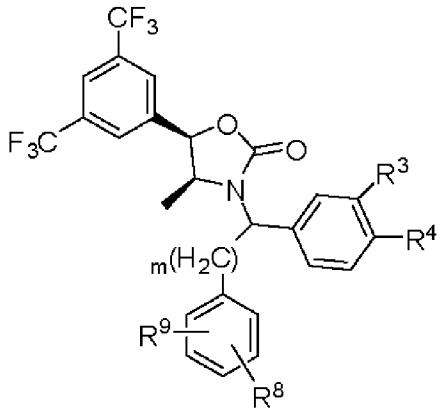
[105] R^8, R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 -(C_1-C_4 알킬) 또는 아릴이고,

[106] R^A 는 -OH 또는 -O(C_1-C_4 알킬)이고; n은 1 내지 5의 정수이다.

[107] 또한, 본원의 일 구현예에 있어서, 본원의 제 1 측면의 상기 화학식 I로 표시되는 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은, 하기 화학식 Ic로 표시되는 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[108] [화학식 Ic]

[109]



[110] 상기 식에서,

[111] R^3 는 -O-(C_1-C_4 알킬) 또는 -O-(C_3-C_7 시클로알킬)이고,

[112] R^4 는 할로이고,

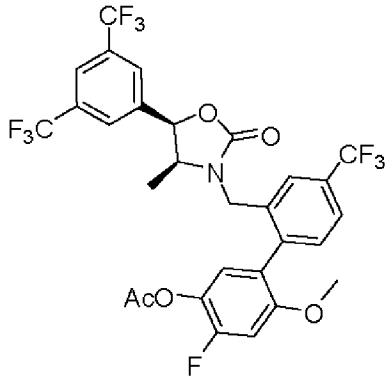
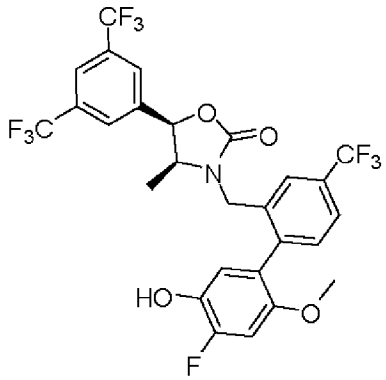
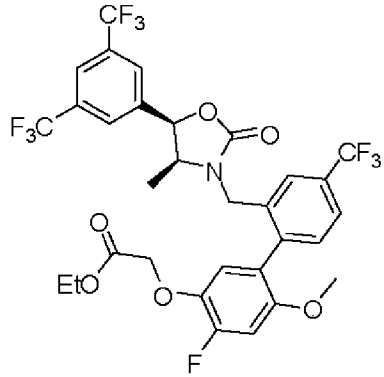
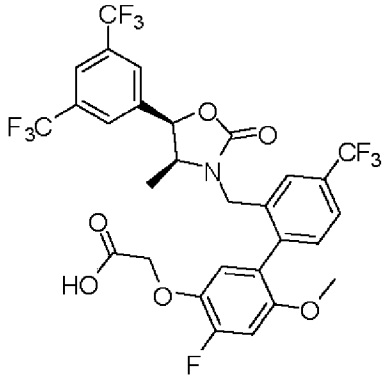
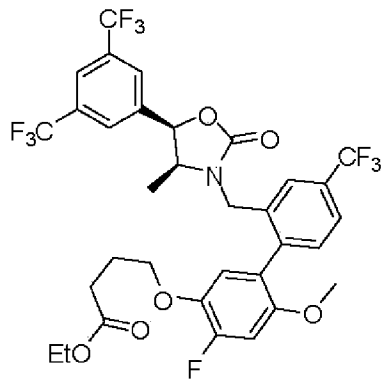
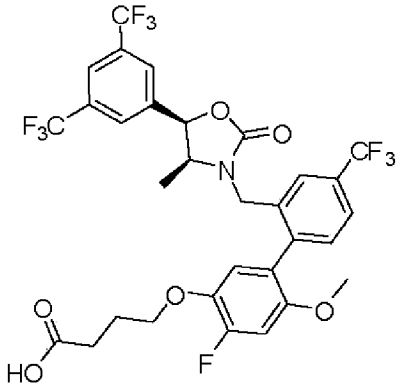
[113] R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 H, 할로 또는 -O-(C_1-C_4 알킬)이고 {여기서, -O-(C_1-C_4 알킬)의 하나 이상의 수소는 할로로 치환될 수 있음},

[114] m 은 0 내지 2의 정수이다.

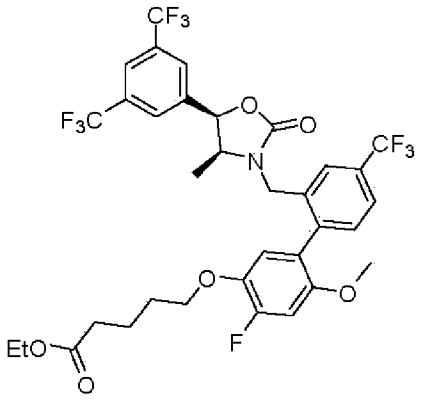
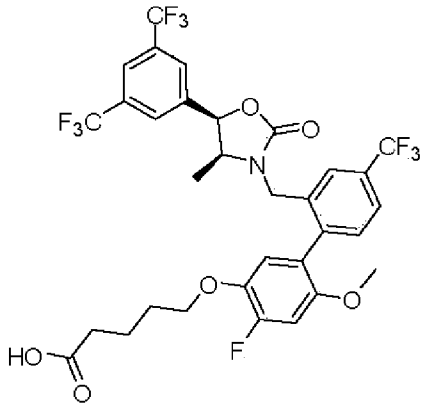
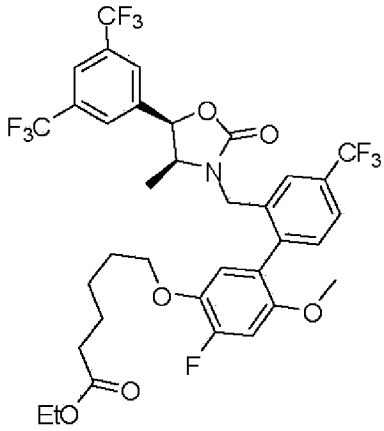
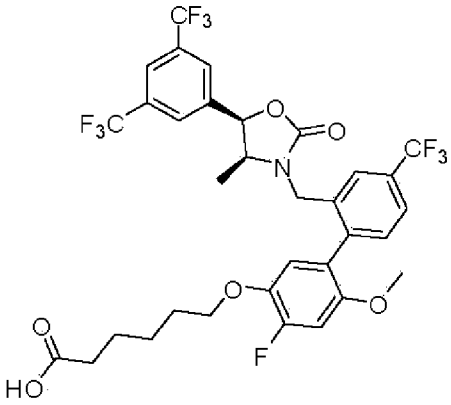
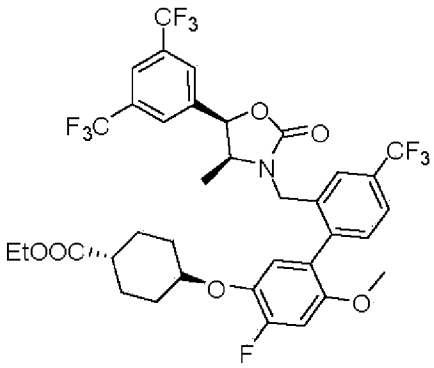
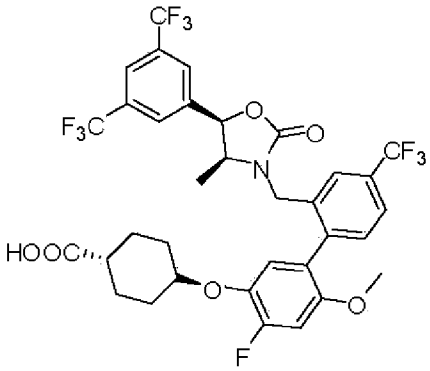
[115] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 Ia로 표시되는 화합물은 하기 [표 1]에 표시된 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[116] [표 1]

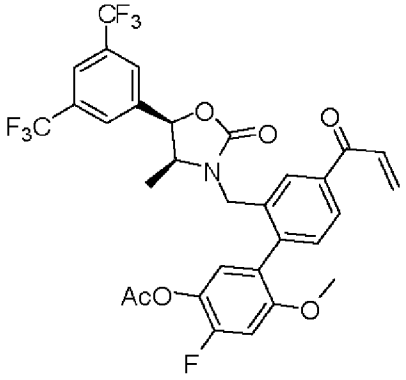
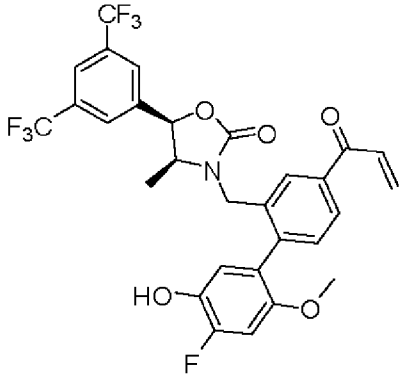
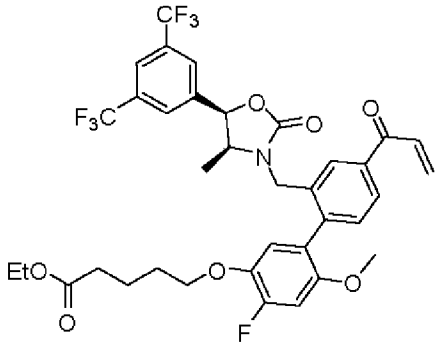
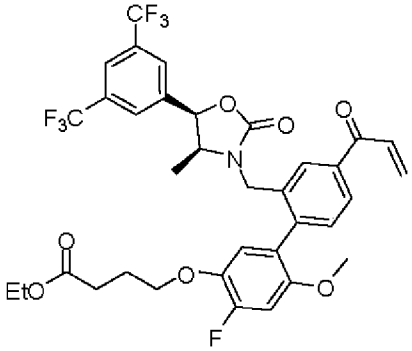
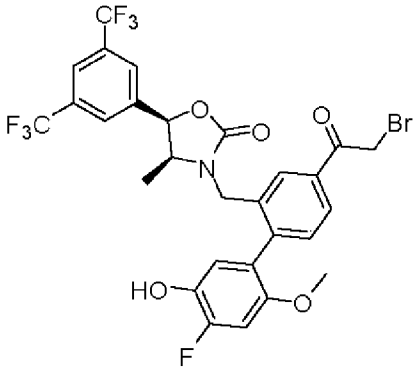
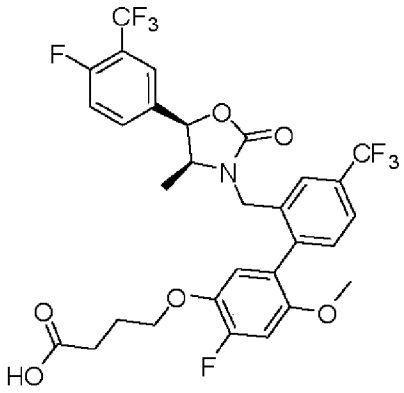
[117]

1		2	
3		4	
5		6	

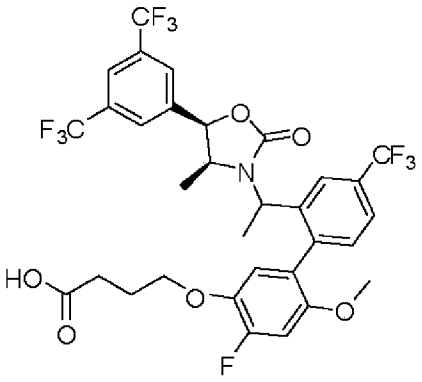
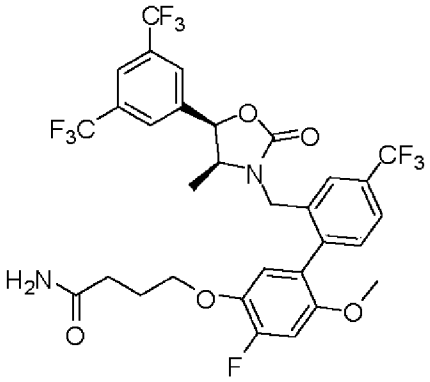
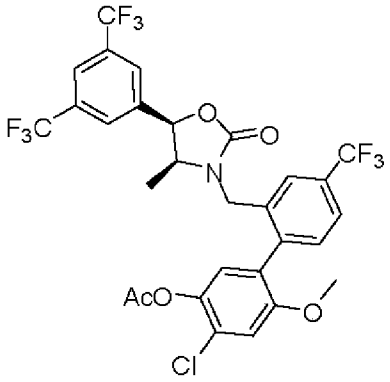
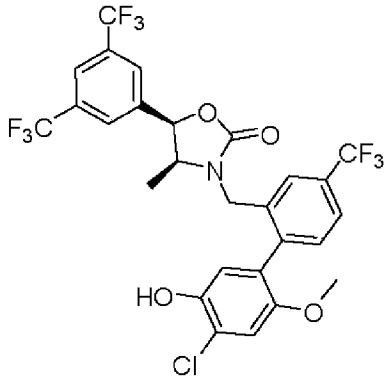
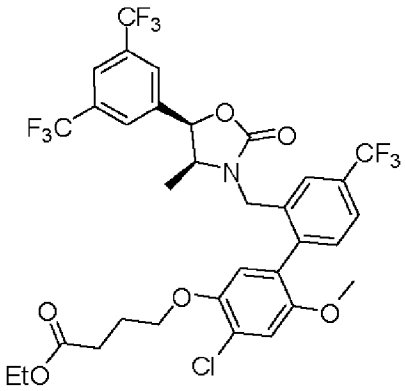
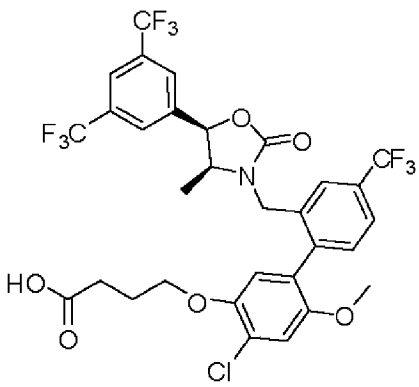
[118]

7		8	
9		10	
11		12	

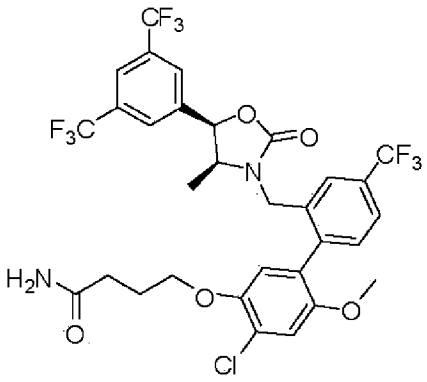
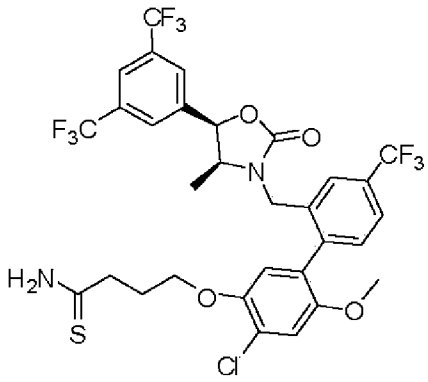
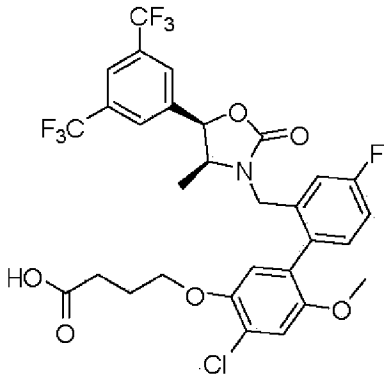
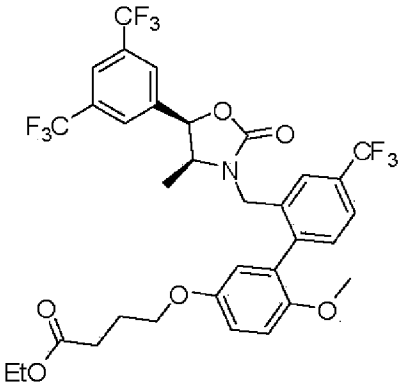
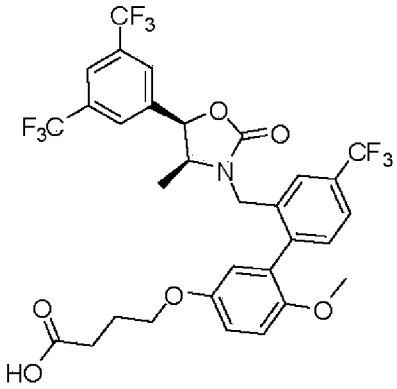
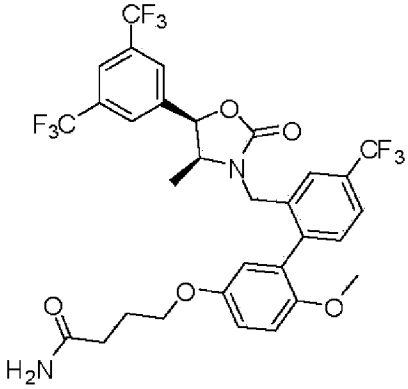
[119]

13		14	
15		16	
17		18	

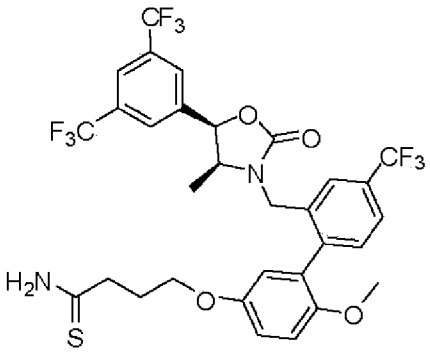
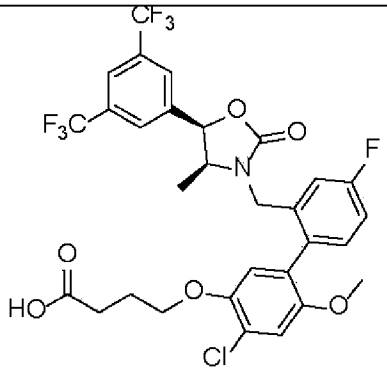
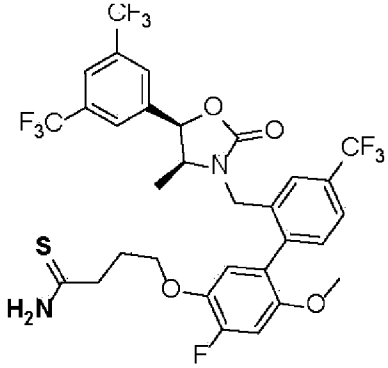
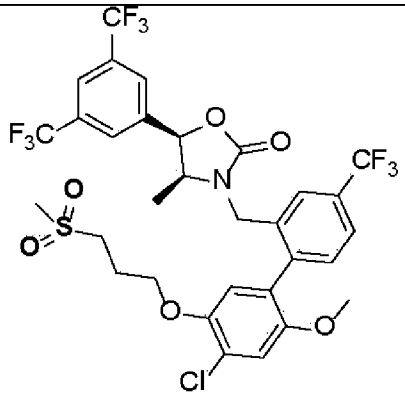
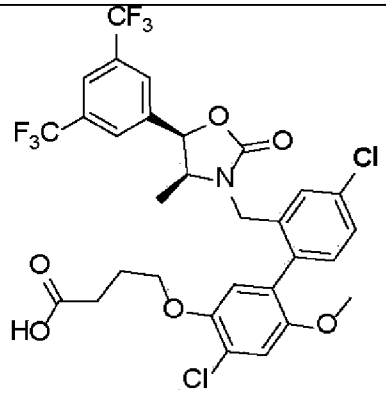
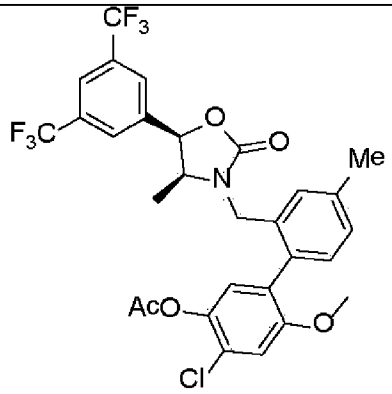
[120]

