



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년07월21일  
(11) 등록번호 10-2136431  
(24) 등록일자 2020년07월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 209/82 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-7034255  
(22) 출원일자(국제) 2013년05월10일  
심사청구일자 2018년05월04일  
(85) 번역문제출일자 2014년12월05일  
(65) 공개번호 10-2015-0028236  
(43) 공개일자 2015년03월13일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/040604  
(87) 국제공개번호 WO 2013/170186  
국제공개일자 2013년11월14일  
(30) 우선권주장  
61/645,918 2012년05월11일 미국(US)  
61/778,176 2013년03월12일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20130040977 A1  
WO2006023590 A1  
US20090163545 A1

(73) 특허권자  
싱크로니시티 파마, 인크.  
미국 캘리포니아 (우편번호 95129) 산 호세 프로  
스펙트 로드 5205 #135-133  
(72) 발명자  
베르소트, 로스  
미국 94111 캘리포니아주 샌 프란시스코 수트 400  
배터리 스트리트 750 베이 시티 캐피탈 내  
험프리스, 폴  
미국 94111 캘리포니아주 샌 프란시스코 수트 400  
배터리 스트리트 750 베이 시티 캐피탈 내  
(74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 20 항

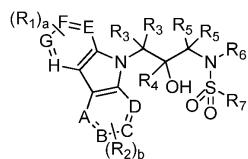
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 크립토크롬 조절제로서의 카르바졸-함유 술폰아미드

(57) 요약

본원의 대상은 하기 구조 화학식 I의 카르바졸-함유 술폰아미드 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물에 관한 것이다. Cry-매개 질환 또는 장애, 예컨대 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 쿠싱 증후군 및 녹내장을 치료하기 위한, 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다.

<화학식 I>



상기 식에서, 가변기 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, A, B, C, D, E, F, G, H, a, 및 b는 기재된 바에 따른다.

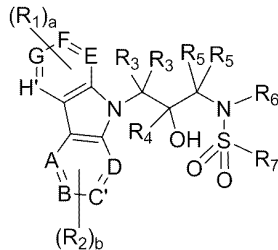
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

<화학식 I>



$\text{SO}_2\text{-R}_{11}$ ,  $-\text{O-SO}_2\text{-R}_{15}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{-S(O)}_c$ ,  $-\text{NR}_{15}\text{-S(O)}_c$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3-10)\text{-원 시클로알킬}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C=O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C=O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e\text{O}(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e\text{O}(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f\text{S(O)}_d(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ , 및  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f\text{S(O)}_d(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의  $\text{R}_{14}$  치환기로 임의로 치환되고;

상기  $\text{R}_{14}$ 의  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ ,  $(3-10)\text{-원 시클로알킬}$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$  및  $(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ 의 임의의 탄소 원자는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ , 트리플루오로메톡시, 아지도,  $(\text{CH}_2)_e\text{OH}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알콕시}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{알케닐}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{알키닐}$ ,  $-(\text{C=O})\text{-R}_{11}$ ,  $-(\text{C=O})\text{-R}_{15}$ ,  $-(\text{C=O})\text{-O-R}_{11}$ ,  $-(\text{C=O})\text{-O-R}_{15}$ ,  $-\text{O}-(\text{C=O})\text{-R}_{11}$ ,  $-\text{O}-(\text{C=O})\text{-R}_{15}$ ,  $-\text{NR}_{11}(\text{C=O})\text{-R}_{13}$ ,  $-(\text{C=O})\text{-NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ , 및  $-\text{NR}_{11}\text{R}_{15}$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

상기  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{14}$ , 및  $\text{R}_{15}$ 의  $(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ 의 임의의 질소 원자는 독립적으로  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{알케닐}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{알키닐}$ ,  $-(\text{C=O})\text{-R}_{11}$ ,  $-(\text{C=O})\text{-O-R}_{11}$ ,  $-(\text{C=O})\text{-NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3-10)\text{-원 시클로알킬}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C=O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ , 또는  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_f(\text{C=O})(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ 로 임의로 치환되고;

각각의  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ , 및  $\text{R}_{13}$ 은 독립적으로 수소 또는  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ 이고;

$\text{R}_{15}$ 는  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3-10)\text{-원 시클로알킬}$ ,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ , 또는  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ 이고;

a 및 b는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이고;

c는 1 또는 2이고;

d는 0, 1, 또는 2이고;

e, f, 및 g는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

$\text{R}_7$ 이  $\text{CH}_3$  또는  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 인 경우에,  $\text{R}_6$ 은  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{알케닐}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{알키닐}$ ,  $-(\text{C=O})\text{-R}_8$ ,  $-(\text{C=O})\text{-O-R}_8$ ,  $-(\text{C=O})\text{-NR}_8\text{R}_9$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)\text{-원 시클로알킬}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)\text{-원 비-방향족 헤테로시클릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C=O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C=O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S(O)}_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ , 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S(O)}_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ 이고, 상기  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)\text{-원 시클로알킬}$ 의  $(3-10)\text{-원 시클로알킬}$ 은 1개 이상의 할로,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ , 또는  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알콕시}$ 로 임의로 치환된다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,  $\text{R}_6$ 이  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{알케닐}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{알키닐}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)\text{-원 시클로알킬}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S(O)}_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ , 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S(O)}_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ 이고;  $\text{R}_7$ 이  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{알케닐}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{알키닐}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)\text{-원 시클로알킬}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S(O)}_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{아릴}$ , 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S(O)}_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)\text{-원 헤테로시클릴}$ 인 화합물.

## 청구항 3

제1항에 있어서,  $\text{R}_6$  및  $\text{R}_7$ 이 1개 이상의 할로,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알콕시}$ , 또는  $(3-10)\text{-원 시클로알킬}$ 로 임의로 치환된 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 연결된 것인 화합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 1개의  $R_5$  및  $R_6$ 이 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 연결되고;  $R_7$ 이  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_g(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴인 화합물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 화합물이 C-3에서 (S)-배위를 보유하는 단일 거울상이성질체이고,  $R_6$ 이  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_g(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;  $R_7$ 이  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_g(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴인 화합물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 화합물이 C-3에서 (S)-배위를 보유하는 단일 거울상이성질체이고,  $R_6$  및  $R_7$ 이 1개 이상의 할로,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알콕시, 또는  $(3-10)$ -원 시클로알킬로 임의로 치환된 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 연결된 것인 화합물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

(S)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2-티아지난-1,1-디옥시드;

N-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

(S)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

2-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-5-플루오로-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

2-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드;

N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-메틸시클로헥틸)메탄술폰아미드;

N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-1,1-디옥시드;

N-(3-(2,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2-티아지난-1,1-디옥시드;

2-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, (S)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2-티아지난-1,1-디옥시드인 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 9

제7항에 있어서, N-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드인 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

#### 청구항 10

제7항에 있어서, (S)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드인 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

#### 청구항 11

제7항에 있어서, 2-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-5-플루오로-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드인 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

#### 청구항 12

제7항에 있어서, 2-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드인 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

#### 청구항 13

제7항에 있어서, N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-메틸시클로펜틸)메탄술폰아미드인 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

#### 청구항 14

제7항에 있어서, N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드인 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

#### 청구항 15

제7항에 있어서, N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-1,1-디옥시드인 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

#### 청구항 16

제7항에 있어서, N-(3-(2,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2-티아지난-1,1-디옥시드인 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

#### 청구항 17

제7항에 있어서, 2-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드인 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

#### 청구항 18

제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 희석제를 포함하는, 대상체에서 Cry-매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제약 조성물로서, Cry-매개 질환 또는 장애가 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 인슐린 저항성 증후군, 쿠싱 증후군, 녹내장, 정신병적 우울증, 알츠하이머병, 신경병증성 통증, 약물 남용, 골다공증, 암, 황반 변성 또는 근병증인 제약 조성물.