19		20	
21		22	
23		24	

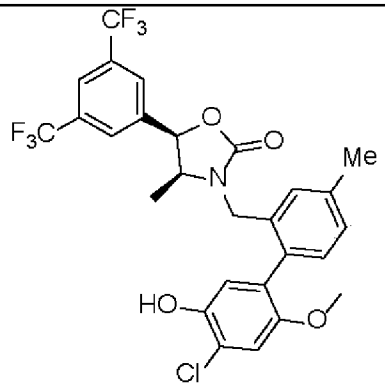
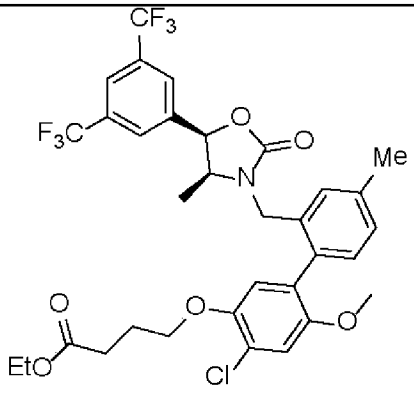
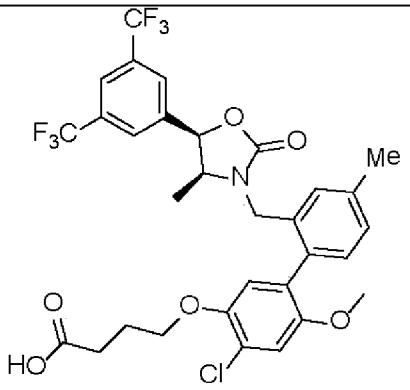
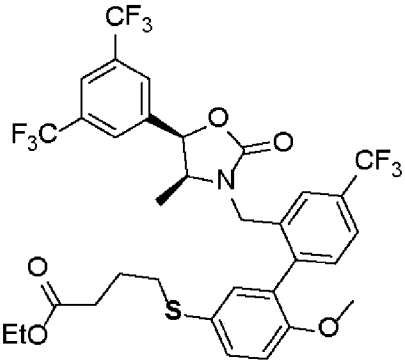
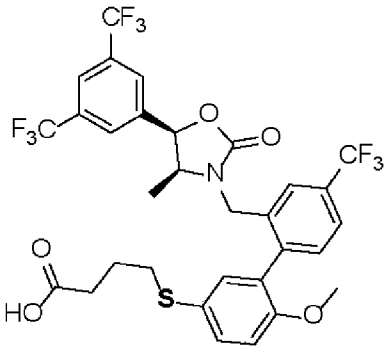
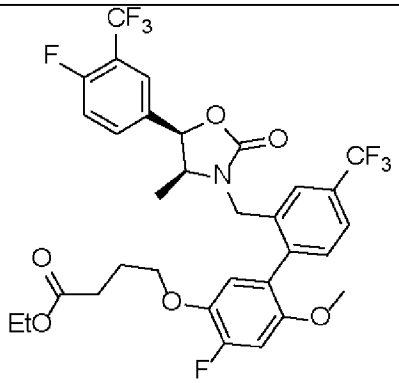
[121]

25		26	
27		28	
29		30	

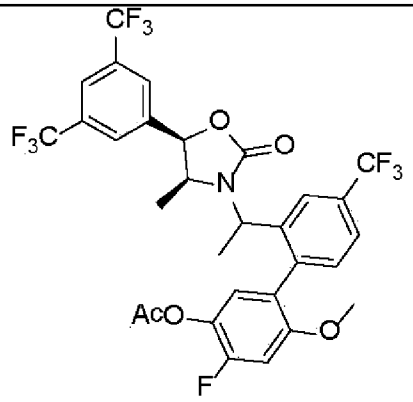
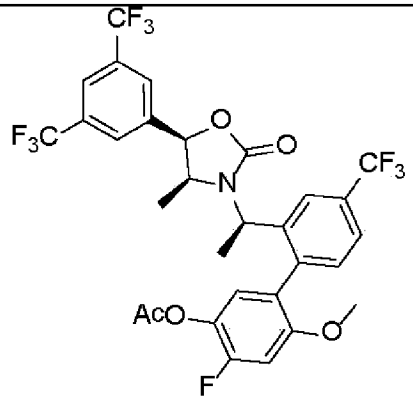
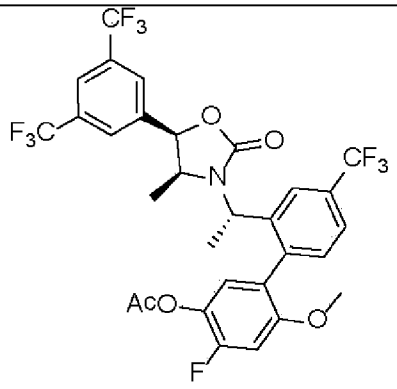
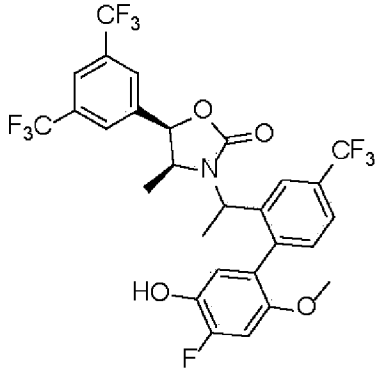
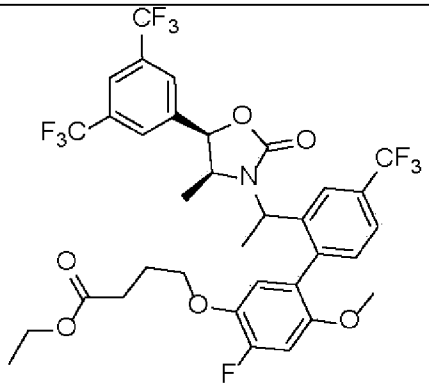
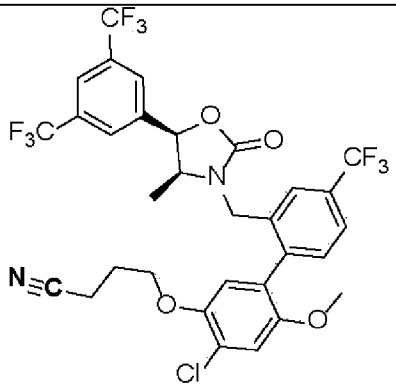
[122]

31		32	
33		34	
35		36	

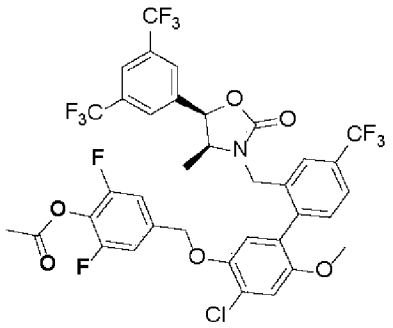
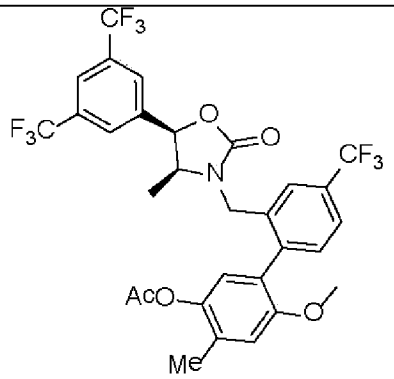
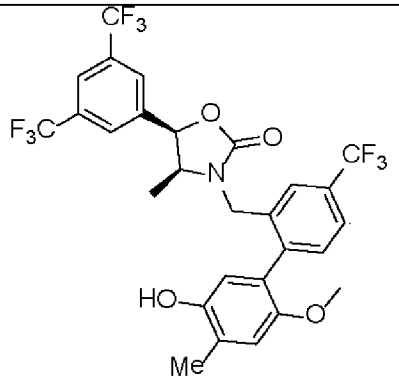
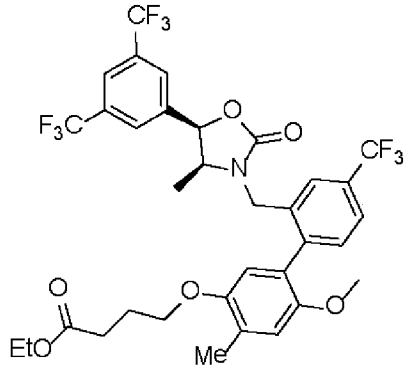
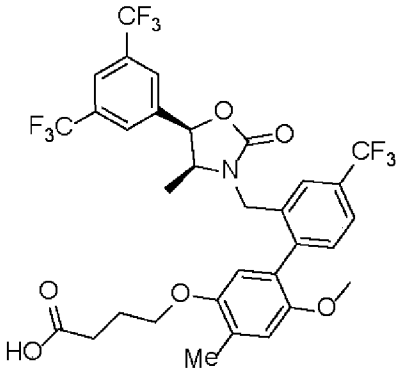
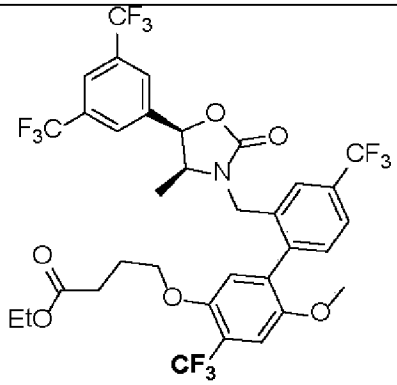
[123]

37		38	
39		40	
41		42	

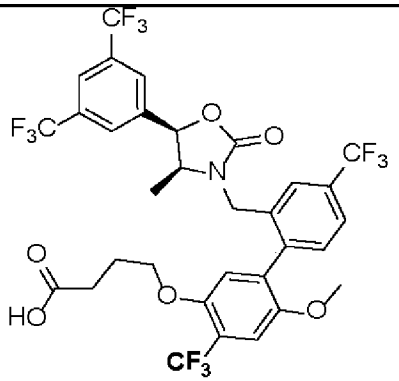
[124]

43		44	
45		46	
47		48	

[125]

49		50	
51		52	
53		54	

[126]

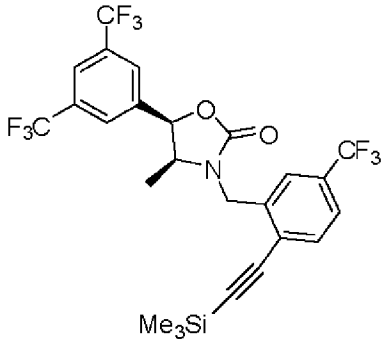
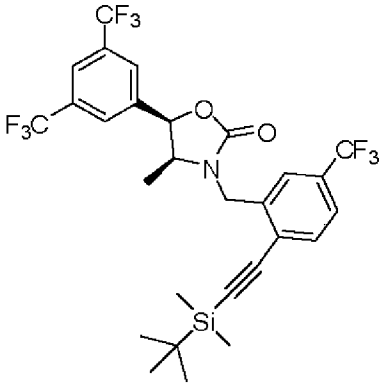
55			

[127] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 상기 화학식 Ib로 표시되는 화합물은 하기

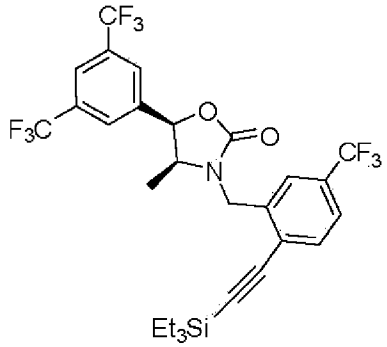
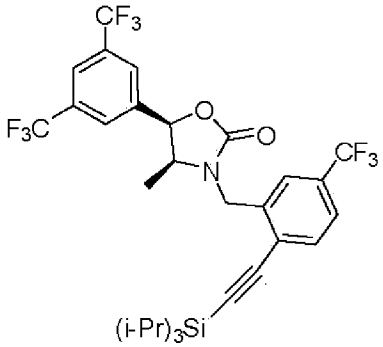
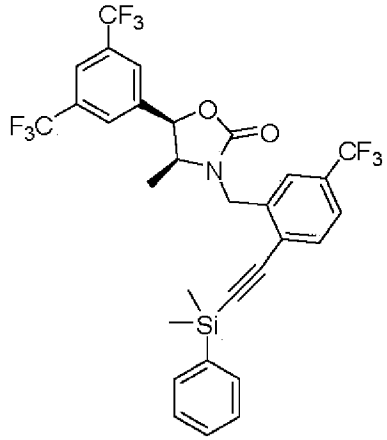
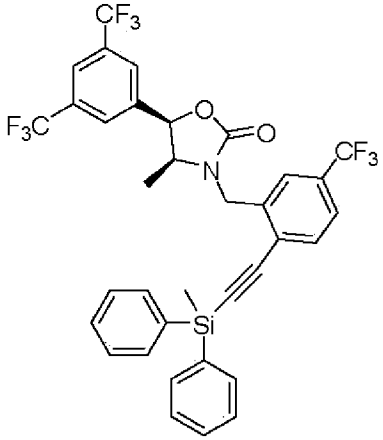
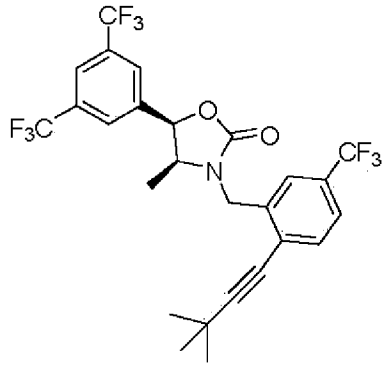
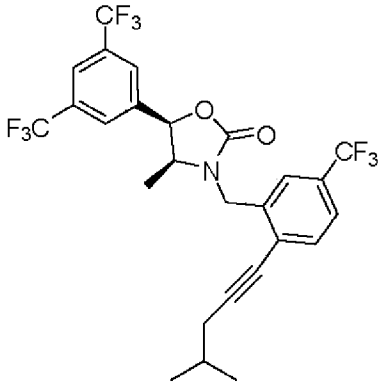
화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[128] [표 2]

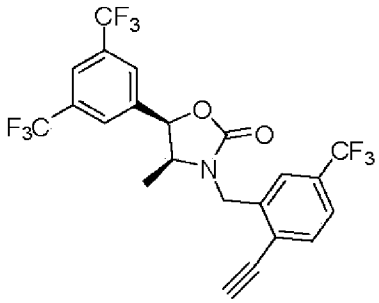
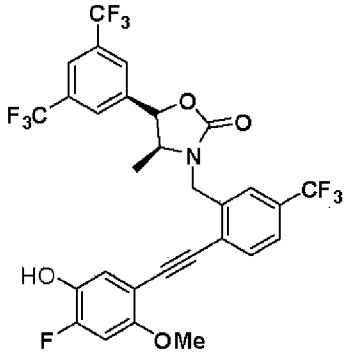
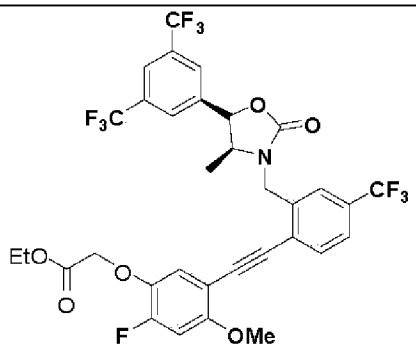
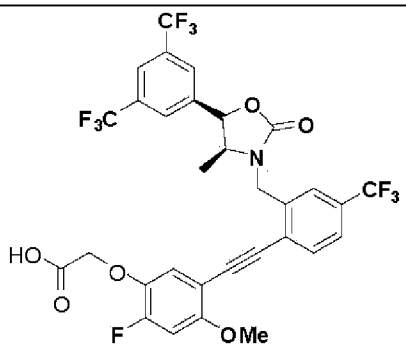
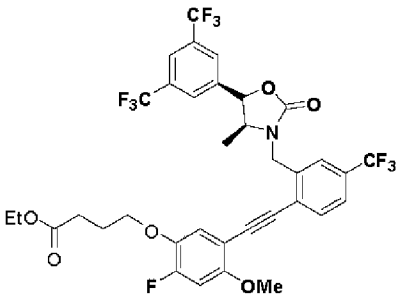
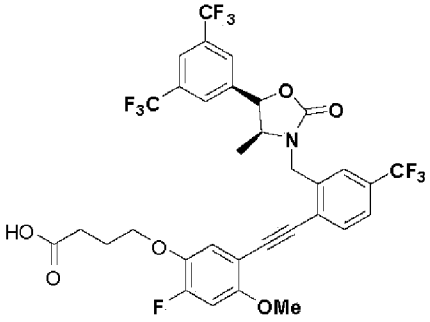
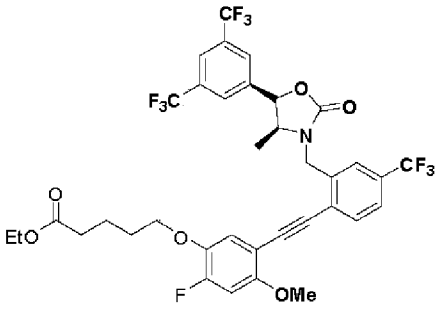
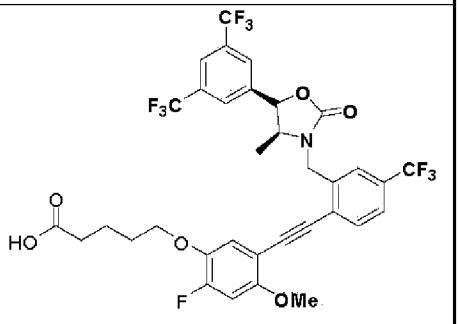
[129]

1		2	

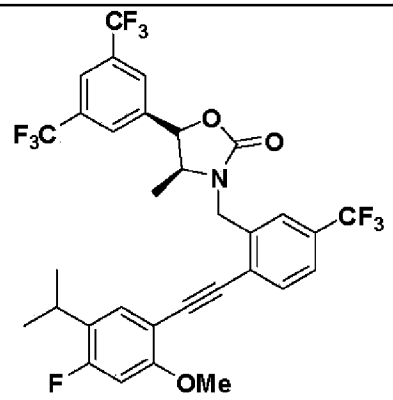
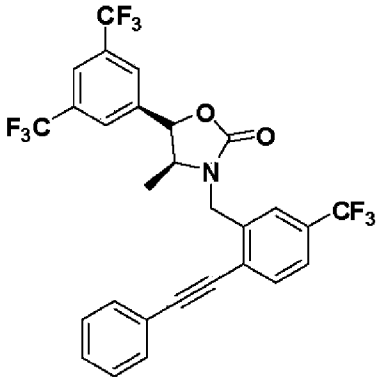
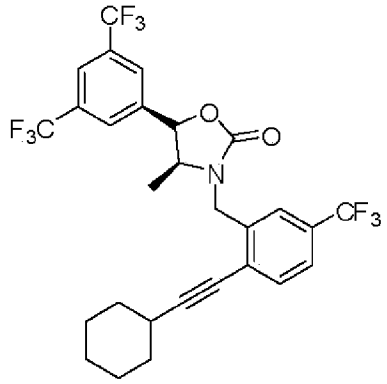
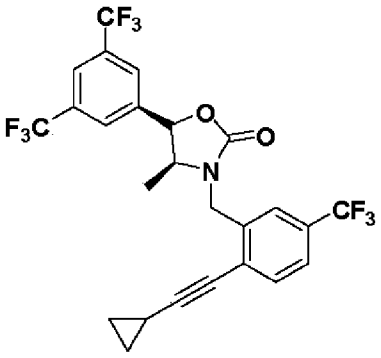
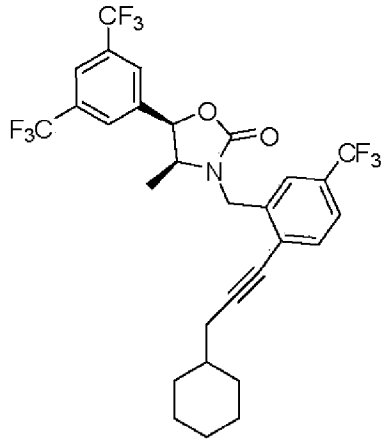
[130]

3		4	
5		6	
7		8	

[131]

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

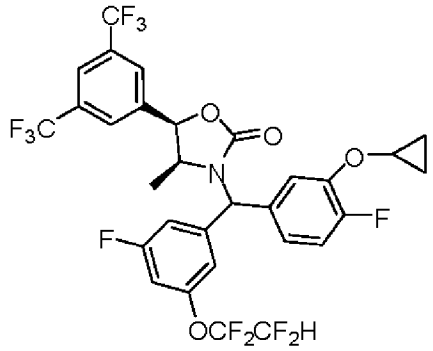
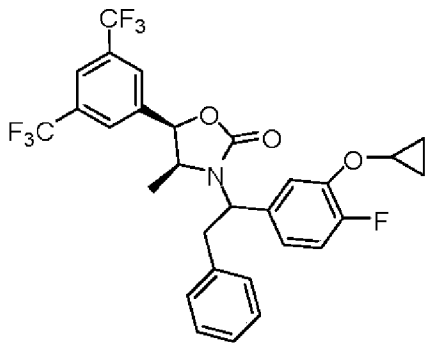
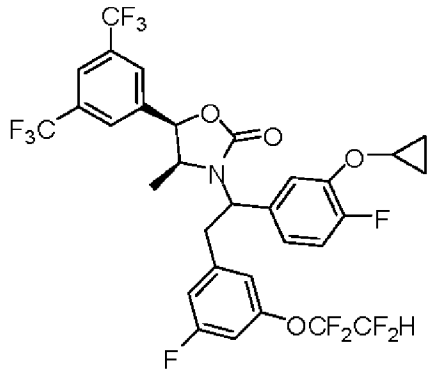
[132]

17		18	
19		20	
21			

[133] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 Ic로 표시되는 화합물은 하기 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[134] [표 3]

[135]

1		2	
3			

[136] 본원에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 의약업계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘, 포타슘, 소듐 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산 및 황산 등으로 제조된 무기산염, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만델산, 프로피온산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등으로 제조된 유기산염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염, 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염 및 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.

[137] 상기 화학식 I 의 화합물은 1 개 이상의 비대칭 탄소를 함유할 수 있으며, 이에 따라 라세미체, 라세믹 혼합물, 단일의 에난티오머, 부분입체이성체 혼합물 및 각각의 부분입체이성체로서 존재할 수 있다. 이러한 이성질체는 종래기술, 예를 들어 화학식 I의 화합물은 관 크로마토그래피 또는 HPLC 등의 분할에 의해 분리가 가능하다. 또는, 화학식 I 의 화합물 각각의 입체이성질체는 공지된 배열의 광학적으로 순수한 출발 물질 및/또는 시약을 사용하여 입체 특이적으로 합성할 수 있다.

[138] 옥사졸리딘온 유도체 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 이를 이용한

치료방법 또는 이의 용도

[139] 본원의 제 2 측면은, 본원의 제 1 측면 및 이의 구현예들에 따른 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염; 및 1 종 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[140] 본원의 제 2 측면에서는 본원의 제 1 측면에 대하여 기술된 내용과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 본원의 제 1 측면에 대해 설명한 내용은 본원의 제 2 측면에서 그 설명이 생략되었더라도 동일하게 적용될 수 있다.

[141] 예를 들어, 상기 담체는 통상적으로 사용되는 것을 사용할 수 있으며, 슈가, 전분, 미결정셀룰로오스, 유당(유당수화물), 포도당, 디-만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 무수인산수소칼슘, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[142] 예를 들어, 상기 조성물은 결합제, 붕해제, 윤활제, pH 조절제, 산화방지제 등의 첨가제를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[143] 예를 들어, 상기 결합제는 전분, 미결정셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 디-만니톨, 자당, 유당수화물, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 폴리비닐피롤리돈 공중합체(코포비돈), 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈, 젤라틴, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[144] 예를 들어, 상기 붕해제는 전분글리콘산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전호화전분 등의 전분 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이; 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류; 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류; 크로스카멜로스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류; 구아검, 잔탄검 등의 검류; 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 등의 가교 중합체; 중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[145] 예를 들어, 상기 윤활제는 탈크, 스테아린산, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노레이트, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[146] 예를 들어, 상기 pH 조절제는 초산, 아디프산, 아스코르빈산, 아스코르빈산 나트륨, 에테르산 나트륨, 사과산, 숙신산, 주석산, 푸마르산, 구연산(시트르산)과 같은 산성화제와 침강 탄산 칼슘, 암모니아수, 메글루민, 탄산 나트륨, 산화 마그네슘, 탄산 마그네슘, 구연산 나트륨, 삼염기칼슘인산염과 같은 염기성화제 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[147] 예를 들어, 상기 산화방지제는 디부틸 히드록시 톨루엔, 부틸레이티드 히드록시아니솔, 초산 토코페롤, 토코페롤, 프로필갈레이트, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨 등을 사용할 수 있다. 용해보조제는 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테류, 도큐세이트 나트륨, 폴록사머(poloxamer) 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[148] 본원의 제 1 측면 및 이의 구현예들에 따른 화합물은 CETP 활성을 억제하여, 고밀도 지단백질(HDL-콜레스테롤)을 상승시키고, 저밀도 지단백질(LDL-콜레스테롤)을 저하시키는 작용 효과를 나타내므로, 이에 따라 본원의 제 1 측면 및 이의 구현예들에 따른 화합물 등을 포함하는 것인 본원의 제 2 측면의 조성물은 CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 치료 또는 예방 용도로서 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[149] 본원의 제 3 측면은, 본원의 제 1 측면 및 이의 구현예들에 따른 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 약제학적 조성물을 제공한다.

[150] 본원의 제 3 측면에서는 본원의 제 1 측면 및 제 2 측면에 대하여 기술된 내용과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 본원의 제 1 측면 및 제 2 측면에 대해 설명한 내용은 본원의 제 3 측면에서 그 설명이 생략되었더라도 동일하게 적용될 수 있다.

[151] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 장애 또는 상기 질환이 고지질혈증, 동맥경화증, 아테롬성 동맥경화증, 말초혈관 질환, 이상지질혈증, 고베타지질단백질혈증, 저알파지질단백질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트라이글리세리드혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 심혈관 장애, 관상동맥 심장 질환, 관상동맥 질환, 관상혈관 질환, 협심증, 허혈, 심장 허혈, 혈전증, 심장 경색, 심근 경색, 뇌졸중, 말초혈관 질환, 재관류 손상, 혈관성형술후 재협착, 고혈압, 울혈성 심부전, 당뇨병, 당뇨병성 혈관 합병증, 비만증, 내독소혈증, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[152] 본원의 일 구현예는, 본원의 제 1 측면 및 이의 구현예들에 따른 화합물을 치료 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 CETP 활성 억제 방법에 관한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 대상체는 인간, 원숭이, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 레트, 마우스 등의 포유류를 포함하며, 그 중에서도 특히 인간을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[153] 본원의 일 구현예는, 대상체에서 CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 치료용 약제를 제조하기 위한, 본원의 제 1 측면

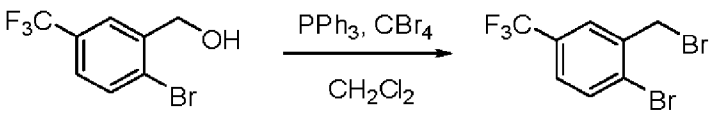
및 이의 구현예들에 따른 화합물의 용도에 관한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[154] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 좀더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[155] [제조예] 중간체 화합물의 제조

[156] **제조예** 1: 화학식 1-3의 화합물의 제조

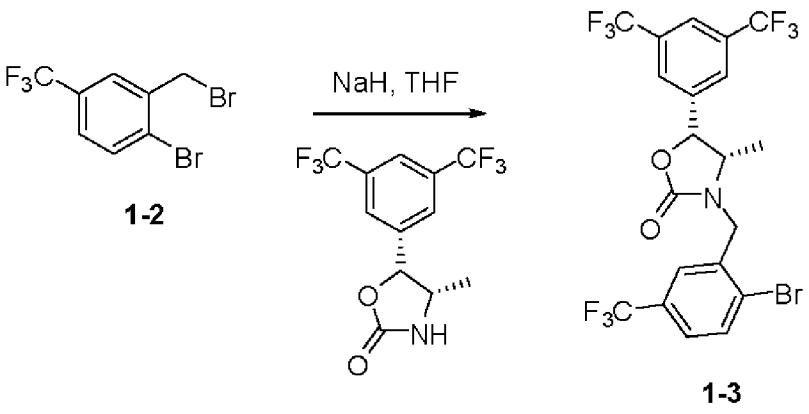
[157] 단계 1: 화학식 1-2 의 화합물의 제조



1-1 **1-2**

[158] (2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄올(화학식 1-1; 23.5 mmol, 6 g) 및 카본테트라브로마이드(30.6 mmol, 10.4 g)를 상온에서 디클로로메탄에 용해시키고, 디클로로메탄에 용해시킨 트라이페닐포스핀(30.6 mmol, 8 g)을 가한 후, 반응 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, MPLC(헥산/에틸아세테이트; 100:0 → 90:10)로 분리 및 정제하여 투명한 액체의 화합물(화학식 1-2)을 수득하였다.

[159] 단계 2 : 화학식 1-3 의 화합물의 제조



1-2 **1-3**

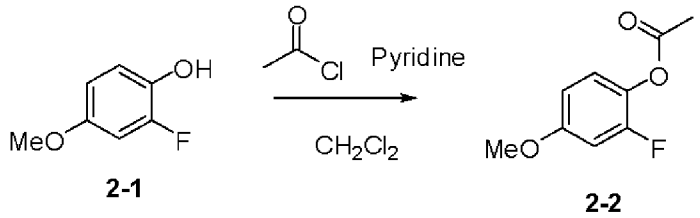
[160] NaH(60% 오일 분산; 17.2 mmol, 0.413 g)을 THF(10 ml)에 용해시킨 후, THF(20 ml)에 용해시킨 (4S,5R)-5-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-4-메틸옥사졸리딘-2-온(11.5 mmol, 3.60 g)을 상온에서 천천히 가하여 30분 동안 교반하였다. 이후, THF(20 ml)에 용해시킨 1-브로모-2-(브로모메틸)-4-(트라이플루오로메틸)벤젠(화학식 1-2; 13.8 mmol, 4.38 g)을 천천히 가하고, 반응 혼합물을 14 시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물의 반응을 NH_4Cl(30 ml) 포화 수용액으로

종료시킨 후, EtOAc(60 ml)를 이용하여 3 차례에 걸쳐 추출하였다. 이후, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시킨 후, MPLC(헥산/에틸아세테이트; 90:10 → 80:20)로 분리 및 정제하여 점성이 있는 오일 화합물(화학식 1-3)을 수득하였다.

[161] **제조예** 2: 화학식 2-4의 화합물의 제조

[162] 단계 1: 화학식 2-2의 화합물의 제조

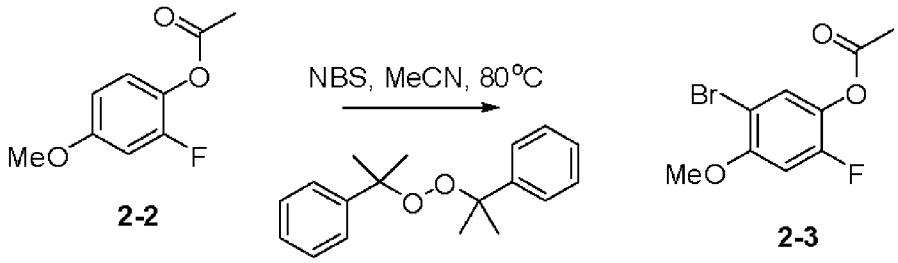
[163]



2-1 2-2

[164] 2-플루오로-4-메톡시페놀(화학식 2-1의 화합물]; 35.5 mmol, 5.04 g) 용액과 아세틸클로라이드(46.1 mmol, 3.62 g)를 0 ℃에서 디클로로메탄에 용해시킨 후, 피리딘(89 mmol, 7.01 g)을 3분 동안 조심스럽게 적가하고, 상온으로 천천히 온도를 올린 후, 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 물(50 ml)과 디클로로메탄(300 ml)로 추출하고, 유기층을 1 M HCl 수용액(30 ml)으로 2 차례 세척한 뒤, 무수 $MgSO_4$로 건조시켜, 진한 주황색 고체 화합물(화학식 2-2의 화합물)을 수득하였다.

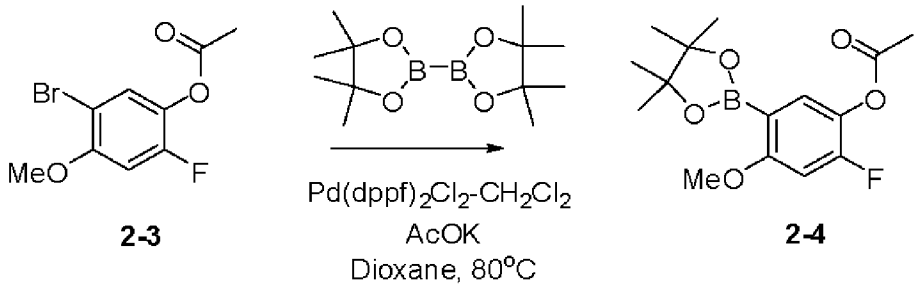
[165] 단계 2: 화학식 2-3 의 화합물의 제조



2-2 2-3

[166] 2-플루오로-4-메톡시페닐 아세테이트(화학식 2-2; 23.4 mmol, 8.87 g) 용액과 디큐밀 퍼옥사이드(2.34 mmol, 1.30 g)를 아세토니트릴(100 ml)에 용해시킨 후, NBS(72.3 mmol, 12.9 g)를 가하여 반응 혼합물을 14시간 동안 가열 환류하였다. 반응이 종결된 후, 감압 하에서 용매를 제거하여, 혼합물을 에틸아세테이트(150 ml) 및 $NaHCO_3$(50 ml) 포화 수용액으로 추출하였다. 이후, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에서 용매를 제거하였다. MPLC(헥산/에틸아세테이트; 10:90 → 15:85)로 분리 및 정제하여 주황색 고체 화합물(화학식 2-3의 화합물)을 수득하였다.

[167] 단계 3: 화학식 2-4 의 화합물의 제조

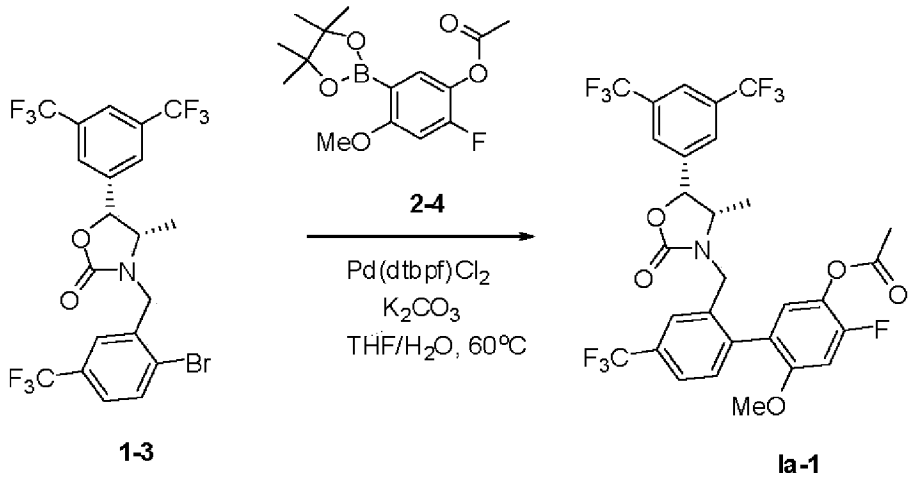


[168] 5-브로모-2-클로로-4-메톡시페놀(18.2 mmol, 4.3 g) 용액과, 포타슘 아세테이트(72.6 mmol, 7.12 g), B_2Pin_2(23.6 mmol, 6 g)를 디옥산(50 ml)에 용해시켜 30분 동안 질소 하에서 교반하였다. Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(1.8 mmol, 1.48 g)를 가한 후, 80 ℃로 온도를 높여 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과한 후, 감압 하에서 용매를 건조시켰다. 이후, 에틸아세테이트(150 ml)로 녹인 후, 유기층을 순서대로 0.5 M HCl 50 ml와 $NaHCO_3$ 포화 수용액 50 ml로 세정하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC(헥산/에틸아세테이트; 100:0 → 80:20)로 분리 및 정제하여 흰색 고체 화합물(화학식 2-4)을 수득하였다.

[169] [실시예] 옥사졸리딘온 유도체 화합물의 제조

[170] **실시예** 1-1: 화학식 Ia-1의 화합물의 제조

[171]



[172] 제조예 1에서 제조된 (4S,5R)-5-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-4-메틸옥사졸리딘-2-온(화학식 1-3; 1.23 mmol, 0.675 g) 및 제조예 2에서 제조된 2-플루오로-4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)페닐 아세테이트(화학식 2-4; 1.23 mmol, 0.380 g)를 THF(8 ml)에 용해시킨 후, 물(2

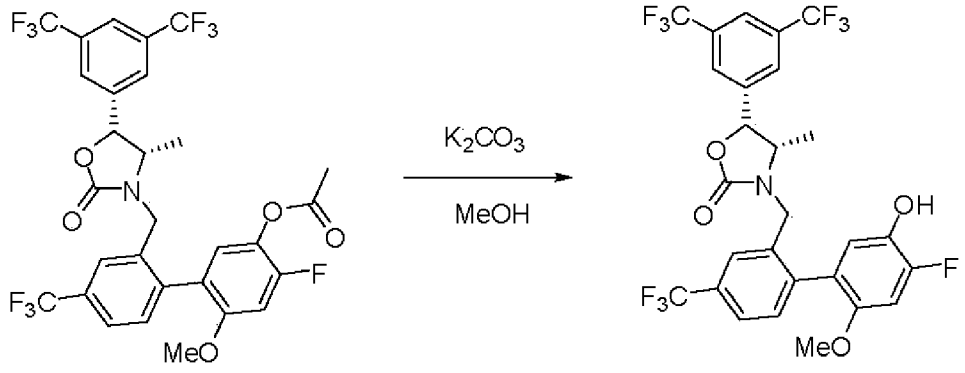
ml)에 용해시킨 포타슘 카보네이트(3.68 mmol, 0.509 g) 수용액에 가하였다. 이상(two phase)의 반응 혼합물을 10 분 동안 질소를 가하여 탈기시켰다. 디클로로[1,1'-비스(디-t-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II)($Pd(dtbpf)Cl_2$; 0.184 mmol, 0.120 g)를 가한 후, 반응 혼합물을 60 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 유기층을 에틸아세테이트(20 ml)로 3 차례 추출하고 물(10 ml)과 NaCl 수용액(10 ml)를 이용하여 세정하였다. 무수 $MgSO_4$를 이용하여 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 반응 혼합물을 MPLC(헥산/에틸아세테이트; 95:5 → 80:20)로 분리 및 정제하여 흰색 고체 화합물(화학식 Ia-1)을 수득하였다.

[173] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83-7.58 (m, 5H), 7.38-7.62 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4 Hz, 12.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 5.2 Hz, 11.4 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 7.9 Hz, 80.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 15.8 Hz, 126.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 16.0 Hz, 83.5 Hz, 1H) 3.67 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.32 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 0.46 (dd, J = 6.3 Hz, 61.0 Hz, 3H).

[174] LCMS:[M+H$^+$] 654.

[175]

실시예 1-2: 화학식 Ia-2 의 화합물의 제조



Ia-1 **Ia-2**

[176]

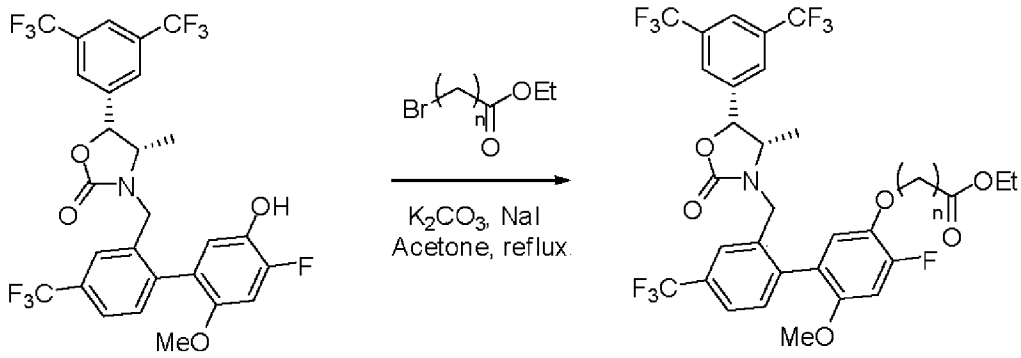
[177] 실시예 1-1에서 제조된 2'-(((4S,5R)-5-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-4-메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-플루오로-6-메톡시-4'-(트라이플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]3-일 아세테이트(화학식 Ia-1; 0.918 mmol, 0.600 g} 용액을 MeOH/물(8 ml:2 ml)에 용해시킨 후 포타슘 카보네이트(4.59 mmol, 0.634 g)를 가하여 반응 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 감압 하에서 용매를 건조시키고, 에틸아세테이트(10 ml)로 희석하여 물층이 pH 7이 될 때까지 1 M HCl 수용액을 조금씩 가하여 산성화시켰다. 물층을 에틸아세테이트(10 ml)로 2 차례 더 추출한 후, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고, 감압 하에서 용매를 건조시켜, 황색 고체 화합물(화학식 Ia-2)을 수득하였다.

[178] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (s, 1H), 7.69-7.58 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 9.6 Hz, 24.0 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 7.9 Hz, 74.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 42.0 Hz, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 0.49 (dd, J = 6.3 Hz, 42.0 Hz, 3H).

[179] LCMS: [M+H$^+$] 612.