#### 청구항 19

제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 희석제를 포함하는, 대상체에서 Cry-매개 질환 또는 장애의 증상을 완화시키기 위한 제약 조성물로서, Cry-매개 질환 또는 장애가 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 인슐린 저항성 증후군, 쿠싱 증후군, 녹내장, 정신병적 우울증, 알츠하이머병, 신경병증성 통증, 약물 남용, 골다공증, 암, 황반 변성 또는 근병증인 제약 조성물.

#### 청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

## 청구항 38

삭제

## 청구항 39

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본원은 2012년 5월 11일에 출원된 미국 가출원 번호 61/645,918 및 2013년 3월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 61/778,176을 우선권 주장하며, 이들의 내용은 그 전문이 본원에 포함된다.
- [0003] 참조에 의한 포함
- [0004] 본문에 인용된 각각의 출원 및 특허, 뿐만 아니라 각각의 출원 및 특허에 인용된 각 문헌 또는 참고문헌 (각각의 등록된 특허의 심사 동안의 것 포함; "출원 인용된 문헌"), 및 이들 출원 및 특허 중 임의의 것에 상응하고/거나 그를 우선권 주장하는 각각의 미국 및 외국 출원 또는 특허, 및 각각의 출원 인용된 문헌에 인용되거나 참조된 각각의 문헌은 이로써 명백히 본원에 참조로 포함된다. 보다 일반적으로, 문헌 또는 참고문헌은 본문에서 특허청구범위 전의 참고문헌 목록에 또는 본문 자체에 인용되고, 각각의 이들 문헌 또는 참고문헌 ("본원에-인용된 참고문헌"), 뿐만 아니라 각각의 본원에-인용된 참고문헌에 인용된 각 문헌 또는 참고문헌 (임의의 제조업체의 설명서, 지침서 등 포함)은 이로써 명백히 본원에 참조로 포함된다. 본문에 참조로 포함된 문헌은 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다.
- [0005] 기술 분야
- [0006] 본원에 개시된 대상은 특히 카르바줄-함유 술폰아미드 유도체, 이들 화합물을 함유하는 제약 조성물, 크립토크롬-매개 질환 또는 장애의 치료에서의 그의 사용 방법, 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 본원에 개시된 화합물 및 조성물을 투여받는 대상체에서 크립토크롬-의존성 질환을 진단하거나, 검출하거나 또는 그의 진행을 모니터링하는 방법이 제공된다.

### 배경 기술

- [0007] 일주기 시계는 많은 생리학적 프로세스, 예컨대 수면/각성 거동, 체온, 호르몬 분비 및 대사의 1일 리듬을 제어하는 내인성 타임-키핑 메카니즘이다 (문헌 [Takahashi, J. S. et al. Nat. Rev. Genet. 2008, 9, 764; Green, C. B. et al. Cell, 2008, 134, 728; Zhang, E. E. et al. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2010, 11, 764]). 일주기 리듬은 시계 유전자의 전사 조절 네트워크를 통해 세포-자율 방식으로 발생한다. 코어 피드백 루프에서, 전사 인자 CLOCK 및 BMAL1은 주기 (Per1 및 Per2) 및 크립토크롬 (Cry1 및 Cry2) 유전자의 발현을 활성화시킨다. 번역 및 핵 국재화 후에, PER 및 CRY 단백질은 CLOCK-BMAL1의 기능을 억제하여, 지속된 리듬 유전자 발현을 일으킨다. 많은 생리학적 경로는 일주기 시계의 제어 (문헌 [Panda, S. et al. Cell, 2002, 109, 307]), 예를 들어 다수의 간 프로세스의 직접적 조절 (문헌 [Rey, G. et al. PLoS Biol. 2011, 9, e1000595; Bugge, A. et al. Genes Dev. 2012, 26, 657]) 하에 있다.
- [0008] 일주기 탈동시성은 인슐린 감수성 장애 (문헌 [Spiegel, K. et al. J. Appl. Physiol. 2005, 99, 2008; Spiegel, K. et al. Lancet, 1999, 354, 1435]), 랩틴 수준 감소와 연관되어 왔으며, 고혈당증, 고인슐린혈증, 및 전당뇨병성 상태의 것과 유사한 식후 글루코스 반응을 유발한다 (문헌 [Scheer, F. A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009, 106, 4453]). 몇몇 전체 게놈 연관성 연구는 Cry2가 포유동물 글루코스 수준의 조절에서 중요할 수 있다는 발견을 도출하였다 (문헌 [Dupuis, J. et al. Nat. Genet. 2010, 42, 105; Liu, C. et al. PLoS One, 2011, 6, e21464; Barker, A. et al. Diabetes, 2011, 60, 1805]).
- [0009] 혈중 글루코스 농도는 인슐린 감수성 및 내분비 체계의 인슐린 분비 용량에서의 변화 때문에 고도로 리듬적이다 (문헌 [Polonsky, K. S. et al. N. Engl. J. Med. 1988, 318, 1231]). Clock<sup>Δ19</sup> 돌연변이체 마우스에서는 연

령-의존성 고혈당증이 발생하고, 이들 동물에서는 또한 식이-유발 비만에 대한 감수성이 발생하며, 부적절하게 낮은 농도의 인슐린을 갖고 (문헌 [Turek, F. W. et al. Science, 2005, 308, 1043]), 인슐린을 사용한 치료에 반응하여 보다 가파른 혈당 강하를 나타내며, 이는 이들 동물이 개선된 인슐린 감수성을 가지며 그로 인해 그의  $\beta$ -세포 결핍이 차폐된다는 것을 나타낸다 (문헌 [Marcheva, B. et al. Nature, 2010, 466, 627]). 마우스에서의 Bmal1의 간-특이적 결실은 글루코스 내성 장애 및 증가된 인슐린 감수성을 유발한다 (문헌 [Lamia, K. A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2008, 105, 15172]). 제2형 당뇨병을 앓는 개체 및 심지어 아직 상기 질환에 이환되지 않은 그의 1촌 친척은 글루코스 내성에서 변경된 리듬성을 나타낸다 (문헌 [Boden, G. et al. Diabetes, 1999, 48, 2182]). 또한, Per2, Per3 및 Cry2 발현은 질환을 앓지 않는 인간에 대비하여 제2형 당뇨병을 앓는 인간에서 유의하게 더 낮다 (문헌 [Stamenkovich, J. A. et al. Metabolism, 2012, 61, 978]). 글루코스신생 유전자 포스포에놀 피루베이트 카르복시키나제 (Pck1) 및 글루코스 6-포스파타제 (G6pc)는 CRY 및 Bmal1 유전자 조절인자 REV-ERB에 의해 제어된다 (문헌 [Zhang, E. E. et al. Nat. Med. 2010, 16, 1152; Lamia, K. A. et al. Nature, 2011, 480, 552; Yin, L. et al. Science, 2007, 318, 1786]). 글루코스신생성은 다중 신호전달 메커니즘에 의해 엄격하게 제어되며, 더욱이 마우스에서의 연구에서 Cry1 및 Cry2의 조절이 글루코스신생성을 교란시키고 혈당 수준을 조절할 수 있는 것으로 밝혔다 (문헌 [Zhang, E. E. et al. Nat. Med. 2010, 16, 1152]).

[0010] 단독요법 또는 조합 요법 문맥에서, 신규의 확립된 경구 항당뇨병제는 비-균일하며 제한된 유효성을 갖는다. 경구 항당뇨병 요법은 불량하거나 제한된 혈당 조절, 또는 허용되지 않는 부작용, 예컨대 부종, 체중 증가 또는 저혈당증과 같이 훨씬 더 심각한 합병증으로 인한 불량한 환자 순응도를 겪게 된다. 치환된 비구아니딘인 메트포르민은 설사 및 위장 불편감을 유발할 수 있다. 결정적으로, 부종, 체중 증가, 및 일부 경우에 간독성 및 심장독성이 일부 티아졸리딘-2,4-디온 항당뇨병제 (예를 들어 로시글리타존 및 피오글리타존)의 투여와 연계되어 왔다. 상기 작용제 중 2종 이상을 사용하는 조합 요법이 통상적이지만, 일반적으로 단지 혈당 조절에서의 점진적 개선만을 유도한다.