[180]

실시예 1-3: 화학식 Ia-3 의 화합물의 제조



Ia-2 Ia-3

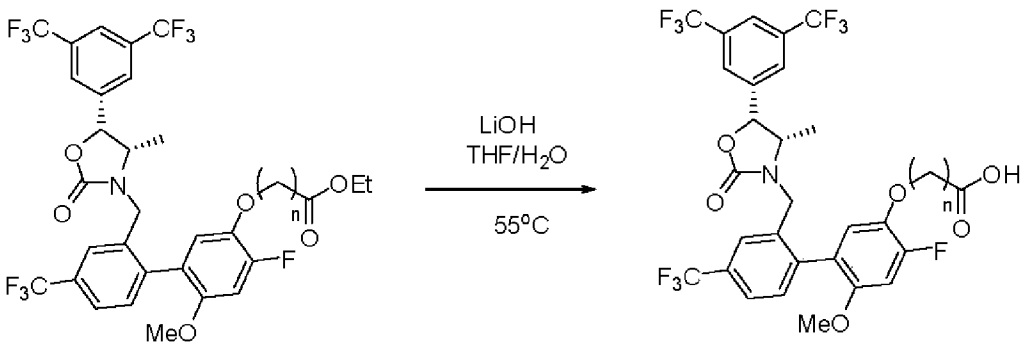
[181] 실시예 1-2에서 제조된 (4S,5R)-5-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-3-((4'-플루오로-5'-하이드록시-2'-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]2-일)메틸)-4-메틸옥사졸리딘-2-돈(화학식 Ia-2; 0.090 mmol, 55 mg], 포타슘 카보네이트(0.540 mmol, 75 mg) 및 소듐 아이오다이드(0.360 mmol, 54 mg)을 아세톤(1 ml)에 용해시킨 후, 에틸 브로모아세테이트(0.360 mmol, 0.060 g)를 가하였다. 이후, 반응 혼합물을 12시간 동안 가열 환류하였다. 반응이 종결된 후, 감압 하에서 용매를 제거하고, 에틸아세테이트(5 ml)로 희석하고, 물(2 ml)를 이용하여 세정하였다. 이후, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC(헥산/에틸아세테이트; 95:5 → 80:20)로 분리 및 정제하여 흰색 고체 화합물(화학식 Ia-3)을 수득하였다.

[182] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85-7.71 (m, 3H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 6.89-6.77 (m, 2H), 5.53 (dd, J = 8.1 Hz, 50.7 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 15.7 Hz, 64.6 Hz, 1H), 4.74-4.61 (m, 2H), 4.26-4.09 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 15.8 Hz, 70.1 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 1.27-1.22 (m, 4H), 0.48 (dd, J = 6.4 Hz, 51.2 Hz, 3H).

[183] LCMS:[M+H$^+$] 699.

[184]

실시예 1-4: 화학식 Ia-4 의 화합물의 제조



Ia-3 Ia-4

[185] 실시예 1-3에서 제조된 에틸 2-((2'-(((4S,5R)-5-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-4-메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)메틸)-4-플루오로-6-메톡시-4'-(트라이플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)옥시)아세테이트(화학식 Ia-3; 0.067 mmol, 47 mg) 용액을 THF/물 (0.6 ml:0.3 ml)에 용해시킨 후, 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(0.134 mmol, 5.6 mg)를 가하였다. 이후, 반응 혼합물을 55 ℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트(5 ml)로 희석하여 물층이 pH 3이 될 때까지 1 M HCl을 조심스럽게가하여 산성화시켰다. 이후, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC(헥산/에틸아세테이트; 80:20 → 50:50)로 분리 및 정제하여 흰색 고체 화합물(화학식 Ia-4)을 수득하였다.

[186] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (s, 1H), 7.72-7.58 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 5.56-5.50 (m, 1H), 4.83 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 16.0 Hz, 53.0 Hz, 1H), 3.93-3.74 (m, 4H), 0.49 (dd, J = 6.5 Hz, 39.0 Hz, 3H).

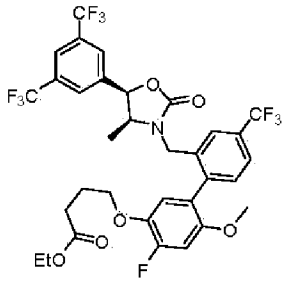
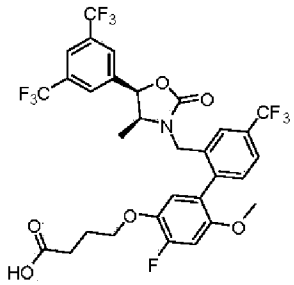
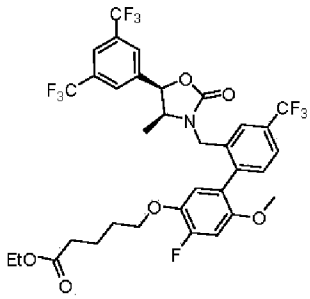
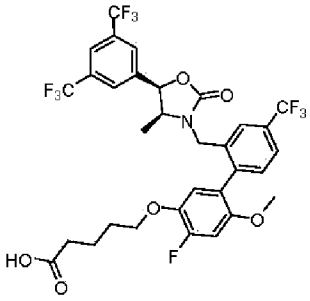
[187] LCMS:[M+H$^+$] 670.

[188] **실시예 1-5 내지 1-55: 화학식 Ia-5 내지 Ia-55의 화합물의 제조**

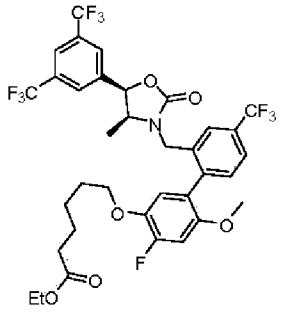
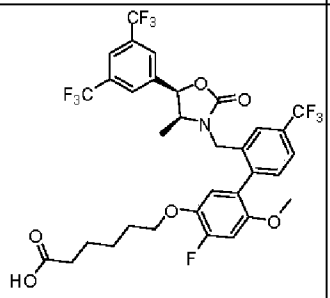
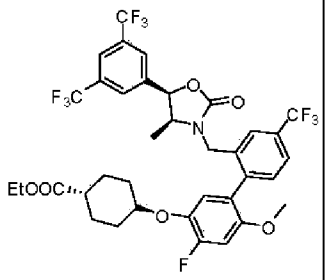
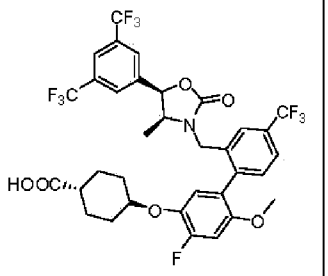
[189] 실시예 1-1 내지 1-4에 개시된 방법과 동일한 방법을 사용하되 하기 표 4에 기재된 바와 같이 치환기를 달리하여 실시예 1-5 내지 실시예 1-55의 화합물을 제조하였다.

[190] [표 4]

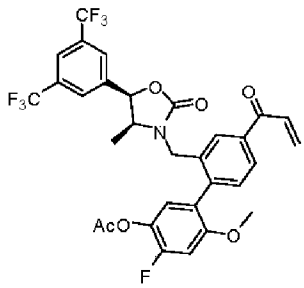
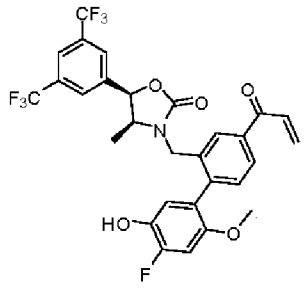
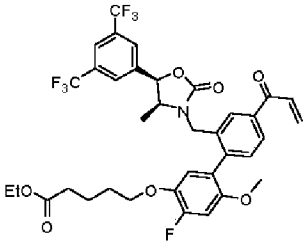
[191]

실시예	화합물	구조	NMR / MS
1-5	Ia-5		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 5.55 (dd, J = 8.1 Hz, 36.5 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 15.9 Hz, 33.5 Hz, 1H), 4.14-3.99 (m, 6H), 3.73 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.08 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.48 (dd, J = 6.5 Hz, 42.7 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 727.
1-6	Ia-6		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 5.56 (dd, J = 8.1 Hz, 16.4 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 16.0 Hz, 34.8 Hz, 1H), 4.13-4.00 (m, 4H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.10 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 0.49 (dd, J = 6.6 Hz, 36.7 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 698.
1-7	Ia-7		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 4H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 5.55 (dd, J = 8.1 Hz, 38.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 16.0 Hz, 40.3 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 4H), 3.72 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.23 (dt, J = 1.9 Hz, 7.0 Hz, 3H), 0.48 (dd, J = 6.6 Hz, 39.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 739.
1-8	Ia-8		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.76-7.63 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 5.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 15.8 Hz, 23.0 Hz, 1H), 4.19-3.90 (m, 4H), 3.72 (d, J = 14 Hz, 3H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H), 0.52 (dd, J = 6.5 Hz, 33.2 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 713.

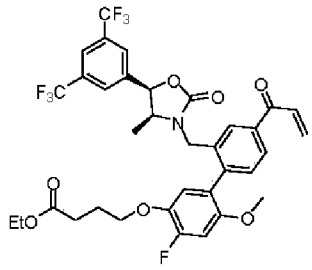
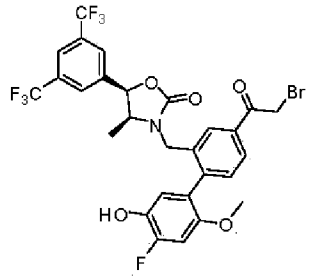
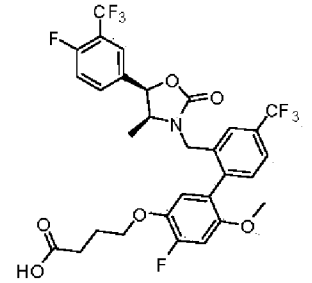
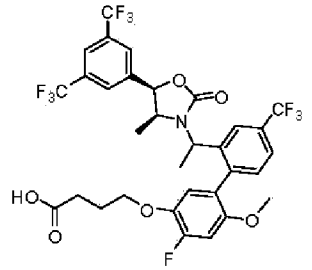
[192]

1-9	Ia-9		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 4H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 5.56 (dd, J = 8.1 Hz, 39.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 16.0 Hz, 39.4 Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 3H), 3.99-3.90 (m, 3H), 3.73 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.33-2.29 (m, 2H), 1.76 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 4H), 0.49 (dd, J = 6.6 Hz, 38.3 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 755.
1-10	Ia-10		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 4H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 5.55 (dd, J = 8.1 Hz, 16.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 16.0 Hz, 33.1 Hz, 1H), 4.10-3.88 (m, 4H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.40-2.35 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 0.49 (dd, J = 6.6 Hz, 36.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 727.
1-11	Ia-11		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 5.53 (dd, J = 8.2 Hz, 57.8 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 16.1 Hz, 29.4 Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 3H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H) 2.31-2.29 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.49 (dd, J = 6.5 Hz, 41.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 767.
1-12	Ia-12		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.86-6.76 (m, 2H), 5.53 (dd, J = 8.0 Hz, 54.2 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 15.9 Hz, 24.5 Hz, 1H), 4.14-3.79 (m, 3H), 3.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.37-2.35 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 2H), 0.89-0.77 (m, 2H), 0.50 (dd, J = 6.5 Hz, 42.3 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 739.

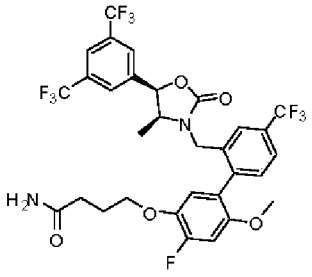
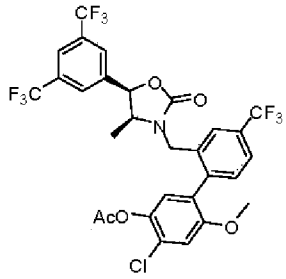
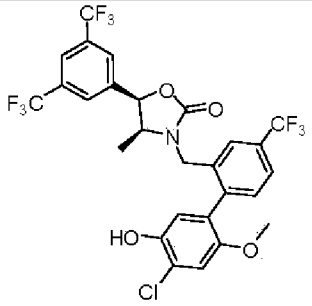
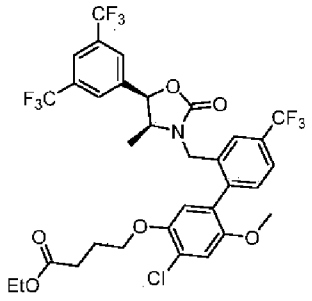
[193]

1-13	Ia-13		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09-7.93 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38-7.16 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.82 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 8.1 Hz, 85.6 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 15.4 Hz, 134.5 Hz, 1H), 4.20-3.88 (m, 2H), 3.81 (d, J = 17.7 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.46 (dd, J = 6.4 Hz, 61.8 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 640.
1-14	Ia-14		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-7.93 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 9.5 Hz, 30.8 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 7.2 Hz, 82.7 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 15.3 Hz, 79.5 Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 0.48 (dd, J = 4.9 Hz, 49.5 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 598
1-15	Ia-15		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03-7.92 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.55-6.49 (m, 1H), 6.01-5.96 (m, 1H), 5.55 (dd, J = 8.1 Hz, 42.0 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 15.8 Hz, 33.5 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 4.00-3.81 (m, 4H), 3.73 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.25-1.21 (m, 3H), 0.48 (dd, J = 6.5 Hz, 49.2 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 727.

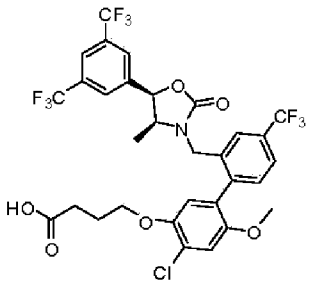
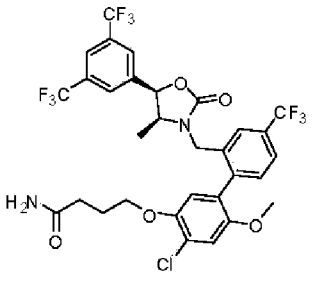
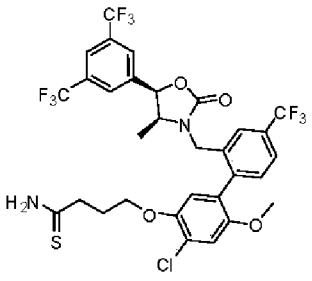
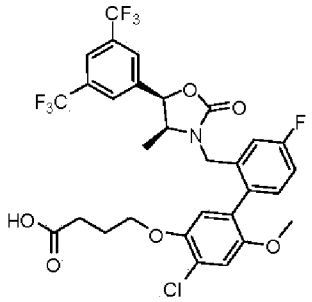
[194]

1-16	Ia-16		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-7.92 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.50 (dd, J = 2.1 Hz, 17.1 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 8.6 Hz, 40.6 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 15.8 Hz, 28.1 Hz, 1H), 4.12-3.84 (m, 6H), 3.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.22 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 0.49 (dd, J = 6.5 Hz, 50.3 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 713.
1-17	Ia-17		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05-7.97 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.5 Hz, 26.7 Hz, 2H), 5.54 (dd, J = 6.8 Hz, 77.6 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.53-4.41 (m, 2H), 4.12-3.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 0.50 (dd, J = 5.0 Hz, 47.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 666.
1-18	Ia-18		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 5.47 (dd, J = 7.9 Hz, 18.3 Hz, 1H), 4.75 (d d, J = 15.8 Hz, 48.5 Hz, 1H), 4.18 – 3.92 (m, 4H), 3.72 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 2H), 0.48 (d d, J = 6.5 Hz, 30.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 648
1-19	Ia-19		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 – 7.28 (m, 12H), 6.94 – 6.71 (m, 4H), 5.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 16.3, 7.9 Hz, 1H), 5.23 – 5.12 (m, 1H), 4.55 – 4.47 (m, 1H), 4.17 – 3.99 (m, 4H), 3.76 – 3.66 (m, 6H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 2.68 – 2.48 (m, 4H), 2.24 – 2.06 (m, 4H), 1.77 (dd, J = 24.2, 7.1 Hz, 3H), 1.64 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.67 (t, J = 5.94 Hz, 3H), 0.45 (dd, J = 33.7, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 712

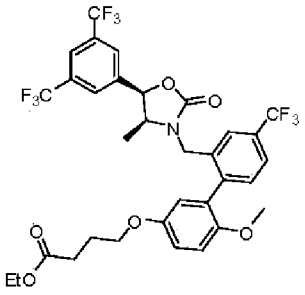
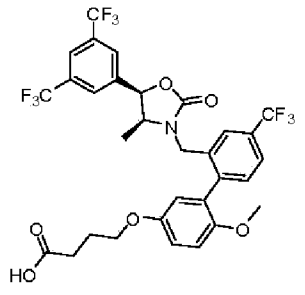
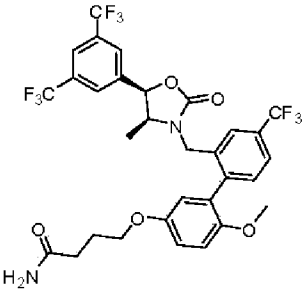
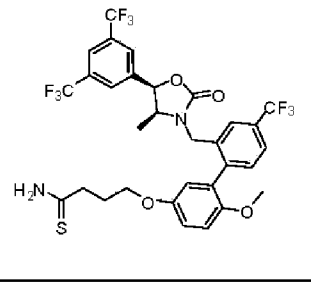
[195]

1-20	Ia-20		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.73–7.62 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 5.63 (brs, NH), 5.54 (dd, *J* = 18.8 Hz, 8.1 Hz, 1H), 5.32 (brs, NH), 4.85 (dd, *J* = 39.3 Hz, 15.9 Hz, 1H), 4.06 – 3.87 (m, 4H), 3.74 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 2.45 (td, *J* = 6.9 Hz, 2.1 Hz, 2H), 2.13–2.09 (m, 2H), 0.51 (dd, *J* = 38.2 Hz, 6.5 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 670.
1-21	Ia-21		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 – 7.54 (m, 5H), 7.36 (dd, *J* = 18.4 Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 83.6 Hz, 7.8 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 131.2 Hz, 15.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 84.2 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 17.8 Hz, 3H), 3.71 – 3.57 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 0.46 (dd, *J* = 60.4 Hz, 6.3 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 670.
1-22	Ia-22		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 40.2 Hz, 2H), 5.52 (dd, *J* = 77.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.34 (brs, OH), 4.93-4.82 (m, 1H), 4.06-3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 0.49 (dd, *J* = 40.7 Hz, 6.2 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 628.
1-23	Ia-23		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.72–7.62 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 20.0 , 8.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 44.0 Hz, 16.0 Hz, 1H), 4.15–3.89 (m, 6H), 3.74 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H), 2.57–2.52 (m, 2H), 2.16–2.07 (m, 2H), 1.23 (td, *J* = 7.2 Hz, 2.3 Hz, 3H), 0.49 (dd, *J* = 40 Hz, 6.5 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 742.

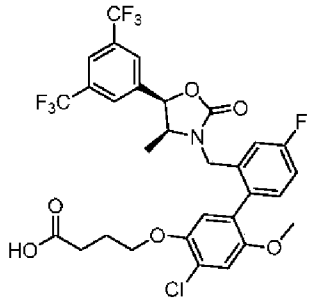
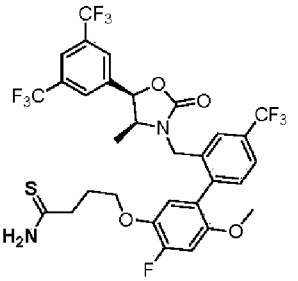
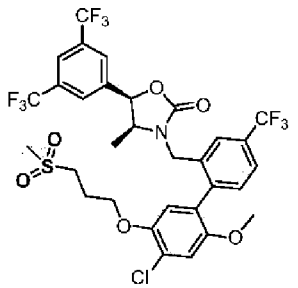
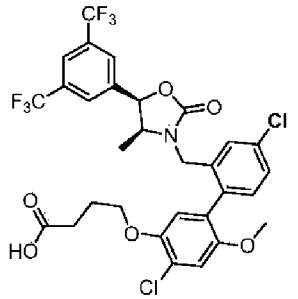
[196]

1-24	Ia-24		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.78 – 7.57 (m, 4H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 48.0 Hz, 16.0 Hz, 1H), 4.05–3.77 (m, 4H), 3.73 (d, J = 14.7, 3H), 2.62–2.57 (m, 2H), 2.13–2.08 (m, 2H), 0.50 (dd, J = 32.4 Hz, 6.5 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 714.
1-25	Ia-25		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.73–7.62 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 8.1 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.62 (brs, NH), 5.55 (dd, J = 7.2 Hz, 7.0 Hz, 1H), 5.45 (brs, NH), 4.82 (dd, J = 52.1 Hz, 16.0 Hz, 1H), 4.15 – 3.78 (m, 4H), 3.74 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 2.51–2.46 (m, 2H), 2.18–2.10 (m, 2H), 0.51 (dd, J = 35.3 Hz, 6.5 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 713.
1-26	Ia-26		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.72–7.62 (m, 4H), 7.43 (brs, NH), 7.36 (dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (brs, NH), 7.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 23.1 Hz, 8.1 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 61.5 Hz, 15.9 Hz, 1H), 4.12–3.80 (m, 4H), 3.76 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 2.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34–2.27 (m, 2H), 0.55 (dd, J = 29.1 Hz, 6.5 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 729.
1-27	Ia-27		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20-7.03 (m, 4H), 6.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 59.3 Hz, 15.9 Hz, 1H), 4.01–3.79 (m, 4H), 3.72 (d, J = 16.5, 3H), 2.63–2.59 (m, 2H), 2.16–2.08 (m, 2H), 0.49 (dd, J = 35.6 Hz, 6.6 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 664.

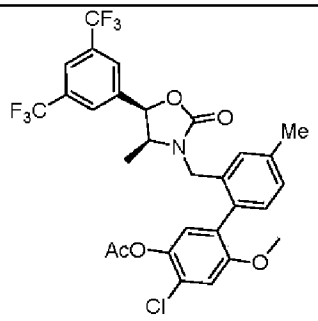
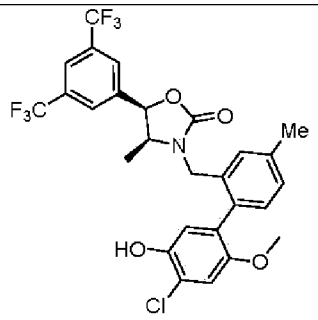
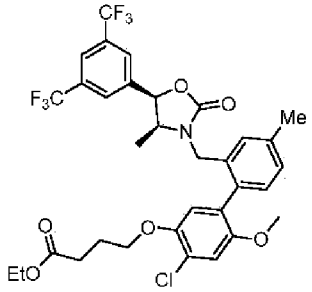
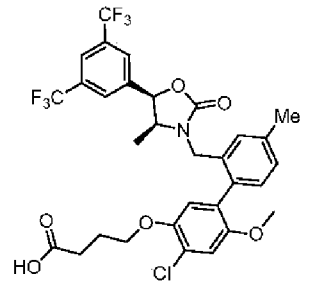
[197]

1-28	Ia-28		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.75–7.58 (m, 4H), 7.37 (dd, J = 8.1 Hz, 4.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 6.0 Hz, 2.3 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 72.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 15.8 Hz, 8.1 Hz, 1H), 4.10 – 3.78 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.46 (dd, J = 48.8 Hz, 6.6 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 709.
1-29	Ia-29		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.74–7.58 (m, 4H), 7.37 (dd, J = 8.1 Hz, 3.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 54.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 15.7 Hz, 12.2 Hz, 1H), 4.17 – 3.79 (m, 4H), 3.74 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 0.47 (dd, J = 46.4 Hz, 6.5 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 680.
1-30	Ia-30		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.71–7.61 (m, 4H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.70 (brs, NH), 5.47 (dd, J = 20.1 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.38 (brs, NH), 4.89 (dd, J = 39.2 Hz, 15.8 Hz, 1H), 4.14 – 3.80 (m, 4H), 3.74 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 2.42 (t, J = 6.90 Hz, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 0.49 (dd, J = 40.2 Hz, 6.5 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 679.
1-31	Ia-31		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.71–7.39 (m, 5H), 7.93–6.91 (m, 2H), 6.74 (d, J = 28.5 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 69.5 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 102.6 Hz, 15.5 Hz, 1H), 4.07–3.73 (m, 7H), 2.94–2.79 (m, 2H), 2.37–2.23 (m, 2H), 0.55 (dd, J = 32.8 Hz, 6.3 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 695.

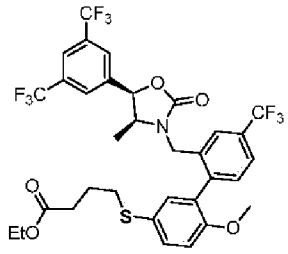
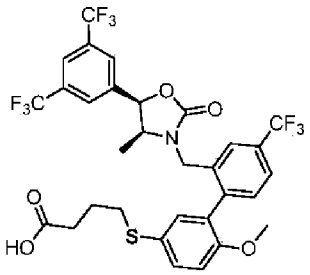
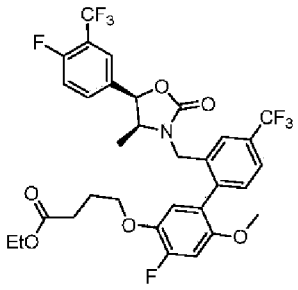
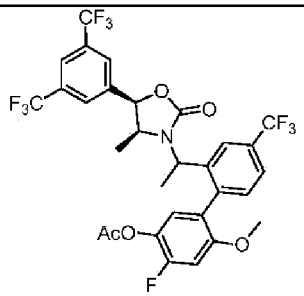
[198]

1-32	Ia-32		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20 – 7.03 (m, 3H), 6.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 16.0 Hz, 59.2 Hz, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 3H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.72 (d, J = 16.5 Hz, 3H), 2.66 – 2.58 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 0.48 (dd, J = 6.6 Hz, 35.7 Hz, 3H) LCMS:[M+H$^+$] 664
1-33	Ia-33		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 2H), 5.52 (dd, J = 13.5, 7.9 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 56.4, 15.8 Hz, 1H), 4.13 – 3.79 (m, 4H), 3.75 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 2.87 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 0.54 (dd, J = 30.6, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 713
1-34	Ia-34		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 4H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.79 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 52.4, 15.9 Hz, 1H), 4.17 – 3.79 (m, 4H), 3.75 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 3.38 – 3.29 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 0.51 (dd, J = 38.9, 6.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 748
1-35	Ia-35		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 49.8, 16.0 Hz, 1H), 4.11 – 3.78 (m, 4H), 3.72 (d, J = 16.7 Hz, 3H), 2.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 0.49 (dd, J = 37.3, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 680

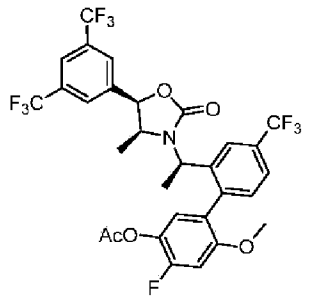
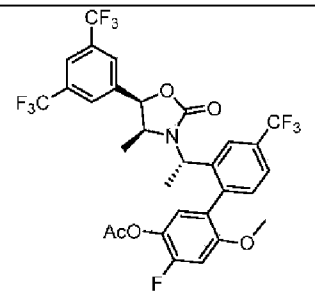
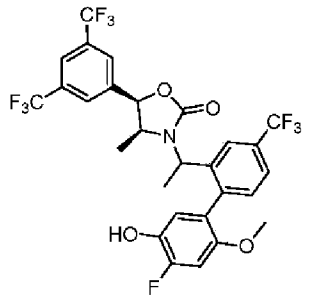
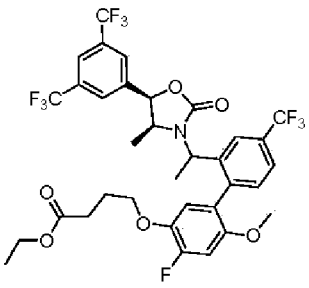
[199]

1-36	Ia-36		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.21 – 7.08 (m, 3H), 7.01 (s, 2H), 5.42 (dd, *J* = 91.0, 7.8 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 126.3, 15.5 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.40 (d, *J* = 10.1 Hz, 3H), 2.33 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 0.41 (dd, *J* = 65.7, 6.3 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 616
1-37	Ia-37		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.21 – 7.09 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 91.0, 8.0 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 14.6, 14.6 Hz, 1H), 4.05 – 4.76 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.46 (dd, *J* = 45.2, 6.2 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 574
1-38	Ia-38		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 35.7, 8.2 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 48.7, 15.7 Hz, 1H), 4.15 – 3.76 (m, 6H), 3.72 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 2.41 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 1.6 Hz, 3H), 0.45 (dd, *J* = 40.5, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 688
1-39	Ia-39		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.78 – 6.74 (m, 1H), 5.55 – 5.49 (m, 1H), 4.83 – 4.66 (m, 1H), 4.07 – 3.75 (m, 4H), 3.72 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 2.62 – 2.59 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.11 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.45 (dd, *J* = 33.9, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 660

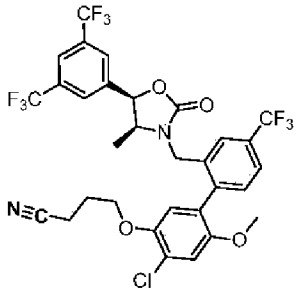
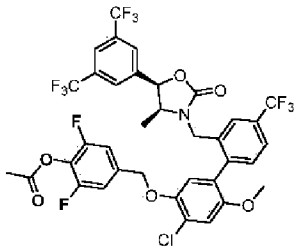
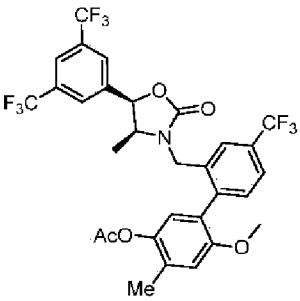
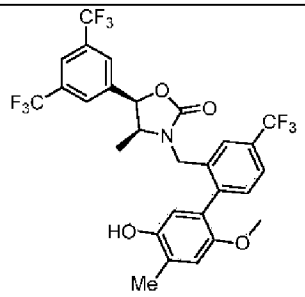
[200]

1-40	Ia-40		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 – 7.30 (m, 7H), 7.20 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 1H), 5.44 (dd, *J* = 127.0, 8.0 Hz, 1H), 4.98 – 4.81 (m, 1H), 4.16 – 3.84 (m, 4H), 3.81 – 3.75 (m, 3H), 2.93 – 2.84 (m, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.26 – 1.21 (m, 3H), 0.46 (dd, *J* = 56.8, 6.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 724
1-41	Ia-41		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.76 – 7.58 (m, 4H), 7.48 – 7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 4.4, 2.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 80.8, 8.0 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 20.5, 15.9 Hz, 1H), 4.14 – 3.82 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.934 – 2.87 (m, 2H), 2.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.93 – 1.88 (m, 2H), 0.48 (dd, *J* = 46.3, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 696
1-42	Ia-42		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 2H), 5.47 (dd, *J* = 8.1 Hz, 31.1 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 16.0 Hz, 41.1 Hz, 1H), 4.16 – 3.80 (m, 6H), 3.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.53 – 2.48 (m, 2H), 2.09 (sextet, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.48 (dd, *J* = 6.6 Hz, 35.6 Hz, 3H) LCMS:[M+H$^+$] 676
1-43	Ia-43		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 – 7.26 (m, 12H), 7.15 – 6.74 (m, 4H), 5.58 – 5.20 (m, 3H), 4.52 – 4.35 (m, 1H), 3.99 – 3.63 (m, 6H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 2.41 – 2.22 (m, 6H), 1.84 – 1.62 (m, 6H), 0.69 – 0.45 (m, 6H). LCMS:[M+H$^+$] 668

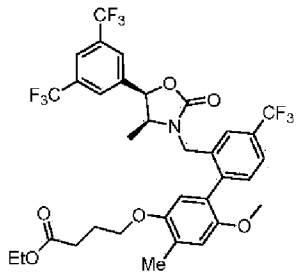
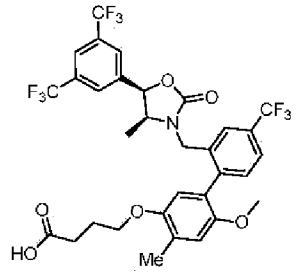
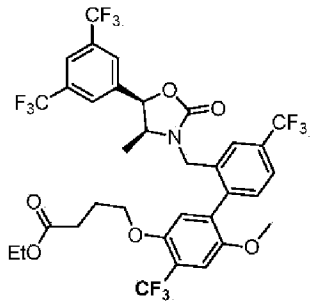
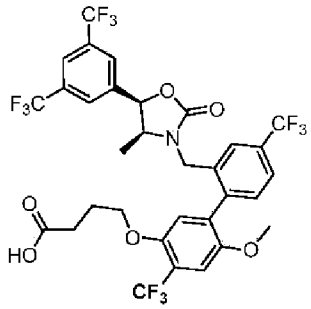
[201]

1-44	Ia-44		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.99 – 7.55 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 17.8, 10.0 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 30.8, 7.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.32 (m, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 25.2 Hz, 3H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.79 (dd, *J* = 34.4, 7.0 Hz, 3H), 0.49 (dd, *J* = 25.9, 6.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 668
1-45	Ia-45		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 – 7.61 (m, 5H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 – 6.84 (m, 2H), 5.46 – 5.28 (m, *J* = 30.6, 18.5, 7.6 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 31.4 Hz, 3H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 1.66 (dd, *J* = 24.9, 7.2 Hz, 3H), 0.62 (dd, *J* = 48.9, 6.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 668
1-46	Ia-46		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 – 7.32 (m, 12H), 6.94 – 6.72 (m, 4H), 5.56 – 5.40 (m, 1H), 5.32 – 5.16 (m, 2H), 4.54 – 4.5 (m, 1H), 3.81 – 3.65 (m, 6H), 3.49 (dd, *J* = 14.0, 7.3 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 14.2, 6.6 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 30.3, 7.1 Hz, 3H), 1.65 (dd, *J* = 12.3, 7.1 Hz, 3H), 0.65 (dd, *J* = 25.5, 6.6 Hz, 3H), 0.43 (dd, *J* = 41.8, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 626
1-47	Ia-47		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 – 7.32 (m, 12H), 6.95 – 6.71 (m, 4H), 5.48 (dd, *J* = 56.2, 7.8 Hz, 1H), 5.33 – 5.15 (m, 2H), 4.47 (dd, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 4.23 – 3.91 (m, 7H), 3.86 – 3.50 (m,7H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 2.59 – 2.44 (m, 3H), 2.25 – 2.03 (m, 4H), 1.87 – 1.60 (m, 6H), 1.28 – 1.17 (m, 6H), 0.82 – 0.60 (m, 3H), 0.46 (dd, *J* = 38.8, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 740

[202]

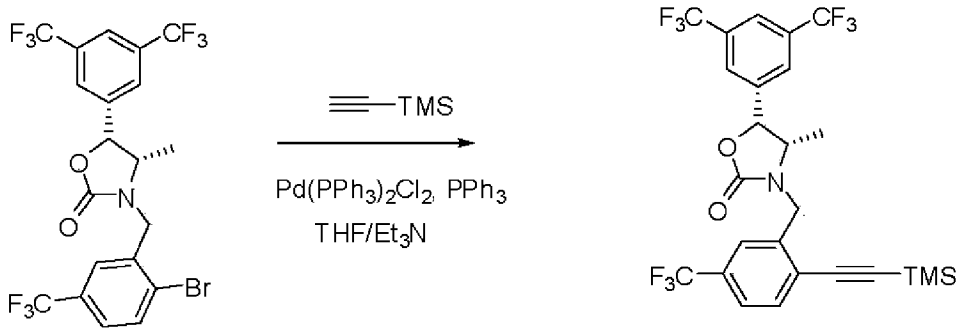
1-48	Ia-48		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 – 7.58 (m, 5H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 62.8, 16.0 Hz, 1H), 4.02 (tdd, *J* = 50.6, 31.6, 25.3 Hz, 4H), 3.75 (d, *J* = 13.1 Hz, 3H), 2.75 – 2.59 (m, 2H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 0.51 (dd, *J* = 37.9, 6.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 695
1-49	Ia-49		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.75 – 7.58 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 9.4 Hz, 3H), 6.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 16.9, 8.2 Hz, 1H), 5.05 (q, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.71 (dd, *J* = 106.0, 15.9 Hz, 1H), 4.15 – 3.84 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 12.7 Hz, 3H), 2.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.43 (dd, *J* = 28.8, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 812
1-50	Ia-50		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 21.3, 7.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 2H), 5.45 (dd, *J* = 85.4, 8.4 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 165.7, 15.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 62.8, 15.3 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 20.9 Hz, 3H), 3.61 – 3.58 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.42 (dd, *J* = 75.0, 6.0 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 650
1-51	Ia-51		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 3H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.51 (br, 1H), 4.84 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.13 – 3.62 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.46 (d, *J* = 18.2 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 608

[203]

1-52	Ia-52		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 4H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 26.0, 8.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 32.3, 15.9 Hz, 1H), 4.19 – 3.67 (m, 9H), 2.51 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.13 – 2.07 (m, 2H), 1.25 – 1.21 (m, 3H), 0.46 (dd, *J* = 43.2, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 722
1-53	Ia-53		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 36.6, 15.9 Hz, 1H), 4.18 – 3.91 (m, 4H), 3.72 (d, *J* = 14.4 Hz, 3H), 2.61 – 2.57 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 0.47 (dd, *J* = 36.4, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 694
1-54	Ia-54		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.79 – 7.59 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 44.5, 16.3 Hz, 1H), 4.21 – 3.87 (m, 6H), 3.77 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 2.52 (dd, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 2.11 – 2.09 (m, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 4H), 0.52 (dd, *J* = 36.7, 6.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 776
1-55	Ia-55		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.77 – 7.56 (m, 4H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 3.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 45.3, 16.1 Hz, 1H), 4.18 – 3.90 (m, 4H), 3.77 (d, *J* = 16.5 Hz, 3H), 2.58 (dd, *J* = 12.2, 6.9 Hz, 2H), 2.11 (dd, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 2H), 0.52 (dd, *J* = 31.2, 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 748

[204] 실시예 2-1: 화학식 Ib-1의 화합물의 제조

[205]



1-3 Ib-1

[206] 제조예 1에서 제조된 (4S,5R)-5-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-4-메틸옥사졸리딘-2-온(화학식 1-3; 0.682 mmol, 0.375 g) 용액과, 요오드화구리(0.068 mmol, 13 mg), 트라이페닐포스핀(PPh_3; 0.034 mmol, 9 mg), 및 에티닐프리메틸실란(1.02 mmol, 0.100 g)을 트라이에틸아민/THF(3 ml:0.3 ml)로 용해시킨 후, 5분 동안 질소 하에서 교반하였다. 이후, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.068 mmol, 0.048 g)를 가한 후, 50 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하였고, 감압 하에서 용매를 건조하였다. 이후, 반응 혼합물을 MPLC(헥산/에틸아세테이트; 95:5 → 90:10)로 분리 및 정제하여 밝은 갈색 고체 화합물(화학식 Ib-1)을 수득하였다.

[207] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 5.70 (d, J = 8.1Hz, 1H), 4.97 (d, J = 15.5Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.26 (s, 9H).

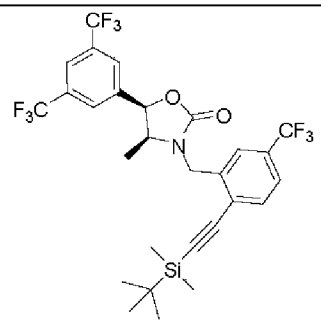
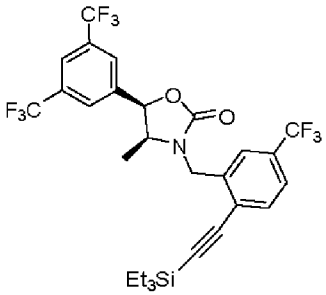
[208] LCMS:[M+H$^+$] 568.

[209] **실시예** 2-2 내지 2-21: 화학식 Ib-2 내지 Ib-21의 화합물의 제조

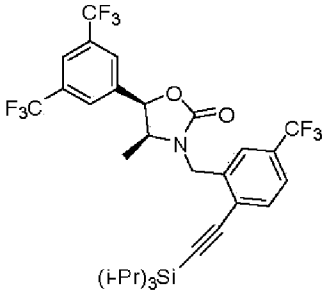
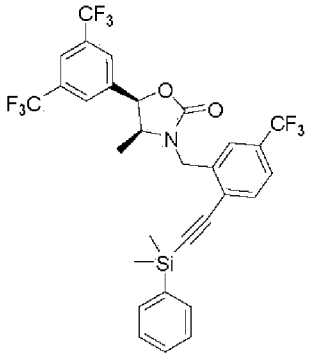
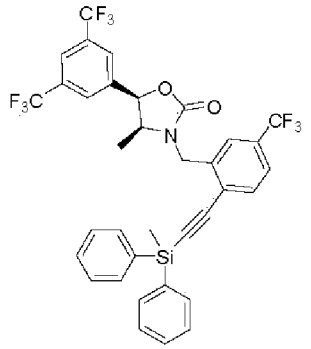
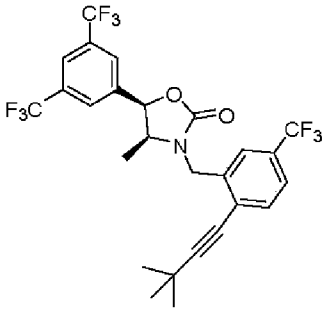
[210] 실시예 2-1에 개시된 방법과 동일한 방법을 사용하되 하기 표 5에 기재된 바와 같이 치환기를 달리하여 실시예 2-2 내지 실시예 2-21의 화합물을 제조하였다.