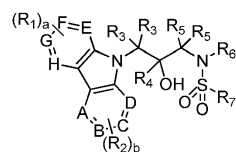
[0011] Cry1 및 Cry2는 또한 글루코코르티코이드 수용체 (GR)와 상호작용하여 글루코코르티코이드에 대한 전사 반응을 전체적으로 변경한다 (문헌 [Lamia, K. A. et al. Nature, 2011, 480, 552]). Cry1 및/또는 Cry2의 손실은 글루코스 불내성 및 구성적으로 높은 수준의 순환 코르티코스테론을 유발하며, 이는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 감소된 억제가 간에서의 상승된 글루코코르티코이드 전사활성화와 연결된다는 것을 시사한다. 유전적으로, Cry1 및 Cry2는 Pck1 프로모터에서 글루코코르티코이드 반응 요소와 호르몬-의존성 방식으로 연관되며, 크립토크롬-결핍 간에서 Pck1 유전자의 텍사메타손-유도된 전사가 두드러지게 증가하였다. 이는, 염증을 억제하기 위해 사용된 글루코코르티코이드의 바람직하지 않은 대사 부작용 (예를 들어 고혈당증, 인슐린 저항성 및 부신 기능의 억제)이, 이를 Cry1 및/또는 Cry2를 안정화할 수 있는 작용제와 조합함으로써 완화될 수 있다는 것을 시사한다.

## 발명의 내용

[0012] 본원의 대상은 크립토크롬 (Cry) 조절 화합물, Cry 조절 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 Cry 조절 화합물의 투여에 의해 Cry-관련 질환 또는 장애, 예컨대, 예를 들어 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 쿠싱 증후군 및 녹내장을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0013] 한 측면에서, 본원에 개시된 대상은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물에 관한 것이다.

[0014] <화학식 I>



[0015]

[0016] 상기 식에서,

[0017] 각각의 A, B, C, D, E, F, G, 및 H는 독립적으로 N 또는 C이고;

[0018] 각각의 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 A, B, C, D, E, F, G, 또는 H가 C인 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, 니트로, -CF<sub>3</sub>,



$-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ , 트리플루오로메톡시, 아지도, 히드록실,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ ,  $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{10}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{OR}_9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_d(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 알킬,  $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}_8$ ,  $\text{NR}_8-\text{S}(\text{O})_c$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0019] 각각의  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_5$ 는 독립적으로 H, 시아노,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_d(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0020] 여기서 각각의  $\text{R}_3$  기는 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 임의로 연결되고;

[0021] 여기서 각각의  $\text{R}_5$  기는 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 임의로 연결되고;

[0022]  $\text{R}_4$ 는 H,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;

[0023]  $\text{R}_6$ 은 H,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;

[0024] 여기서  $\text{R}_5$  및  $\text{R}_6$ 은 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 임의로 연결되고;

[0025]  $\text{R}_7$ 은  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{10}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{OR}_9$ ,  $-\text{NR}_8-\text{S}(\text{O})_c$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;

[0026] 여기서  $\text{R}_6$  및  $\text{R}_7$ 은 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 임의로 연결되고;

[0027] 각각의  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  및  $\text{R}_{10}$ 은 독립적으로 H,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_e(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_g(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_g(4-10)$ -원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0028] 상기  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{15}$ , 및  $\text{R}_{16}$ 의  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬,  $(3-10)$ -원 시클로알킬,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 아릴 및  $(4-10)$ -원 헤테로시클릴의 임의의 탄소 원자는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ , 트리플루오로메톡시, 아지도, 히드록실,  $-\text{O}-\text{R}_{15}$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{11}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{15}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{15}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{11}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{15}$ ,  $-\text{NR}_{11}(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{13}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{15}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{R}_{15}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{OR}_{12}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{OR}_{15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,

$-S(O)_cNR_{11}R_{15}$ ,  $-S(O)_d(C_1-C_6)$ 알킬,  $-S(O)_dR_{15}$ ,  $-O-SO_2-R_{11}$ ,  $-O-SO_2-R_{15}$ ,  $-NR_{11}-S(O)_c$ ,  $-NR_{15}-S(O)_c$ ,  $-(CR_{11}R_{12})_e(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴, 및  $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의  $R_{14}$  치환기로 임의로 치환되고;

[0029] 상기  $R_{14}$ 의  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(3-10)$ -원 시클로알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴 및  $(4-10)$ -원 헤테로시클릴의 임의의 탄소 원자는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ , 트리플루오로메톡시, 아지도,  $(CH_2)_eOH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $-(C=O)-R_{11}$ ,  $-(C=O)-R_{15}$ ,  $-(C=O)-O-R_{11}$ ,  $-(C=O)-O-R_{15}$ ,  $-O-(C=O)-R_{11}$ ,  $-O-(C=O)-R_{15}$ ,  $-NR_{11}(C=O)-R_{13}$ ,  $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , 및  $-NR_{11}R_{15}$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의  $R_{16}$  치환기로 임의로 치환되고;

[0030] 상기  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{14}$ , 및  $R_{15}$ 의  $(4-10)$ -원 헤테로시클릴의 임의의 질소 원자는 독립적으로  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $-(C=O)-R_{11}$ ,  $-(C=O)-O-R_{11}$ ,  $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ ,  $-(CR_{11}R_{12})_e(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴, 또는  $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴로 임의로 치환되고;

[0031] 각각의  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ , 및  $R_{13}$ 은 독립적으로 H 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0032]  $R_{15}$ 는  $-(CR_{11}R_{12})_e(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴, 또는  $-(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;

[0033] a 및 b는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0034] c는 1 또는 2이고;

[0035] d는 0, 1, 또는 2이고;

[0036] e, f, 및 g는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0037] 일부 실시양태에서, 각각의 A, B, C, D, E, F, G, 및 H는 C이고; 각각의  $R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 H 또는 할로로부터 선택되고;  $R_4$ 는 H 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,  $R_3$  및  $R_5$ 는 H이고;  $R_6$ 은  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $-(CR_8R_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_8R_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 아릴, 및  $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;  $R_7$ 은  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $-(CR_8R_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_8R_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 아릴, 및  $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ , a, b, c, d, e, 및 f는 본원에 정의된 바와 같다.

[0038] 다른 실시양태에서, 각각의 A, B, C, D, E, F, G, 및 H는 C이고; 각각의  $R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 H 또는 할로로부터 선택되고;  $R_4$ 는 H 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,  $R_3$  및  $R_5$ 는 H이고;  $R_6$  및  $R_7$ 은 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 연결되고;  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ , a, b, c, d, e, 및 f는 본원에 정의된 바와 같다.

[0039] 다른 실시양태에서, 각각의 A, B, C, D, E, F, G, 및 H는 C이고; 각각의  $R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 H 또는 할로로부터 선택되고;  $R_4$ 는 H 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;  $R_3$  및 1개의  $R_5$ 는 H이고; 1개의  $R_5$  및  $R_6$ 은 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 연결되고;  $R_7$ 은  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,

$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{15}$ ,  $\text{R}_{16}$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$ ,  $e$ , 및  $f$ 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0040] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은, 각각의  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $D$ ,  $E$ ,  $F$ ,  $G$ , 및  $H$ 가  $C$ 이고; 각각의  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 가 독립적으로  $H$  또는 할로로부터 선택되고;  $\text{R}_4$ 가  $H$  또는  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이고,  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_5$ 가  $H$ 이고;  $\text{R}_6$ 이  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;  $\text{R}_7$ 이  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{15}$ ,  $\text{R}_{16}$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$ ,  $e$ , 및  $f$ 가 본원에 정의된 바와 같은 것인, C-3에서 (S)-배위 또는 (R)-배위를 보유하는 단일 거울상이성질체이다.

[0041] 본원에 개시된 대상의 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은, 각각의  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $D$ ,  $E$ ,  $F$ ,  $G$ , 및  $H$ 가  $C$ 이고; 각각의  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 가 독립적으로  $H$  또는 할로로부터 선택되고;  $\text{R}_4$ 가  $H$  또는  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이고,  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_5$ 가  $H$ 이고;  $\text{R}_6$  및  $\text{R}_7$ 이 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 연결되고;  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{15}$ ,  $\text{R}_{16}$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$ ,  $e$ , 및  $f$ 가 본원에 정의된 바와 같은 것인, C-3에서 (S)-배위 또는 (R)-배위를 보유하는 단일 거울상이성질체이다.

[0042] 본원에 기재된 대상의 다른 실시양태는

[0043] (S)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2-티아지난-1,1-디옥시드;

[0044] N-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

[0045] (S)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

[0046] 2-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-5-플루오로-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

[0047] 2-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드;

[0048] N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-메틸시클로헥틸)메탄술폰아미드;

[0049] N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

[0050] N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-1,1-디옥시드;

[0051] N-(3-(2,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2-티아지난-1,1-디옥시드;

[0052] 2-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드

[0053] 로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물이다.

[0054] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물은 Cry1 또는 Cry2를 조절한다. Cry1 또는 Cry2의 조절은 다음 중 임의의 것을 포함한다: Cry1 또는 Cry2에 결합시키는 것; Cry1 또는 Cry2의 변형을 억제하는 것; Cry1 또는 Cry2 국제화를 변경시키는 것; Cry1 또는 Cry2 안정화를 증가 또는 감소시키는 것; 표적에 대한 Cry1 또는 Cry2 사이의 결합을 증가 또는 감소시키는 것; Cry1 또는 Cry2 활성을 증가 또는 감소시키는 것; 및 Cry1 또는 Cry2 표적의 활성을 증가 또는 감소시키는 것. Cry1 및/또는 Cry2의 표적은 Per1, Per2, 글루코코르티코이드 수용체 (GR), CLOCK, BMAL1 또는 CLOCK-BMAL1 프로모터 서열을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0055] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 대상은 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함한다.

- [0056] 다른 측면에서, 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 Cry-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 추가 측면에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 Cry-매개 질환 또는 장애의 증상을 완화시키는 방법을 제공한다. 질환 또는 장애는 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성 증후군, 비만, 녹내장, 쿠싱 증후군, 정신병적 우울증, 알츠하이머병, 신경병증성 통증, 약물 남용, 골다공증, 암, 황반 변성, 및 근병증으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 하나 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0057] 또 다른 측면에서, 제1 기간에서의 대상체로부터의 제1 샘플에서 하나 이상의 크립토크롬의 유효량을 측정하는 것; 제2 기간에서의 대상체로부터의 제2 샘플에서 하나 이상의 크립토크롬의 유효량을 측정하는 것; 및 제1 샘플에서 검출된 하나 이상의 크립토크롬의 양을 제2 샘플에서 검출된 하나 이상의 크립토크롬의 양 또는 참조 값과 비교하는 것을 포함하는, 대상체에서 Cry-매개 질환 또는 장애의 진행 또는 예후를 모니터링하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 모니터링은 대상체에서의 Cry-매개 질환 또는 장애의 발생 위험의 변화를 평가하는 것을 포함한다.
- [0058] 대상체는 이전에 Cry-매개 질환 또는 장애에 대해 치료받은 대상체, 이전에 Cry-매개 질환 또는 장애에 대해 치료받지 않은 대상체, 또는 이전에 Cry-매개 질환 또는 장애로 진단받지 않은 대상체를 포함할 수 있다. 샘플은 전혈, 혈청, 혈장, 혈액 세포, 내피 세포, 조직 생검, 림프액, 복수액, 간질액, 골수, 뇌척수액 (CSF), 정액, 타액, 점액, 객담, 땀 또는 소변일 수 있다.
- [0059] 일부 실시양태에서, 제1 샘플은 Cry-매개 질환 또는 장애에 대해 치료하기 전에 대상체로부터 채취되고, 제2 샘플은 Cry-매개 질환 또는 장애에 대해 치료한 후에 대상체로부터 채취된다. 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물로 치료된다. 특정 실시양태에서, 모니터링은 대상체에 대한 치료를 선택하는 것 및/또는 Cry-매개 질환 또는 장애에 대한 치료의 유효성을 모니터링하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 Cry-매개 질환 또는 장애에 대한 치료는 외과적 개입, 본원에 정의된 바와 같은 제약 조성물을 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것, 본원에 제공된 제약 조성물을 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여한 후의 또는 그 전의 외과적 개입, 또는 추가 조치를 취하지 않는 것을 포함한다.
- [0060] 다른 실시양태에서, 참조 값은 지수 값, 하나 이상의 Cry-매개 질환 또는 장애 위험 예측 알고리즘으로부터 유도된 값, Cry-매개 질환 또는 장애를 앓지 않는 대상체로부터 유도된 값, 또는 Cry-매개 질환 또는 장애로 진단된 대상체로부터 유도된 값을 포함한다. 일부 실시양태에서, 측정은 하나 이상의 크립토크롬의 존재 또는 부재를 검출하는 것, 하나 이상의 크립토크롬의 양을 정량분석하는 것, 하나 이상의 크립토크롬의 유형을 정성분석하는 것, 및 표적에 결합하는 하나 이상의 크립토크롬의 능력을 평가하는 것을 포함한다. 표적은 Per1, Per2 또는 CLOCK-BMAL1 프로모터 서열일 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, Cry-매개 질환 또는 장애는 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 인슐린 저항성 증후군, 쿠싱 증후군과 녹내장, 정신병적 우울증, 알츠하이머병, 신경병증성 통증, 약물 남용, 골다공증, 암, 황반 변성, 및 근병증으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0061] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 전문 과학 용어는 본 발명이 속하는 업계의 숙련자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기 기재되어 있다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 그 전문이 명백히 참조로 포함된다. 상충되는 경우에, 정의를 비롯하여 본 명세서가 우선될 것이다. 또한, 본원에 기재된 물질, 방법 및 예는 단지 예시적이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0062] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 특허청구범위로부터 명백해질 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0063] 본 명세서 전반에 걸쳐 기재된 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서 전반에 걸친 어구 "예시적인 실시양태", "예시 실시양태", "일부 실시양태", 또는 다른 유사어의 사용은, 실시양태와 관련하여 기재된 특정한 특징, 구조, 또는 특성이 본원에 기재된 하나 이상의 실시양태에 포함될 수 있다는 사실을 지칭한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸친 어구 "예시적인 실시양태", "예시 실시양태", "일부 실시양태에서", "다른 실시양태에서" 또는 다른 유사어의 출현이 반드시 모두가 동일한 군의 실시양태를 지칭하는 것은 아니며, 기재된 특징, 구조, 또는 특성은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0064] 본 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어가 하기 정의된다. 본원에 정의된 용어는 본원에 기재된 대상과 관련된 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 단수형의 용어는 단일 개체만을 지칭하는 것으로 의도되는 것이 아니라, 특정 예가 예시를 위해 사용될 수 있는 일반적인 부류를 포함한다. 본원의 용어는 본원에 기재된 대상의 구체적 실시양태를 기재하기 위해 사용되지만, 이들의 사용은 특허청구범위에 개략된 것을 제외하고는 본 발명의 대상을 제한하지 않는다.

[0065] 본원에 사용된 용어 "포함하는", "비롯한", 또는 "갖는"은 그의 개방적인 비제한적 의미로 사용된다.