[211] [표 5]

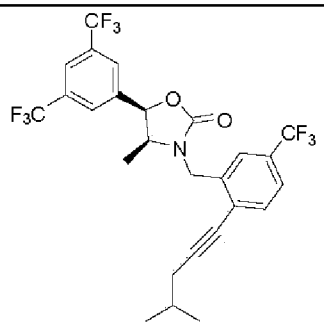
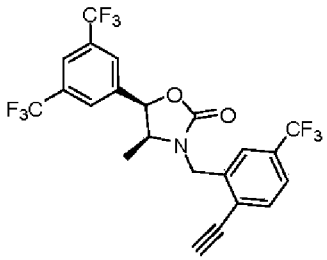
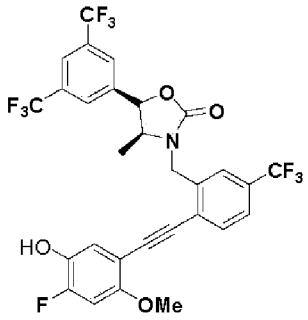
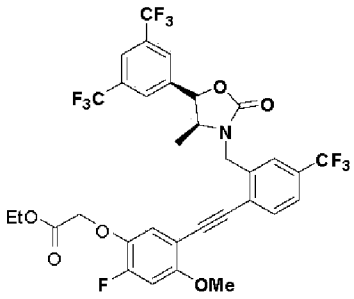
[212]

실시예	화합물	구조	NMR / MS
2-2	Ib-2		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 5.70 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.53 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.01 (p, J = 6.2Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.19 (d, J = 2.4Hz, 6H). LCMS:[M+H$^+$] 610.
2-3	Ib-3		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.80 – 7.52 (m, 5H), 5.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 1.00 (t, J = 6.4 Hz, 9H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.63 (q, J = 7.9 Hz, 6H). LCMS: [M+H$^+$] 610

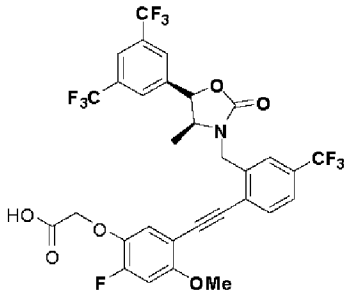
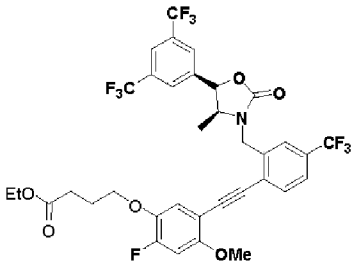
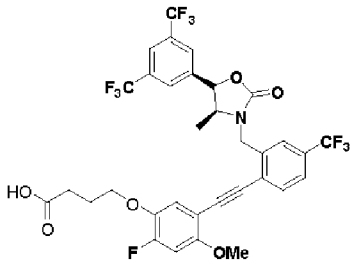
[213]

2-4	Ib-4		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.70 – 7.51 (m, 3H), 5.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.09–4.02 (m, 1H), 1.13 – 1.09 (m, 21H), 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).. LCMS: [M+H$^+$] 652
2-5	Ib-5		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.79 – 7.55 (m, 7H), 7.37 – 7.36 (m, 3H), 5.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 0.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.53 (s, 3H), 0.52 (s, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 630.
2-6	Ib-6		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 9H), 7.40 – 7.36 (m, 6H), 5.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 614.
2-7	Ib-7		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58–7.49 (m, 2H), 5.70 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.97–3.95 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.79 (d, *J* = 6.56 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 552

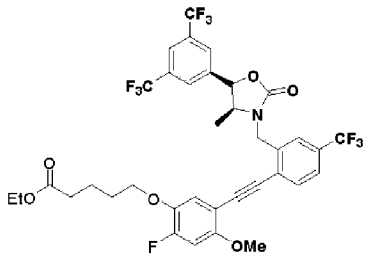
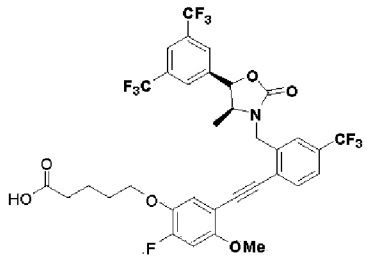
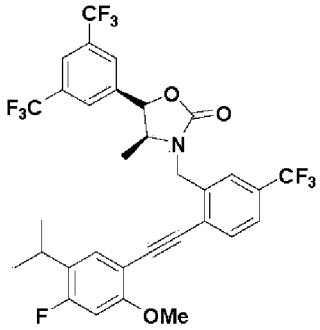
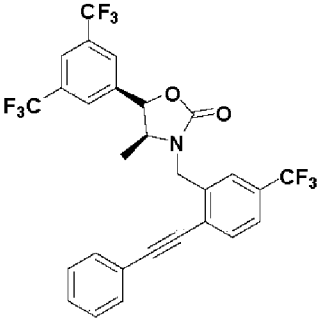
[214]

2-8	Ib-8		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 5.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.02–3.95 (m, 1H), 2.37 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.97–1.90 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 552
2-9	Ib-9		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.59-7.57 (m, 1H), 5.71 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.98 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.51 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.04 (p, J = 6.7Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 497.
2-10	Ib-10		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.7Hz, 1H), 6.69 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.70 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.05 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.61 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 636.
2-11	Ib-11		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.71 (d, J = 12.5Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.07 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.57 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 723.

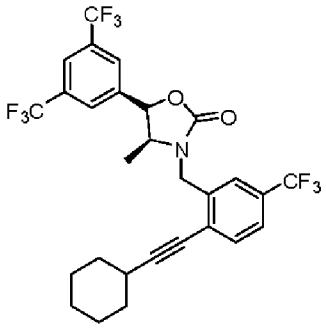
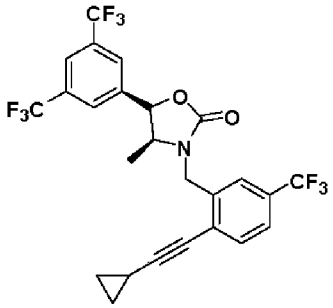
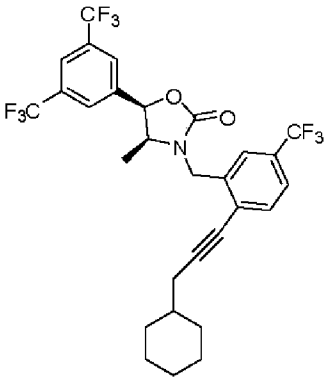
[215]

2-12	Ib-12		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.28 (d, J = 9.4Hz, 1H), 6.71 (d, J = 12.5Hz, 1H), 5.68 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.09 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.52 (d, J = 15.4Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 694.
2-13	Ib-13		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.69 (d, J = 12.4Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.07 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2Hz, 2H), 4.06 (t, J = 6.1Hz, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.53 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.12 (p, J = 6.1Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 751.
2-14	Ib-14		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.69 (d, J = 12.5Hz, 1H), 5.71 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.09 (d, J = 15.5Hz, 1H), 4.62 (d, J = 15.5Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.59 (t, J = 7.1Hz, 2H), 2.12 (p, J = 6.6Hz, 2H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS:[M+H$^+$] 723.

[216]

2-15	Ib-15		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.71–7.58 (m, 3H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1, 2H), 4.03–3.98 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.38 (t, J = 7.0, 2H), 1.87–1.80 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 764.
2-16	Ib-16		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.73–7.55 (m, 3H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 15.5, 1H), 4.06–3.96 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (t, J = 6.7, 2H), 1.91–1.82 (m, 4H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 736.
2-17	Ib-17		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 662
2-18	Ib-18		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.77 – 7.34 (m, 10H), 5.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.05–3.98 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 572.

[217]

2-19	Ib-19		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 5.70 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.97 (d, J = 15.5Hz, 1H), 4.46 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 3H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 578.
2-20	Ib-20		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 5.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.99–3.92 (m, 1H), 1.51–1.46 (m, 1H), 0.95–0.91 (m, 2H), 0.87–0.84 (m, 2H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 536.
2-21	Ib-21		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 5.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.01–3.97 (m, 1H), 2.36 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.86-1.00 (m, 11H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS: [M+H$^+$] 592.

[218] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수도 있다.

[219] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

산업상 이용가능성

[220] 본 발명에 따른 신규한 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는

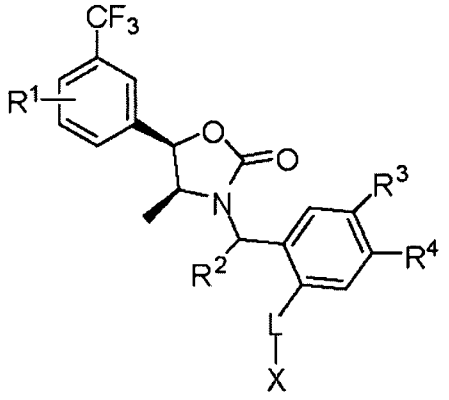
이들의 약제학적으로 허용되는 염은, 부작용이 적고 효과적으로 CETP를 저해시키는 작용 효과를 나타내므로, CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 치료 또는 예방 용도로 유용하게 사용할 수 있다.

[221]

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 I로 표시되는, 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

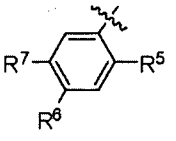
R^1 은 -할로 또는 $-CF_3$이고,

R^2 는 H, -(C_1-C_4 알킬) 또는 -$(CH_2)_m$-아릴이고 {여기서, 아릴의 하나 이상의 수소는 할로 또는 -O-(C_1-C_4 알킬)로 치환될 수 있고, 상기 -O-(C_1-C_4 알킬)의 하나 이상의 수소는 할로로 치환될 수 있음},

R^3 는 H, 할로, -(C_1-C_4 알킬), $-CF_3$, -C(=O)-(C_1-C_4 알킬), -C(=O)-(C_2-C_4 알케닐), -O-(C_1-C_4 알킬) 또는 -O-(C_3-C_7 시클로알킬)이고 {여기서, -C(=O)-(C_1-C_4 알킬) 또는 -C(=O)-(C_2-C_4 알케닐)의 하나 이상의 수소는 할로로 치환될 수 있음},

R^4 는 H 또는 할로이고,

L은 -(C≡C)- 또는 아무 것도 아닌 것(null)이고,

X 는 H, -(C_1-C_4 알킬), -(C_1-C_4 알킬)-(C_3-C_7 시클로알킬), -(C_3-C_7 시클로알킬),  또는 $-SiR^8R^9R^{10}$ 이고,

R^5 는 H 또는 -O(C_1-C_4 알킬) 이고,

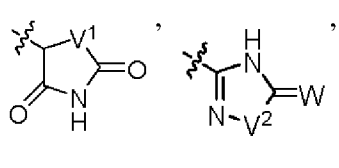
R^6 는 H, -(C_1-C_4 알킬), $-CF_3$ 또는 할로이고,

R^7 은 H, -OH 또는 -Y-$(CH_2)_n$-Z 이고,

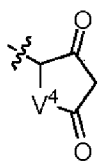
R^8, R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 -(C_1-C_4 알킬) 또는 아릴이고,

Y 는 -O- 또는 -S- 이고,

Z는 -(C_3-C_7 시클로알킬), -C=N, -C(=O)-R^A, -C(=S)-R^B, -P(=O)(OH)-R^C, -$S(=O)_2$-R^D, -NHC(=O)NHS$(=O)_2$-R^E, 아릴, 헤테로아릴,



또는



이고 {여기서, -(C_3-C_7 시클로알킬)의 하나 이상의 수소는 -(C=O)-OH 또는 -(C=O)-O(C_1-C_4 알킬)로 치환될 수 있고, 아릴 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 수소는 -OH, -O(C=O)-(C_1-C_4 알킬) 또는 할로로 치환될 수 있음},

R^A 내지 R^E 는 각각 독립적으로 -(C_1-C_4 알킬), -OH, -O(C_1-C_4 알킬) 또는 -NR^FR^G 이고,

R^F 및 R^G 는 각각 독립적으로 H, -(C_1-C_4 알킬) 또는 -C(=O)-(C_1-C_4 알킬)이고,

V^1 내지 V^4 는 각각 독립적으로 -CH_2-, -NH-, -O- 또는 -S- 이고,

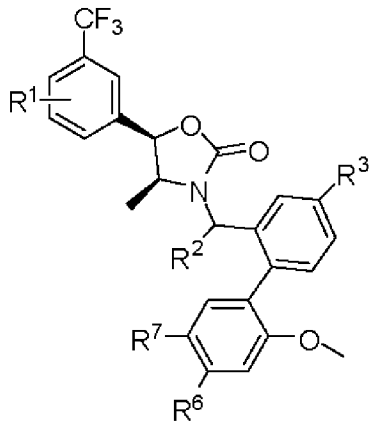
W는 -O- 또는 -S- 이고,

m 은 0 내지 2의 정수이고,

n은 0 내지 6의 정수임.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia로 표시되는, 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 Ia]



상기 식에서,

R^1 은 -할로 또는 -CF_3이고,

R^2 는 H 또는 -(C_1-C_4 알킬)이고,

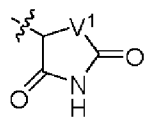
R^3 는 H, 할로, -(C_1-C_4 알킬), -C(=O)-(C_1-C_4 알킬), -C(=O)-(C_2-C_4 알케닐) 또는 -CF_3이고 {여기서, -C(=O)-(C_1-C_4 알킬) 또는 -C(=O)-(C_2-C_4 알케닐)의 하나 이상의 수소는 할로로 치환될 수 있음},

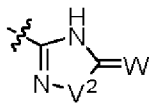
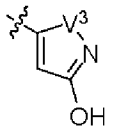
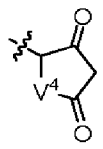
R^6 는 H, -(C_1-C_4 알킬), -CF_3 또는 할로이고,

R^7 은 H, -OH 또는 -Y-$(CH_2)_n$-Z 이고,

Y 는 -O- 또는 -S- 이고,

Z는 -(C_3-C_7 시클로알킬), -C=N, -C(=O)-R^A, -C(=S)-R^B, -P(=O)(OH)-R^C,

$-S(=O)_2-R^D$, $-NHC(=O)NHS(=O)_2-R^E$, 아릴, 헤테로아릴, ,

,  또는  이고 {여기서, $-(C_3-C_7$ 시클로알킬)의 하나 이상의 수소는 $-(C=O)-OH$ 또는 $-(C=O)-O(C_1-C_4$ 알킬)로 치환될 수 있고, 아릴 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 수소는 -OH, $-O(C=O)-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 할로로 치환될 수 있음},

R^A 내지 R^E 는 각각 독립적으로 $-(C_1-C_4$ 알킬), -OH, $-O(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-NR^FR^G$ 이고,

R^F 및 R^G 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-C(=O)-(C_1-C_4$ 알킬)이고,

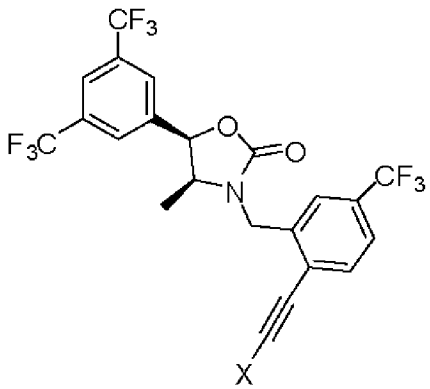
V^1 내지 V^4 는 각각 독립적으로 $-CH_2-$, -NH-, -O- 또는 -S- 이고,

W는 -O- 또는 -S- 이고,

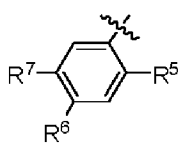
n은 0 내지 6의 정수임.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 하기 화학식 Ib로 표시되는, 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 Ib]



상기 식에서,

X는 H, $-(C_1-C_4$ 알킬), $-(C_1-C_4$ 알킬)$-(C_3-C_7$ 시클로알킬), $-(C_3-C_7$ 시클로알킬),  또는 $-SiR^8R^9R^{10}$이고,

R^5 는 $-OCH_3$ 이고,

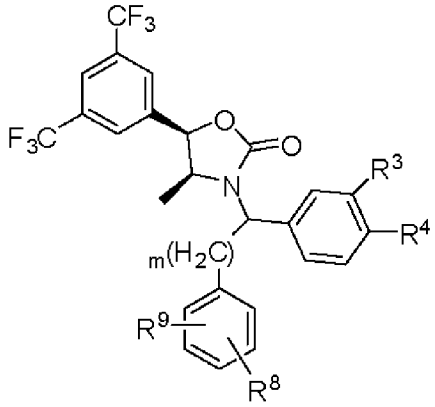
R^6 는 H 또는 할로이고,

R^7 은 H 또는 $-O-(CH_2)_n-(C=O)-R^A$ 이고,

R^8, R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 -(C_1-C_4 알킬) 또는 아릴이고,
R^A 는 -OH 또는 -O(C_1-C_4 알킬)이고,
n은 1 내지 5의 정수임.

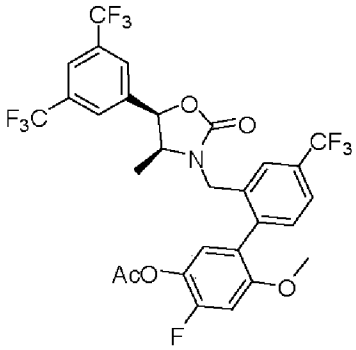
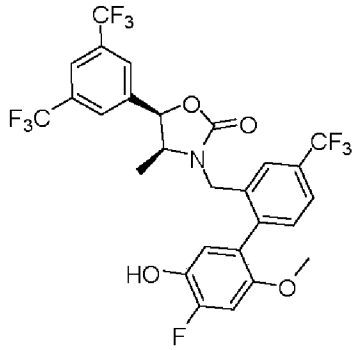
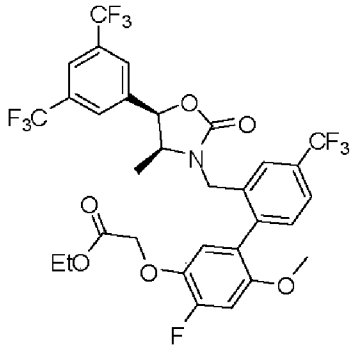
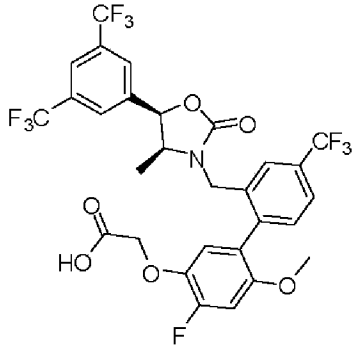
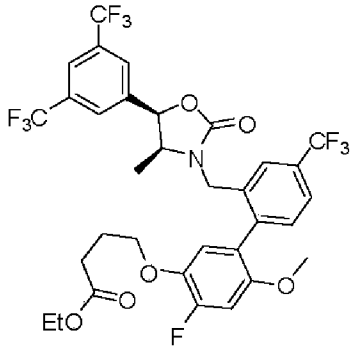
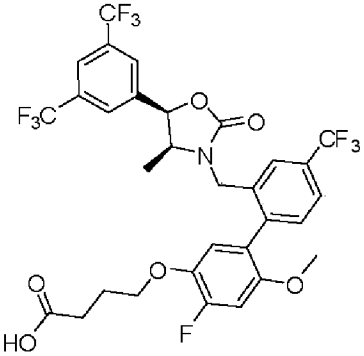
[청구항 4] 제1항에 있어서, 하기 화학식 Ic으로 표시되는, 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

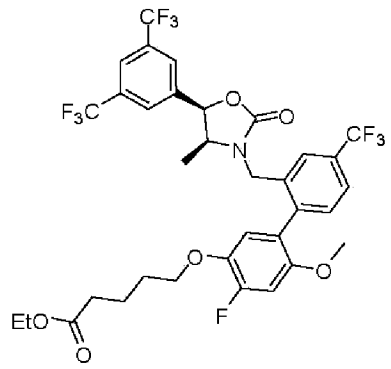
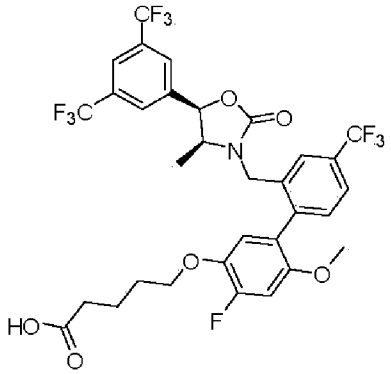
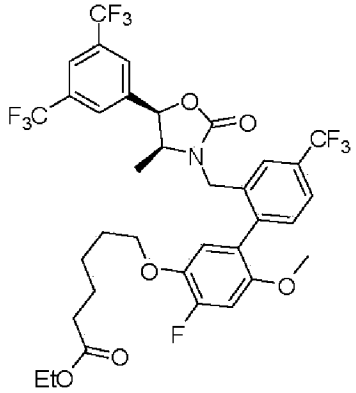
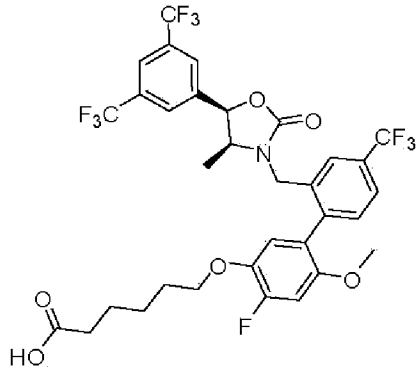
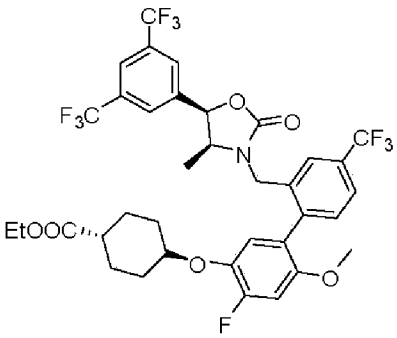
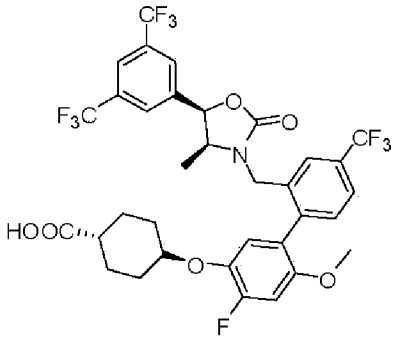
[화학식 Ic]