[0066] 본원에 사용된 용어 "할로"는 달리 나타내지 않는 한 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미한다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 달리 나타내지 않는 한 직쇄형 또는 분지형 모이어터를 갖는 포화 1가 탄화수소 라디칼을 포함한다.

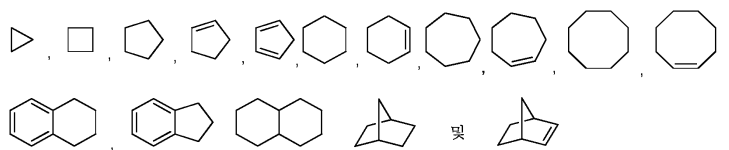
[0068] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는, 달리 명시되지 않는 한 2 내지 6개 탄소의 1가 직쇄 또는 분지쇄 기를 나타내며, 에틸닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등에 의해 예시된다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "알킬닐"은 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 2 내지 6개 탄소 원자의 1가 직쇄 또는 분지쇄 기를 나타내며, 에틸닐, 1-프로피닐 등에 의해 예시된다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 달리 나타내지 않는 한, 알킬이 상기 정의된 바와 같은 것인 0-알킬을 포함한다.

[0071] 용어 "Me"는 메틸을 의미하고, "Et"는 에틸을 의미한다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 달리 나타내지 않는 한 총 3 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 것으로 본원에 언급된 비-방향족 포화 또는 부분 포화, 모노시클릭 또는 융합된, 스피로 또는 비융합된 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소를 지칭한다. 시클로알킬의 예시적인 예는 하기 것들로부터 유도되나, 이에 제한되지는 않는다:



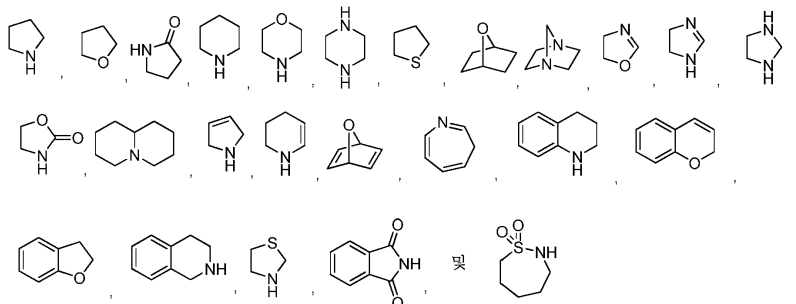
[0073]

[0074] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 달리 나타내지 않는 한 방향족 탄화수소로부터 1개의 수소를 제거함으로써 유도된 유기 라디칼, 예컨대 페닐 또는 나프틸을 포함한다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "(4-12)-원 헤테로시클릭"은 달리 나타내지 않는 한, 0, S 및 N으로부터 각각 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하며 여기서 각각의 헤테로시클릭 기가 그의 고리계 내에 4-12개의 원자를 갖고, 단 상기 기의 고리가 2개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하지 않는 것인 방향족 및 비-방향족 헤테로시클릭 기를 포함한다. 비-방향족 헤테로시클릭 기는 그의 고리계 내에 단지 3개의 원자를 갖는 기를 포함하지만, 방향족 헤테로시클릭 기는 그의 고리계 내에 5개 이상의 원자를 가져야 한다. 헤테로시클릭 기는 벤조-융합된 고리계를 포함한다. 3 원 헤테로시클릭 기의 예는 아지리딘이고, 4 원 고리 헤테로시클릭 기의 예는 아제티딘 (아제티딘으로부터 유도됨)이다. 5 원 헤테로시클릭 기의 예는 티아졸린이고, 7 원 고리의 예는 아제피딘이고, 10 원 헤테로시클릭 기의 예는 퀴놀리닌이다. 비-방향족 헤테로시클릭 기의 예는 피롤리딘, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티딘, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딘, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘, 2-피롤리딘, 3-피롤리딘, 인돌리딘, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리딘, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 이미다졸리딘, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤테로시클릭 기의 예는 피리딘, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤족사



졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다. 상기 목록으로부터 유도된 상기 기는 가능한 경우에 C-부착될 수 있거나 또는 N-부착될 수 있다. 예를 들어, 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일 (N-부착) 또는 피롤-3-일 (C-부착)일 수 있다. 또한, 이미다졸로부터 유도된 기는 이미다졸-1-일 (N-부착) 또는 이미다졸-3-일 (C-부착)일 수 있다. 4-12 원 헤테로시클릭은 임의의 고리 탄소, 황 또는 질소 원자(들) 상에서 고리당 1 또는 2개의 옥소에 의해 임의로 치환될 수 있다. 2개의 고리 원자가 옥소 모이어티로 치환된 헤테로시클릭 기의 예는 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이다. 4-12 원 헤테로시클릭의 다른 예시적인 예는 하기 것들로부터 유도되나, 이에 제한되지는 않는다:



[0076]

[0077]

본원에 사용된 용어 "4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리"는 달리 나타내지 않는 한 시클로알킬, 아릴 및 (4-12)-원 헤테로시클릭 기를 나타내며, 여기서 시클로알킬, 아릴 및 (4-12)-원 헤테로시클릭은 상기 정의된 바와 같다.

[0078]

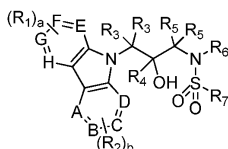
본원에 사용된 용어 "치환된"은, 지정된 원자 상의 임의의 1개 이상의 수소 원자가 나타낸 군으로부터의 선택물로 대체되며, 단 지정된 원자의 정상 원자수를 초과하지 않고 치환에 의해 안정한 화합물이 생성된다는 것을 의미한다. 치환기가 케토 (즉, =O)인 경우에, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 방향족 모이어티 상에는 케토 치환기가 존재하지 않는다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N)이다. 이러한 기의 비제한적 예는 비제한적으로 H, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N((CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>), COOH, COOCH<sub>3</sub>, CO(N(CH<sub>3</sub>)), 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 알킬아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시 등), 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 할로젠 (즉, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도), 시아노, 티오, 아마이드, 에테르, 에스테르, 히드록실, 히드록시알킬, 포화 또는 불포화 지방산, 아지도, 포스폰아미도, 술폰아미도, 락탐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아마이드노, 이미노, 구아니디노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술폰네이트, 술폰모일, 술폰아미도, 니트로, 시아노, 아지도 등을 포함한다.

[0079]

본원에 개시된 대상은 하나 이상의 크립토크롬 분자를 조절하는 카르바졸-함유 술폰아미드 화합물을 제공한다. 이들 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물은 하기 화학식 I로 제시된 일반적 구조를 갖는다:

[0080]

<화학식 I>



[0081]

[0082]

상기 식에서,

[0083]

각각의 A, B, C, D, E, F, G, 및 H는 독립적으로 N 또는 C이고;

[0084]

각각의 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 A, B, C, D, E, F, G, 또는 H가 C인 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, 니트로, -CF<sub>3</sub>,

-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, 트리플루오로메톡시, 아지도, 히드록실, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, -(C=O)-R<sub>8</sub>, -(C=O)-O-R<sub>8</sub>, -O-(C=O)-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>(C=O)-R<sub>10</sub>, -(C=O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>OR<sub>9</sub>, -S(O)<sub>c</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>d</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, -O-SO<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>, NR<sub>8</sub>-S(O)<sub>c</sub>, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>d</sub>(3-10)-원 시클로알킬, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>S(O)<sub>d</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, 및 -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>S(O)<sub>d</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0085] 각각의 R<sub>3</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 H, 시아노, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, -(C=O)-R<sub>8</sub>, -(C=O)-O-R<sub>8</sub>, -(C=O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>c</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>d</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>d</sub>(3-10)-원 시클로알킬, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>S(O)<sub>d</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, 및 -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>S(O)<sub>d</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0086] 각각의 R<sub>3</sub> 기는 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 임의로 연결되고;

[0087] 각각의 R<sub>5</sub> 기는 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 임의로 연결되고;

[0088] R<sub>4</sub>는 H, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, -(C=O)-R<sub>8</sub>, -(C=O)-O-R<sub>8</sub>, -(C=O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>d</sub>(3-10)-원 시클로알킬, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>S(O)<sub>d</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, 및 -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>S(O)<sub>d</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴이고;

[0089] R<sub>6</sub>은 H, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, -(C=O)-R<sub>8</sub>, -(C=O)-O-R<sub>8</sub>, -(C=O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>d</sub>(3-10)-원 시클로알킬, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>S(O)<sub>d</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, 및 -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>S(O)<sub>d</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴이고;

[0090] 여기서 R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 임의로 연결되고;

[0091] R<sub>7</sub>은 -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, -(C=O)-R<sub>8</sub>, -(C=O)-O-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>(C=O)-R<sub>10</sub>, -(C=O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>OR<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>-S(O)<sub>c</sub>, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>d</sub>(3-10)-원 시클로알킬, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>O(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>S(O)<sub>d</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, 및 -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>f</sub>S(O)<sub>d</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴이고;

[0092] 여기서 R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 임의로 연결되고;

[0093] 각각의 R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>e</sub>(3-10)-원 시클로알킬, -(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>g</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴, 및 -(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>g</sub>(4-10)-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0094] 상기 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, 및 R<sub>16</sub>의 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (3-10)-원 시클로알킬, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴 및 (4-10)-원 헤테로시클릴의 임의의 탄소 원자는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, 트리플루오로메톡시, 아지도, 히드록실, -O-R<sub>15</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>e</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, -(C=O)-R<sub>11</sub>, -(C=O)-R<sub>15</sub>, -(C=O)-O-R<sub>11</sub>, -(C=O)-O-R<sub>15</sub>, -O-(C=O)-R<sub>11</sub>, -O-(C=O)-R<sub>15</sub>, -NR<sub>11</sub>(C=O)-R<sub>13</sub>, -(C=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -(C=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>15</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>15</sub>, -NR<sub>11</sub>OR<sub>12</sub>, -NR<sub>11</sub>OR<sub>15</sub>, -S(O)<sub>c</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>,

$-S(O)_cNR_{11}R_{15}$ ,  $-S(O)_d(C_1-C_6)$ 알킬,  $-S(O)_dR_{15}$ ,  $-O-SO_2-R_{11}$ ,  $-O-SO_2-R_{15}$ ,  $-NR_{11}-S(O)_c$ ,  $-NR_{15}-S(O)_c$ ,  $-(CR_{11}R_{12})_e(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_{11}R_{12})_eO(CR_{11}R_{12})_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴, 및  $-(CR_{11}R_{12})_fS(O)_d(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의  $R_{14}$  치환기로 임의로 치환되고;

[0095] 상기  $R_{14}$ 의  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(3-10)$ -원 시클로알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴 및  $(4-10)$ -원 헤테로시클릴의 임의의 탄소 원자는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ , 트리플루오로메톡시, 아지도,  $(CH_2)_eOH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $-(C=O)-R_{11}$ ,  $-(C=O)-R_{15}$ ,  $-(C=O)-O-R_{11}$ ,  $-(C=O)-O-R_{15}$ ,  $-O-(C=O)-R_{11}$ ,  $-O-(C=O)-R_{15}$ ,  $-NR_{11}(C=O)-R_{13}$ ,  $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , 및  $-NR_{11}R_{15}$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의  $R_{16}$  치환기로 임의로 치환되고;

[0096] 상기  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{14}$ , 및  $R_{15}$ 의  $(4-10)$ -원 헤테로시클릴의 임의의 질소 원자는 독립적으로  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $-(C=O)-R_{11}$ ,  $-(C=O)-O-R_{11}$ ,  $-(C=O)-NR_{11}R_{12}$ ,  $-(CR_{11}R_{12})_e(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴, 또는  $-(CR_{11}R_{12})_f(C=O)(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴로 임의로 치환되고;

[0097] 각각의  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ , 및  $R_{13}$ 은 독립적으로 H 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0098]  $R_{15}$ 는  $-(CR_{11}R_{12})_e(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(CR_{11}R_{12})_e(C_6-C_{10})$ 아릴, 또는  $-(CR_{11}R_{12})_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;

[0099] a 및 b는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0100] c는 1 또는 2이고;

[0101] d는 0, 1, 또는 2이고;

[0102] e, f, 및 g는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0103] 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시양태에서, 각각의 A, B, C, D, E, F, G, 및 H는 C이고; 각각의  $R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 H 또는 할로로부터 선택되고;  $R_4$ 는 H 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,  $R_3$  및  $R_5$ 는 H이고;  $R_6$ 은  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $-(CR_8R_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_8R_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 아릴, 및  $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;  $R_7$ 은  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,  $-(CR_8R_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_8R_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-(CR_8R_9)_eO(CR_8R_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(C_6-C_{10})$ 아릴, 및  $-(CR_8R_9)_fS(O)_d(CR_8R_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ , a, b, c, d, e, 및 f는 본원에 정의된 바와 같다.

[0104] 일부 실시양태에서, 각각의 A, B, C, D, E, F, G, 및 H는 C이고; 각각의  $R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 H 또는 할로로부터 선택되고;  $R_4$ 는 H 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,  $R_3$  및  $R_5$ 는 H이고;  $R_6$  및  $R_7$ 은 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 연결되고;  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ , a, b, c, d, e, 및 f는 본원에 정의된 바와 같다.

[0105] 다른 실시양태에서, 각각의 A, B, C, D, E, F, G, 및 H는 C이고; 각각의  $R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 H 또는 할로로부터 선택되고;  $R_4$ 는 H 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;  $R_3$  및 1개의  $R_5$ 는 H이고; 1개의  $R_5$  및  $R_6$ 은 4-12 원 모노- 또는 비시클릭 고리로서 서로에 연결되고;  $R_7$ 은  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알케닐,  $(C_2-C_6)$ 알키닐,



$-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{15}$ ,  $\text{R}_{16}$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$ ,  $e$ , 및  $f$ 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0106] 본원에 개시된 대상의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은, 각각의  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $D$ ,  $E$ ,  $F$ ,  $G$ , 및  $H$ 가  $C$ 이고; 각각의  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 가 독립적으로  $H$  또는 할로로부터 선택되고;  $\text{R}_4$ 가  $H$  또는  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이고,  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_5$ 가  $H$ 이고;  $\text{R}_6$ 이  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;  $\text{R}_7$ 이  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_d(3-10)$ -원 시클로알킬,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_e\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_9)_f(4-10)$ -원 헤테로시클릴,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, 및  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_f\text{S}(\text{O})_d(\text{CR}_8\text{R}_9)_e(4-10)$ -원 헤테로시클릴이고;  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{15}$ ,  $\text{R}_{16}$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$ ,  $e$ , 및  $f$ 가 본원에 정의된 바와 같은 것인, C-3에서 (S)-배위 또는 (R)-배위를 보유하는 단일 거울상이성질체이다.

[0107] 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은, 각각의  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $D$ ,  $E$ ,  $F$ ,  $G$ , 및  $H$ 가  $C$ 이고; 각각의  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 가 독립적으로  $H$  또는 할로로부터 선택되고;  $\text{R}_4$ 가  $H$  또는  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이고,  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_5$ 가  $H$ 이고;  $\text{R}_6$  및  $\text{R}_7$ 이 4-12 원 모노-또는 비시클릭 고리로서 서로에 연결되고;  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{15}$ ,  $\text{R}_{16}$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$ ,  $e$ , 및  $f$ 가 본원에 정의된 바와 같은 것인, C-3에서 (S)-배위 또는 (R)-배위를 보유하는 단일 거울상이성질체이다.