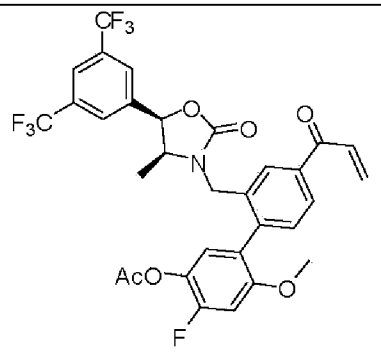
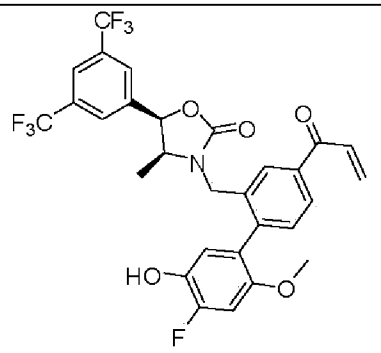
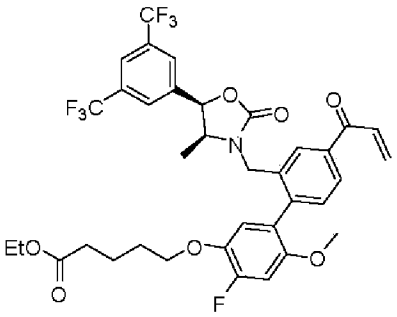
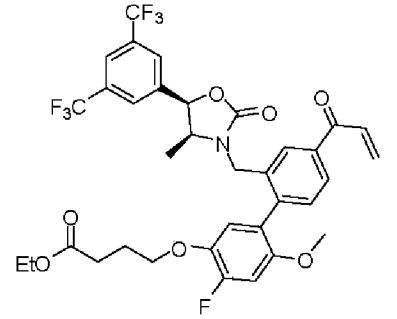
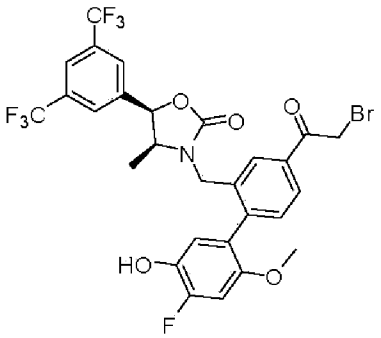
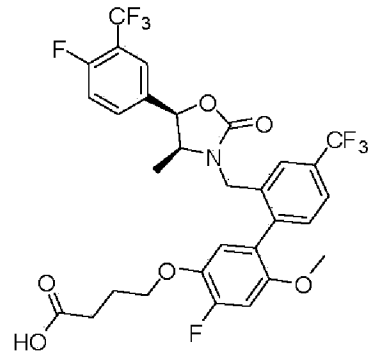
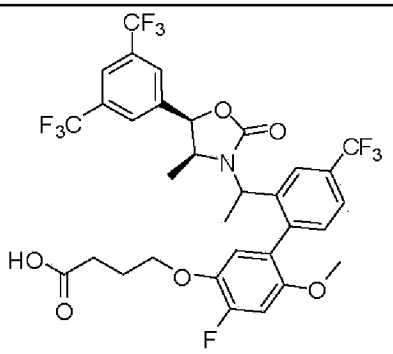
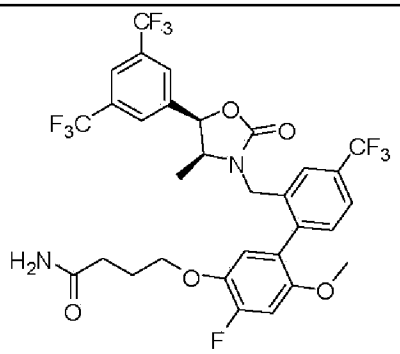


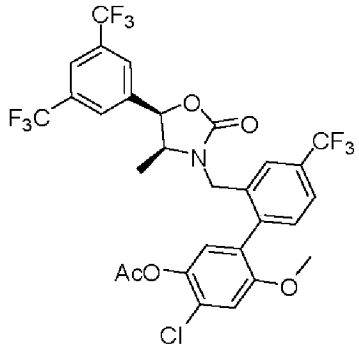
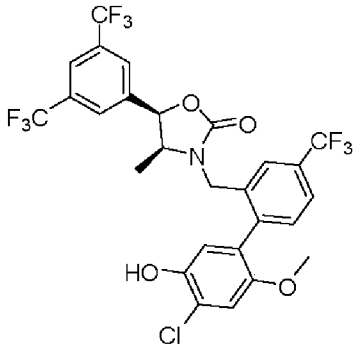
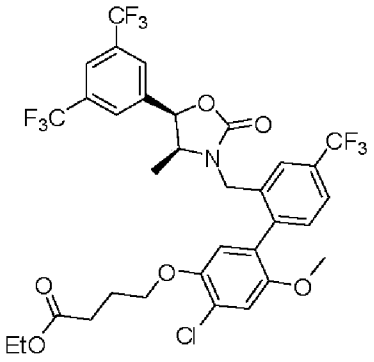
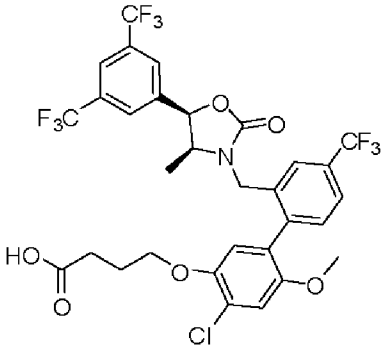
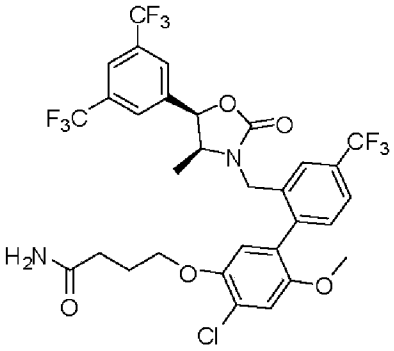
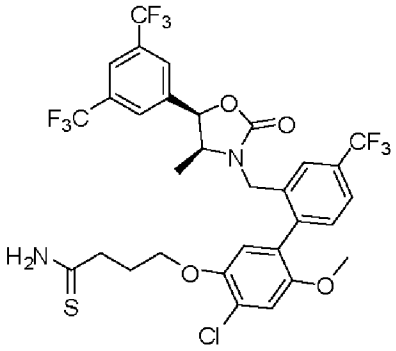
기 식에서,
R^3 는 -O-(C_1-C_4 알킬) 또는 -O-(C_3-C_7 시클로알킬)이고,
R^4 는 할로이고,
R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 H, 할로 또는 -O-(C_1-C_4 알킬)이고 {여기서, -O-(C_1-C_4 알킬)의 하나 이상의 수소는 할로로 치환될 수 있음},
m 은 0 내지 2의 정수임.

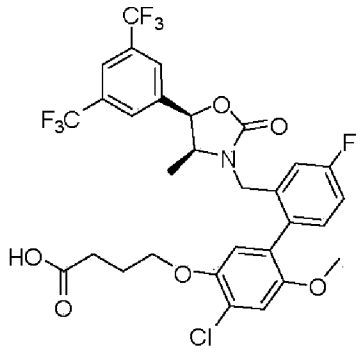
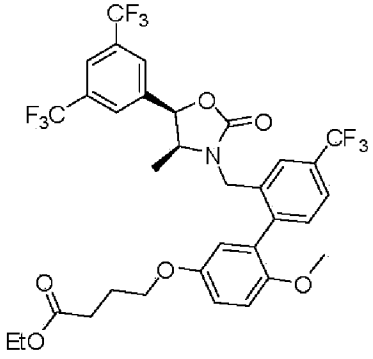
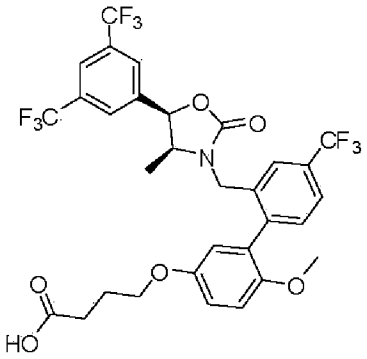
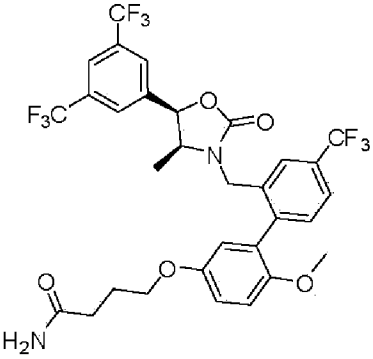
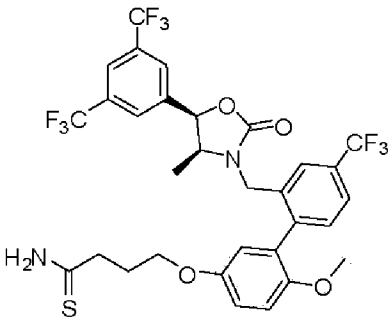
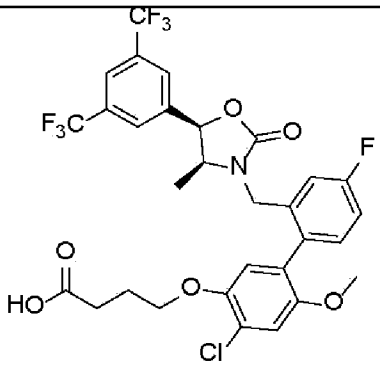
[청구항 5] 제2항에 있어서, 상기 화학식 Ia로 표시되는 화합물은 하기 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

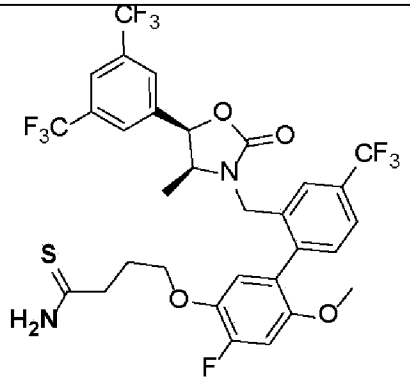
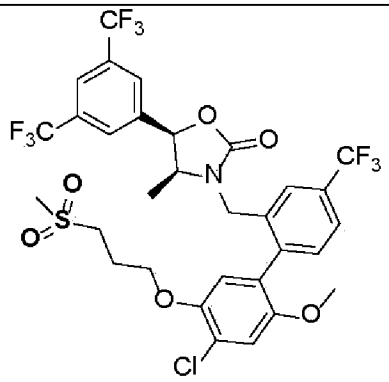
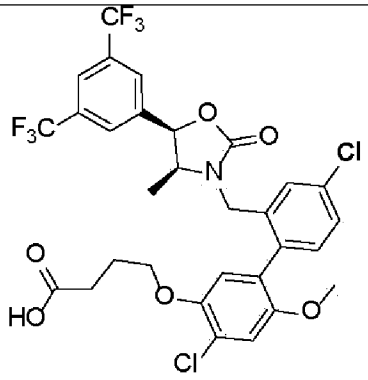
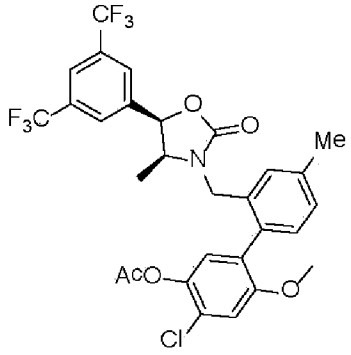
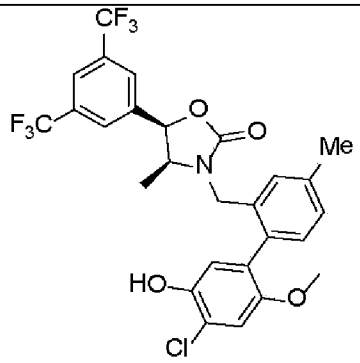
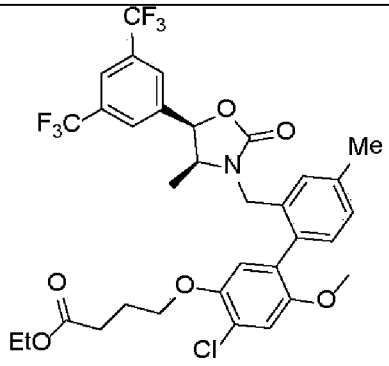
1		2	
3		4	
5		6	

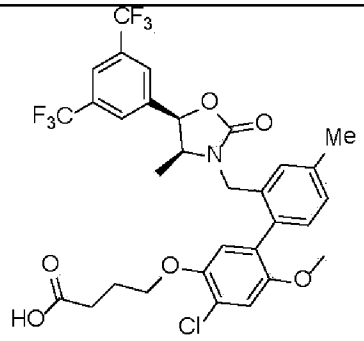
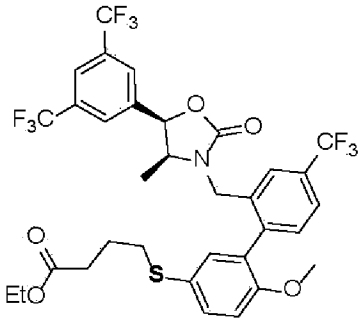
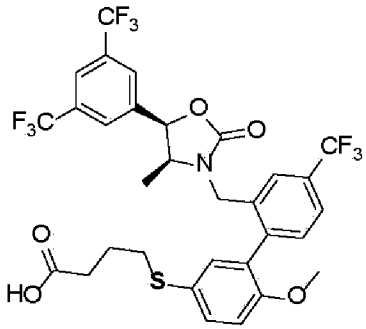
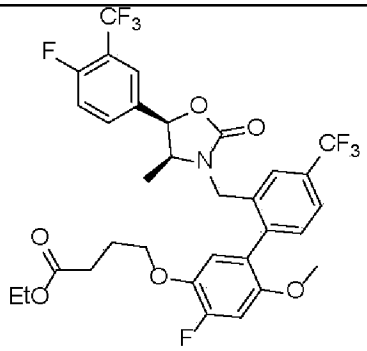
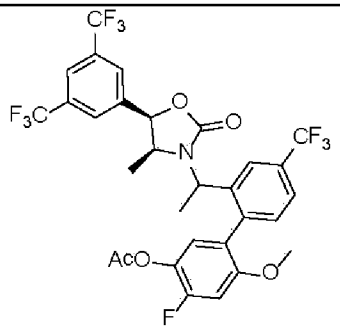
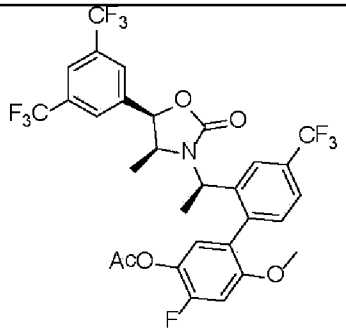
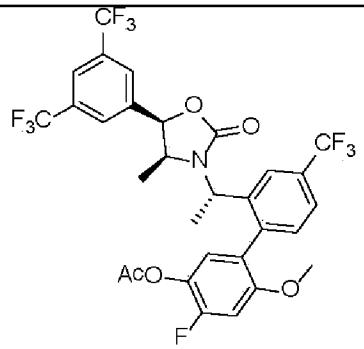
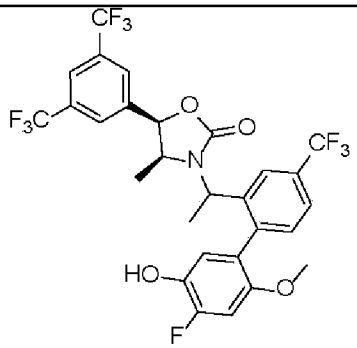
7		8	
9		10	
11		12	

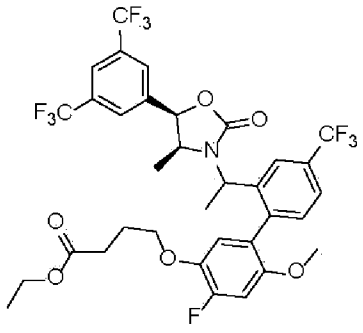
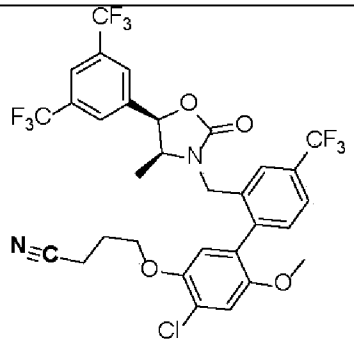
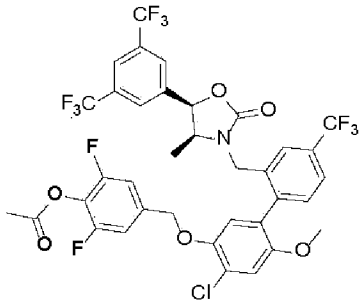
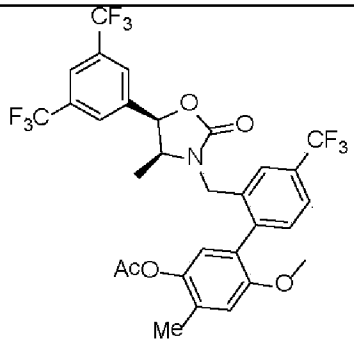
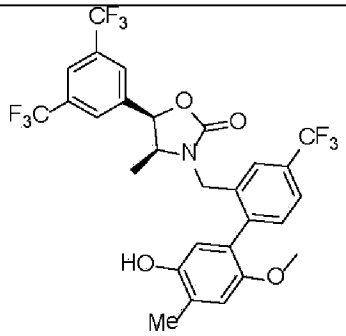
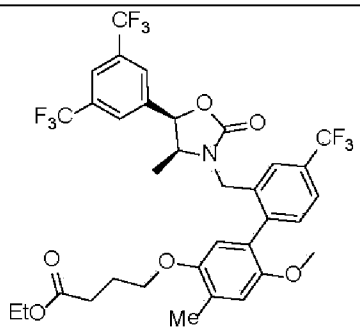
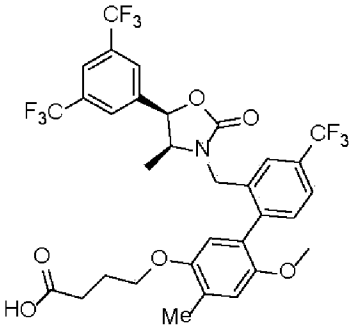
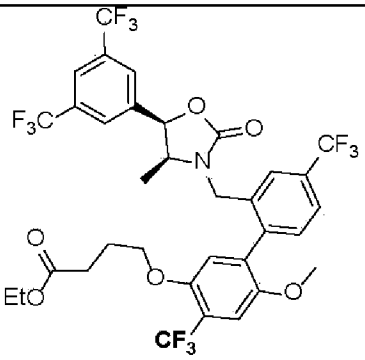
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

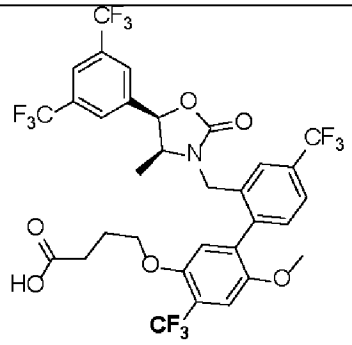
21		22	
23		24	
25		26	

27		28	
29		30	
31		32	

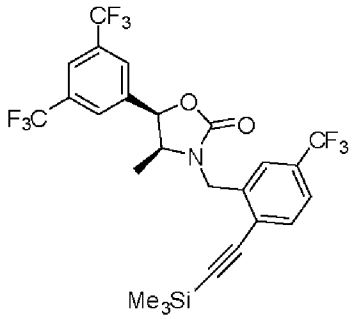
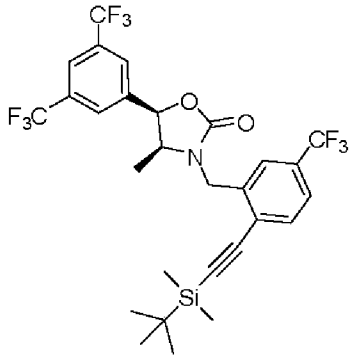
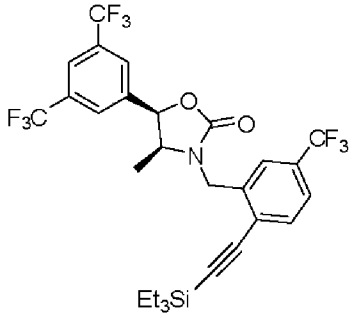
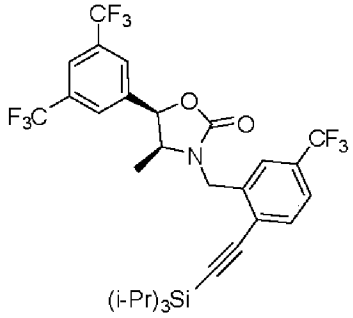
33		34	
35		36	
37		38	

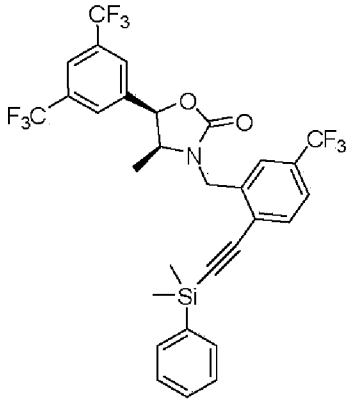
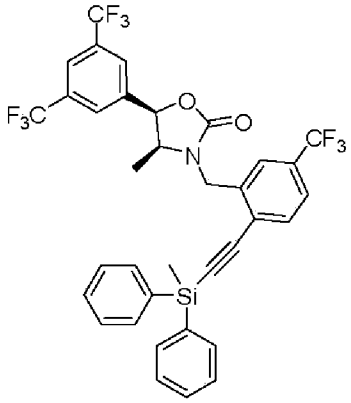
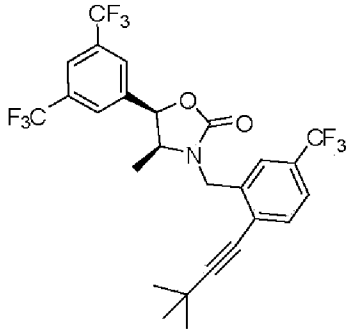
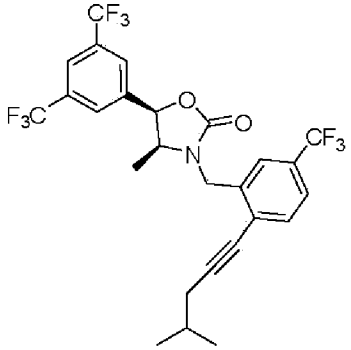
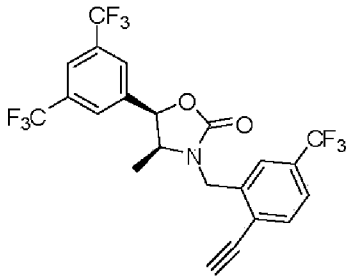
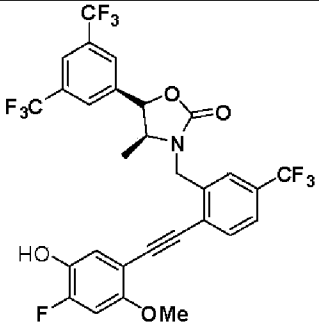
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

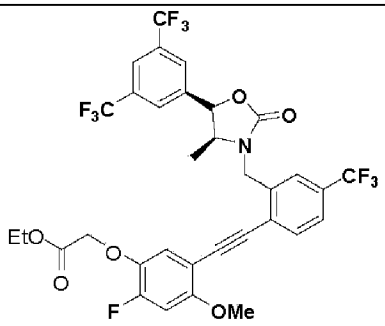
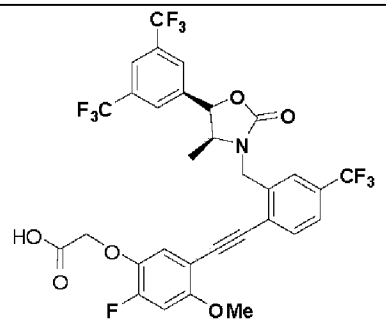
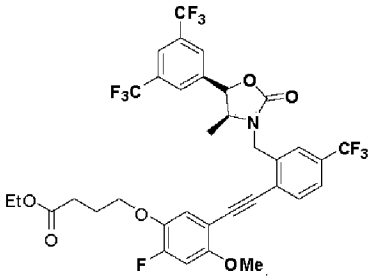
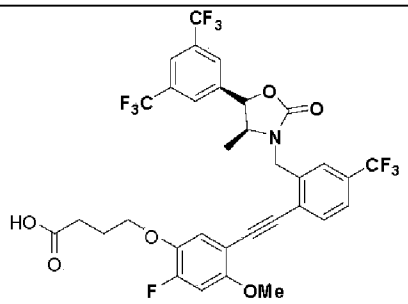
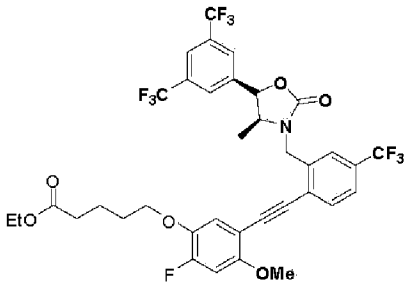
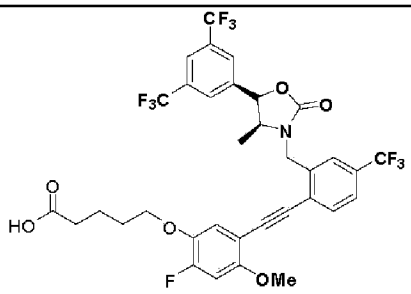
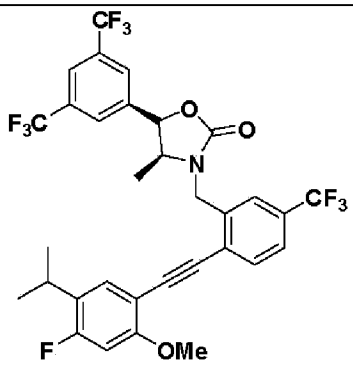
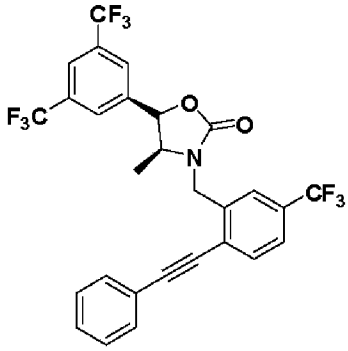
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

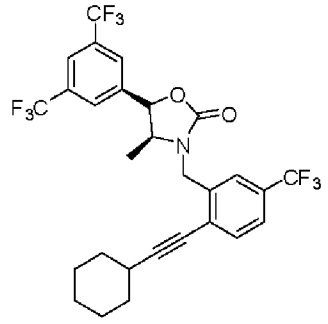
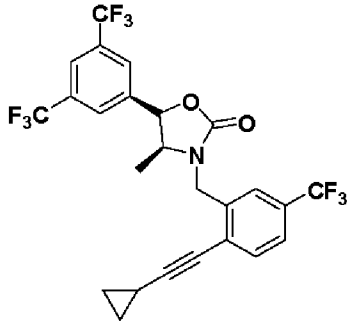
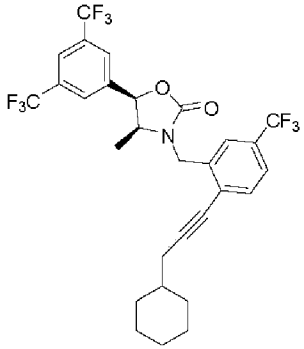
55			

[청구항 6] 제3항에 있어서, 상기 화학식 Ib로 표시되는 화합물은 하기 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

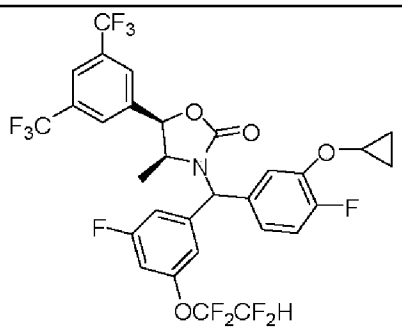
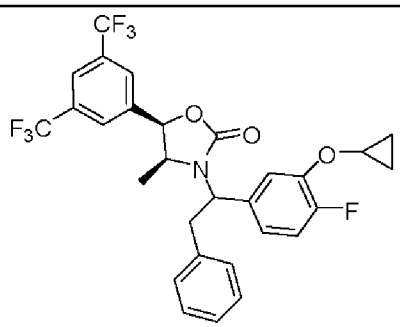
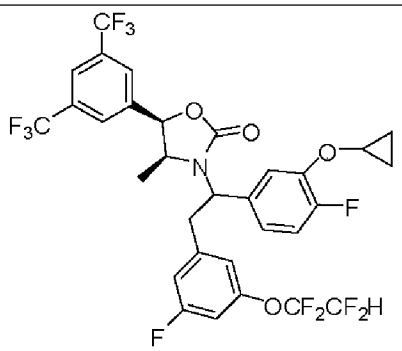
1		2	
3		4	

5		6	
7		8	
9		10	

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

19		20	
21			

[청구항 7] 제4항에 있어서, 상기 화학식 Ic로 표시되는 화합물은 하기 화학식의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 옥사졸리딘온 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

1		2	
3			

[청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는

이들의 약제학적으로 허용되는 염, 및 1 종 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

[청구항 9] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 약제학적 조성물.

[청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 장애 또는 상기 질환이 고지질혈증, 동맥경화증, 아테롬성 동맥경화증, 말초혈관 질환, 이상지질혈증, 고베타지질단백질혈증, 저알파지질단백질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트라이글리세리드혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 심혈관 장애, 관상동맥 심장 질환, 관상동맥 질환, 관상혈관 질환, 협심증, 허혈, 심장 허혈, 혈전증, 심장 경색, 심근 경색, 뇌졸중, 말초혈관 질환, 재관류 손상, 혈관성형술후 재협착, 고혈압, 울혈성 심부전, 당뇨병, 당뇨병성 혈관 합병증, 비만증, 내독소혈증, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

[청구항 11] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제에 대해 반응하는 장애 또는 질환을 치료하는 방법.

[청구항 12] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, CETP를 억제하는 방법.

[청구항 13] CETP에 의해 매개되거나 CETP의 억제에 대해 반응하는 장애 또는 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/006358

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **11, 12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 11-12 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/006358

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 263/20(2006.01)i, A61K 31/421(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 263/20; C07D 263/22; C07C 217/58; A01N 43/76; A61K 31/42; A61K 45/06; C07D 413/04; G01N 33/50; A61K 31/421

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN Express (Registry, Caplus), Google & Keywords: oxazolidinone, cholesteryl ester transport protein, CETP

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006-014413 A1 (MERCK & CO., INC.) 09 February 2006 See abstract; pages 1, 133, 134; and claims 1, 13, 17-20.	1-10,13
A	WO 2007-079186 A2 (MERCK & CO., INC.) 12 July 2007 See the entire document.	1-10,13
A	WO 2010-039474 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 08 April 2010 See the entire document.	1-10,13
A	CN 104649993 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 May 2015 See the entire document.	1-10,13
A	US 2014-0161820 A1 (HELLSTROM, H. R.) 12 June 2014 See the entire document.	1-10,13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 SEPTEMBER 2017 (28.09.2017)	**29 SEPTEMBER 2017 (29.09.2017)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2017/006358

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2006-014413 A1	09/02/2006	AR 049956 A1	20/09/2006
		AR 087382 A2	19/03/2014
		AU 2005-270058 A1	09/02/2006
		AU 2005-270058 B2	23/04/2009
		BR PI0512910 A	15/04/2008
		CA 2570717 A1	09/02/2006
		CA 2570717 C	13/09/2011
		CN 102304096 A	04/01/2012
		CN 102304096 B	03/12/2014
		CN 102311401 A	11/01/2012
		CN 102311401 B	03/12/2014
		CN 104447603 A	25/03/2015
		CN 104557757 A	29/04/2015
		CR 8808 A	28/08/2007
		CY 1117930 T1	17/05/2017
		DK 1765793 T3	14/01/2013
		DO P2005000123 A	15/07/2011
		EA 011130 B1	30/12/2008
		EA 200700259 A1	31/08/2007
		EC SP067124 A	26/01/2007
		EG 27138 A	09/08/2015
		EP 1765793 A1	28/03/2007
		EP 1765793 B1	26/09/2012
		EP 2415759 A1	08/02/2012
		ES 2393721 T3	27/12/2012
		GT 200500175 A	14/03/2006
		HR P20120993 T1	31/12/2012
		IL 180432 A	29/02/2012
		JP 2008-505120 A	21/02/2008
		JP 2010-150269 A	08/07/2010
		JP 2011-137006 A	14/07/2011
		JP 4491062 B1	30/06/2010
		JP 4695139 B2	08/06/2011
		JP 5543932 B2	09/07/2014
		KR 10-1204336 B1	27/11/2012
		KR 10-2007-0039523 A	12/04/2007
		MA 28780 B1	01/08/2007
		MX 2007000035 A	07/03/2007
		NI 200600322 A	07/08/2007
		NO 20070607 A	02/04/2007
		NO 339808 B1	06/02/2017
		NZ 552061 A	30/09/2010
		PA 8638101 A1	24/03/2006
		PE 05252006 A1	13/07/2006
		PT 1765793 E	06/12/2012
		RS 52563 B	30/04/2013
		SI 1765793 T1	31/05/2013
		SV 2007002160 A	20/03/2007
		TW 200605884 A	16/02/2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2017/006358

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		TW I299991 B	21/08/2008
		US 2006-0040999 A1	23/02/2006
		US 2008-0119476 A1	22/05/2008
		US 2010-0099716 A1	22/04/2010
		US 2014-0221383 A1	07/08/2014
		US 2016-0075724 A1	17/03/2016
		US 7652049 B2	26/01/2010
		US 8735435 B2	27/05/2014
		WO 2006-014357 A1	09/02/2006
WO 2007-079186 A2	12/07/2007	AU 2006-332681 A1	12/07/2007
		AU 2006-332681 B2	07/04/2011
		BR PI0620752 A2	22/11/2011
		CA 2635262 A1	12/07/2007
		CA 2635262 C	16/08/2011
		CN 101365689 A	11/02/2009
		EP 2029560 A2	04/03/2009
		EP 2029560 B1	24/04/2013
		JP 2009-522290 A	11/06/2009
		JP 5040036 B2	03/10/2012
		KR 10-1473258 B1	16/12/2014
		KR 10-2008-0086530 A	25/09/2008
		KR 10-2014-0107671 A	04/09/2014
		NO 20083334 A	12/08/2008
		NZ 568904 A	27/05/2011
		RU 2008131294 A	10/02/2010
		RU 2513107 C2	20/04/2014
		US 2009-0137548 A1	28/05/2009
		US 2011-0178059 A1	21/07/2011
		US 7915271 B2	29/03/2011
		US 8440702 B2	14/05/2013
		WO 2007-079186 A3	06/12/2007
		ZA 200804762 B	29/04/2009
WO 2010-039474 A1	08/04/2010	EP 2348859 A1	03/08/2011
		EP 2348859 A4	21/03/2012
		EP 2348859 B1	04/12/2013
		US 2011-0218177 A1	08/09/2011
		US 8354454 B2	15/01/2013
CN 104649993 A	27/05/2015	NONE	
US 2014-0161820 A1	12/06/2014	EP 2867667 A2	06/05/2015
		EP 2867667 A4	24/02/2016
		US 2015-0276715 A2	01/10/2015
		WO 2014-004987 A2	03/01/2014

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2017/006358

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 263/20(2006.01)i, A61K 31/421(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
C07D 263/20; C07D 263/22; C07C 217/58; A01N 43/76; A61K 31/42; A61K 45/06; C07D 413/04; G01N 33/50; A61K 31/421

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN Express(Registry, Caplus), Google & 키워드: 옥사졸리딘온, 콜레스테릴 에스테르 수송 단백질, CETP

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2006-014413 A1 (MERCK & CO., INC.) 2006.02.09 요약; 페이지 1, 133, 134; 및 청구항 1, 13, 17-20 참조.	1-10,13
A	WO 2007-079186 A2 (MERCK & CO., INC.) 2007.07.12 전체 문헌 참조.	1-10,13
A	WO 2010-039474 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2010.04.08 전체 문헌 참조.	1-10,13
A	CN 104649993 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2015.05.27 전체 문헌 참조.	1-10,13
A	US 2014-0161820 A1 (HELLSTROM, H. R.) 2014.06.12 전체 문헌 참조.	1-10,13

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2017년 09월 28일 (28.09.2017)	2017년 09월 29일 (29.09.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
이기철
전화번호 +82-42-481-3353

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2017/006358

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 11,12
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제11항 및 제12항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 치료방법 또는 진단방법에 관한 것이므로, PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 본 국제조사기관이 국제조사할 의무가 없는 대상에 해당합니다.

2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,

3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.

2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.

3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.

4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에 관한 기재

☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.

☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.

☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2017/006358

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2006-014413 A1	2006/02/09	AR 049956 A1	2006/09/20
		AR 087382 A2	2014/03/19
		AU 2005-270058 A1	2006/02/09
		AU 2005-270058 B2	2009/04/23
		BR PI0512910 A	2008/04/15
		CA 2570717 A1	2006/02/09
		CA 2570717 C	2011/09/13
		CN 102304096 A	2012/01/04
		CN 102304096 B	2014/12/03
		CN 102311401 A	2012/01/11
		CN 102311401 B	2014/12/03
		CN 104447603 A	2015/03/25
		CN 104557757 A	2015/04/29
		CR 8808 A	2007/08/28
		CY 1117930 T1	2017/05/17
		DK 1765793 T3	2013/01/14
		DO P2005000123 A	2011/07/15
		EA 011130 B1	2008/12/30
		EA 200700259 A1	2007/08/31
		EC SP067124 A	2007/01/26
		EG 27138 A	2015/08/09
		EP 1765793 A1	2007/03/28
		EP 1765793 B1	2012/09/26
		EP 2415759 A1	2012/02/08
		ES 2393721 T3	2012/12/27
		GT 200500175 A	2006/03/14
		HR P20120993 T1	2012/12/31
		IL 180432 A	2012/02/29
		JP 2008-505120 A	2008/02/21
		JP 2010-150269 A	2010/07/08
		JP 2011-137006 A	2011/07/14
		JP 4491062 B1	2010/06/30
		JP 4695139 B2	2011/06/08
		JP 5543932 B2	2014/07/09
		KR 10-1204336 B1	2012/11/27
		KR 10-2007-0039523 A	2007/04/12
		MA 28780 B1	2007/08/01
		MX 2007000035 A	2007/03/07
		NI 200600322 A	2007/08/07
		NO 20070607 A	2007/04/02
		NO 339808 B1	2017/02/06
		NZ 552061 A	2010/09/30
		PA 8638101 A1	2006/03/24
		PE 05252006 A1	2006/07/13
		PT 1765793 E	2012/12/06
		RS 52563 B	2013/04/30
		SI 1765793 T1	2013/05/31
		SV 2007002160 A	2007/03/20
		TW 200605884 A	2006/02/16

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2017/006358

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		TW I299991 B	2008/08/21
		US 2006-0040999 A1	2006/02/23
		US 2008-0119476 A1	2008/05/22
		US 2010-0099716 A1	2010/04/22
		US 2014-0221383 A1	2014/08/07
		US 2016-0075724 A1	2016/03/17
		US 7652049 B2	2010/01/26
		US 8735435 B2	2014/05/27
		WO 2006-014357 A1	2006/02/09
WO 2007-079186 A2	2007/07/12	AU 2006-332681 A1	2007/07/12
		AU 2006-332681 B2	2011/04/07
		BR PI0620752 A2	2011/11/22
		CA 2635262 A1	2007/07/12
		CA 2635262 C	2011/08/16
		CN 101365689 A	2009/02/11
		EP 2029560 A2	2009/03/04
		EP 2029560 B1	2013/04/24
		JP 2009-522290 A	2009/06/11
		JP 5040036 B2	2012/10/03
		KR 10-1473258 B1	2014/12/16
		KR 10-2008-0086530 A	2008/09/25
		KR 10-2014-0107671 A	2014/09/04
		NO 20083334 A	2008/08/12
		NZ 568904 A	2011/05/27
		RU 2008131294 A	2010/02/10
		RU 2513107 C2	2014/04/20
		US 2009-0137548 A1	2009/05/28
		US 2011-0178059 A1	2011/07/21
		US 7915271 B2	2011/03/29
		US 8440702 B2	2013/05/14
		WO 2007-079186 A3	2007/12/06
		ZA 200804762 B	2009/04/29
WO 2010-039474 A1	2010/04/08	EP 2348859 A1	2011/08/03
		EP 2348859 A4	2012/03/21
		EP 2348859 B1	2013/12/04
		US 2011-0218177 A1	2011/09/08
		US 8354454 B2	2013/01/15
CN 104649993 A	2015/05/27	없음	
US 2014-0161820 A1	2014/06/12	EP 2867667 A2	2015/05/06
		EP 2867667 A4	2016/02/24
		US 2015-0276715 A2	2015/10/01
		WO 2014-004987 A2	2014/01/03