[0108] 특정 실시양태에서, 화합물은

[0109] (S)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2-티아지난-1,1-디옥시드;

[0110] N-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

[0111] (S)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

[0112] 2-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-5-플루오로-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

[0113] 2-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드;

[0114] N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-메틸시클로펜틸)메탄술폰아미드;

[0115] N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드;

[0116] N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-1,1-디옥시드;

[0117] N-(3-(2,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2-티아지난-1,1-디옥시드;

[0118] 2-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물

[0119] 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0120] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은, 본원에 기재된 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 없애지 않으면서 상대적으로 비-독성인 물질, 예컨대 담체 또는 희석제를 지칭하며, 즉 상기 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 초래하거나 조성물 내에 함유된 임의의 성분과 해로운 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여될 수 있다.

[0121] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 명시된 화합물의 유리 산 및 염기의 생물학적 효과를 보유하며 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 못한 것이 아닌 염을 지칭한다. 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 그의 산 부가 및 염기 염을 포함한다. 적합한 산 부가염은 비-독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 그 예는 아세트이트, 아디페이트, 아라비노갈락탄술포네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 보레이트, 캄실레이트, 콜레이트, 시트레이트, 예

디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 갈락투로네이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 핵사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 히푸레이트, 히드로콜로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 3-히드록시-2-나프토에이트, 1-히드록시-2-나프토에이트, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만텔레이트, 메실레이트, 메틸술포에이트, 뮤케이트, 나파디실레이트, 나프탈레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로겐 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 사카레이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트 및 트립토판네이트 염을 포함한다.

[0122] 적합한 염기 염은 비-독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 그 예는 아데닌, 알루미늄, 2-아미노-2-메틸프로판-1-올, 아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 시토신, 디에틸아민, 디올아민, 에폴라민, 에르부민, 에틸렌디아민, 글루코사민, 글리신, 구아니딘, 구아닌, 히드라바민, 리신, 마그네슘, 메글루민, 모르폴린, 니코틴아미드, 올라민, 오미틴, 피페라진, 칼륨, 프로카인, 프롤린, 피리독신, 세린, 은, 나트륨, 트롤아민, 트로메타민, 티로신, 발린 및 아연 염을 포함한다. 적합한 염에 대한 검토를 위해, 문헌 ["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]을 참조한다.

[0123] 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적절한 경우에 화학식 I의 화합물의 용액 및 바람직한 산 또는 염기를 함께 혼합함으로써 용이하게 제조될 수 있다. 염은 용액으로부터 침전시켜 여과에 의해 수집할 수 있거나, 또는 용매의 증발에 의해 회수할 수 있다. 염의 이온화 정도는 완전히 이온화된 것에서부터 거의 이온화되지 않은 것까지 다양할 수 있다.

[0124] 화학식 I의 화합물은 또한 다형체로서 공지된 다양한 결정질 형태로 존재할 수 있다. 다형체는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 다형체는 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 및 전기 특성, 안정성, 용매화물 및 용해도를 가질 수 있다. 재결정화 용매, 결정화의 속도 및 저장 온도와 같은 다양한 인자는 단결정 형태가 우수하도록 유도할 수 있다.

[0125] "용매화물"은 이러한 화합물의 생물학적 효용성을 유지하는, 명시된 화합물의 제약상 허용되는 용매화물 형태를 의미하는 것으로 의도된다. 용매화물의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, 디메틸설폭시드, 에틸 아세테이트, 아세트산 또는 에탄올아민과 조합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 용어 "수화물"은 용매가 물인 용매화물을 지칭한다. 용어 "알콜레이트"는 용매가 알콜인 용매화물을 지칭한다. 수화물은 1개 이상의 물 분자와 물질의 1개의 분자의 조합에 의해 형성되며, 여기서 물은 그의 분자 상태를 H<sub>2</sub>O로서 유지한다. 수화물의 비제한적 예는 1수화물, 2수화물 등을 포함한다.

[0126] 본 발명의 화합물은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 그의 다형체, 전구약물 및 이성질체 (광학 이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체 포함), 뿐만 아니라 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.

[0127] 본 발명의 화합물은 전구약물로서 투여될 수 있다. 따라서, 그 자체로는 약리학적 활성이 적거나 없을 수 있는 화학식 I의 화합물의 특정 유도체가, 신체 내로 또는 신체에 투여되었을 때, 예를 들어 가수분해 절단에 의해 목적 활성을 갖는 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체는 '전구약물'로 지칭된다. 전구약물의 사용에 대한 추가의 정보는 문헌 ["Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella), 및 "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 찾아볼 수 있다. 전구약물은 예를 들어 화학식 I의 화합물 내에 존재하는 적절한 관능기를 당업자에게 공지된 특정 모이어티, 예를 들어 문헌 ["Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)]에 기재된 바와 같은 '프로-모이어티'로 대체함으로써 생성될 수 있다.

[0128] 이러한 전구약물의 일부 예는, 화학식 I의 화합물이 카복실산 관능기 (-CO<sub>2</sub>H)를 함유하는 경우에 그의 에스테르 (예를 들어, 수소의 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬로의 대체); 화학식 I의 화합물이 알콜 관능기 (-OH)를 함유하는 경우에 그의 에테르 (예를 들어, 수소의 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알카노일옥시메틸로의 대체); 및 화학식 I의 화합물이 2급 아미노 관능기 (-NHR, 여기서 R은 H가 아님)를 함유하는 경우에 그의 아마이드 (예를 들어, 1개의 수소의 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알카노일로의 대체)를 포함한다. 상기 예에 따른 대체 기의 추가의 예 및 다른 전구약물 유형의 예는 당업자에게 공지되어 있다.

- [0129] 화학식 I의 화합물은 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유한다. 화학식 I의 화합물에 상응하는 모든 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체가 유사한 방법에 의해 제조될 수 있음을 이해해야 한다. 화학식 I의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체이성질체, 및 그의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주한다. 화학식 I의 화합물에 관하여, 본 발명은 그의 라세미체, 1종 이상의 거울상이성질체 형태, 1종 이상의 부분입체이성질체 형태 또는 그의 혼합물의 사용을 포함한다. 화학식 I의 화합물은 또한 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 호변이성질체 및 그의 혼합물의 용도에 관한 것이다.
- [0130] 본 발명의 화합물 내에 함유된 특정 관능기는 생동배체 기, 즉 모 기와 유사한 공간 또는 전자 요건을 갖지만 상이한 또는 개선된 물리화학적 또는 다른 특성을 나타내는 기로 치환될 수 있다. 적합한 예는 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 문헌 [Patini, et al. Chem Rev. 1996, 96, 3147-3176] 및 그에 인용된 참고문헌에 기재된 모이어티를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0131] 반대이온이 광학 활성인 제약상 허용되는 산 부가 또는 염기 염, 예를 들어 D-락테이트 또는 L-리신, 또는 라세미, 예를 들어 DL-타르트레이트 또는 DL-아르기닌이 본 발명의 화학식 I의 화합물의 범주 내에 포함된다.시스/트랜스 이성질체는 당업자에게 널리 공지된 통상의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다. 개별 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상의 기술은 광학적으로 순수한 적합한 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 사용하는 라세미체 (또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분해를 포함한다.
- [0132] 대안적으로, 라세미체 (또는 라세미 전구체)는 적합한 광학 활성 화합물, 예를 들어 알콜, 또는 화학식 I의 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티를 함유하는 경우에 산 또는 염기, 예컨대 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 반응할 수 있다. 생성된 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있으며, 부분입체이성질체는 당업자에게 널리 공지된 수단에 의해 상응하는 순수한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 전환될 수 있다. 본 발명의 키랄 화합물 (및 그의 키랄 전구체)은 0 내지 50%, 전형적으로 2 내지 20%의 이소프로판올, 및 0 내지 5%의 알킬아민, 전형적으로 0.1%의 디에틸아민을 함유하는 탄화수소, 전형적으로 헵탄 또는 헥산으로 이루어진 이동상을 사용하여 비대칭 수치 상에서 크로마토그래피, 전형적으로 HPLC를 사용함으로써 거울상이성질체적으로- 및/또는 부분입체이성질체적으로-풍부한 형태로 수득될 수 있다. 용리액을 농축시켜 풍부한 혼합물을 수득한다. 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체 혼합물은 당업자에게 공지된 통상의 기술에 의해 분리될 수 있다. 예를 들어, 문헌 ["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994)]을 참조한다.
- [0133] 화학식 I의 화합물은 동위원소-표지될 수 있으며, 여기서 1개 이상의 원자가, 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다. 본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$  및  $^3\text{H}$ , 탄소의 동위원소, 예컨대  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  및  $^{14}\text{C}$ , 염소의 동위원소, 예컨대  $^{36}\text{Cl}$ , 플루오린의 동위원소, 예컨대  $^{18}\text{F}$ , 아이오딘의 동위원소, 예컨대  $^{123}\text{I}$  및  $^{125}\text{I}$ , 질소의 동위원소, 예컨대  $^{13}\text{N}$  및  $^{15}\text{N}$ , 산소의 동위원소, 예컨대  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  및  $^{18}\text{O}$ , 인의 동위원소, 예컨대  $^{32}\text{P}$ , 및 황의 동위원소, 예컨대  $^{35}\text{S}$ 를 포함한다. 특정 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소가 혼입된 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉  $^3\text{H}$ , 및 탄소-14, 즉  $^{14}\text{C}$ 가 혼입의 용이성 및 용이한 검출 수단의 측면에서 이러한 목적에 특히 유용하다. 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉  $^2\text{H}$ 로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특성의 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$ 으로의 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 이전에 사용한 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해, 또는 첨부된 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조될 수 있다.
- [0134] 본 발명의 화합물은 Cry1 및/또는 Cry2를 조절한다. 본원에 사용된 바와 같이, "조절하는"은 Cry1 및 Cry2 기능, 활성 또는 고유 특성을 증가, 감소 또는 변경시키는 것을 지칭한다. Cry1 또는 Cry2의 조절은 하기 중 임의의 것을 포함한다: Cry1 또는 Cry2에 결합시키는 것; Cry1 또는 Cry2의 변형을 억제하는 것; Cry1 또는 Cry2 국제화를 변경시키는 것; Cry1 또는 Cry2 안정화를 증가 또는 감소시키는 것; 표적에 대한 Cry1 또는 Cry2 사이의 결합을 증가 또는 감소시키는 것; Cry1 또는 Cry2 활성을 증가 또는 감소시키는 것; 및 Cry1 또는 Cry2 표적

의 활성을 증가 또는 감소시키는 것, 또는 그의 임의의 조합. Cry1 및/또는 Cry2의 표적은 Per1, Per2, 글루코코르티코이드 수용체 (GR), CLOCK, BMAL1 또는 CLOCK-BMAL1 프로모터 서열을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0135] Cry1 및 Cry2의 조절은 Cry1 및/또는 Cry2에 본 발명의 화합물을 직접 상호작용 또는 간접 상호작용을 통해 결합시키는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 본 발명의 화합물은 Cry1 및/또는 Cry2를 함유하는 복합체에 결합될 수 있다. 소분자 및 단백질 사이의 상호작용을 검출하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 면역침전 기술, 크로마토그래피 및 다양한 어레이 포맷이 있다.

[0136] Cry1 및 Cry2의 고유 특성, 예컨대 번역후 변형, 안정성 또는 국제화는 본 발명의 화합물에 의해 변경될 수 있다. Cry1 및 Cry2의 번역후 변형은 Cry1 및 Cry2의 활성, 안정성 또는 세포 국제화를 결정하는데 있어서 결정적인 역할을 할 수 있다. 일부 연구에서 인산화가 Cry1 및 Cry2 안정성을 변경할 수 있는 것으로 나타났다. 본 발명의 화합물은 Cry1 및 Cry2의 번역후 변형, 예를 들어 인산화, 유비퀴틴화, 아세틸화, 글리코실화, 리보실화 또는 SUMO화를 예방하거나 증가시킬 수 있다. Cry1 또는 Cry2의 번역후 변형을 검출하는 방법은 당업자에 의해 용이하게 수행될 수 있다. 이러한 검출 방법은 웨스턴 블롯 및 방사성면역검정을 포함한다. Cry1 및 Cry2는 특정한 조건 하에, 예를 들어 Per1 및 Per2와의 이중이량체화 시에 핵으로 국제화된다. 핵 내에 국제화되면, Cry1 및 Cry2는 핵 CLOCK-BMAL1 복합체를 전사 개시로부터 교란시키는 역할을 하고, 그로 인해 일주기 진동을 유지하는데 결정적인 음성 피드백 루프에서의 일주기 리듬 유전자를 하향 조절한다. 단백질의 국제화는 당업자에 의해, 예를 들어 면역형광, 세포하 분획화 및 웨스턴 블롯 검정에 의해 용이하게 결정될 수 있다. Cry1 및 Cry2의 하향조절은 또한 일주기 진동에 있어서 결정적이며, 전사 및 단백질 수준에서 조절된다. Cry1 및 Cry2 안정성은 당업계에 공지된 방법, 뿐만 아니라 실시예 5-8에 제시된 것들에 의해 측정될 수 있다.

[0137] 본원에 사용된 Cry1 및 Cry2 활성은 표적에 대한 Cry1 또는 Cry2 사이의 결합 및 하류 Cry1 또는 Cry2 표적의 활성을 포함한다. 본 발명의 화합물은 표적에 대한 Cry1 또는 Cry2 사이의 결합을 증가 또는 감소시킬 수 있다. Cry1 및/또는 Cry2에 결합하는 표적은 당업계에 공지되어 있고, Per1, Per2, 글루코코르티코이드 수용체, CLOCK-BMAL1 프로모터 서열 및 VEGF 프로모터 서열을 포함한다. 또한, 본원에 언급된 Cry1 및 Cry2 표적은 아직 확인되지 않은 표적을 포함한다. Cry1 또는 Cry2, 및 표적 사이의 결합은 예를 들어 면역침전, 효모 2중-하이브리드, 친화성 크로마토그래피에 의해 결정될 수 있다. Cry1 또는 Cry2 표적의 하류 활성은 CLOCK-BMAL1-매개 전사, CLOCK-BMAL1 프로모터에 대한 Cry1 또는 Cry2의 결합, VEGF 프로모터에 대한 Cry1 또는 Cry2의 결합, Per1 또는 Per2 국제화 또는 안정성, CLOCK-BMAL1 이량체화, CLOCK-BMAL1 표적 유전자, 예컨대 Cry1, Cry2, Per1, Per2, Rev-erb  $\alpha$  및  $\beta$ , Rora, TIM 단백질 및 VEGF의 발현을 포함한다. 프로모터 활성을 검출하는 방법은 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같은 염색질 면역침전, 전기영동 이동성 변화 검정 또는 프로모터-루시페라제 검정에 의해 결정될 수 있다. 표적 유전자의 발현을 결정하는 방법은 유전자 발현 분석 및 마이크로어레이를 포함하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 수행될 수 있다.

[0138] 본원에 개시된 대상의 다른 측면에서, 화학식 I에 따른 화합물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 활성 화합물을 특정한 양으로 함유하는 다양한 제약 조성물을 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있거나, 또는 당업자에게 명백할 것이다. 또한, 당업자는 제제화 및 투여 기술에 친숙하다. 이러한 주제는 예를 들어 문헌 [Goodman and Gilman's "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics", current edition, Pergamon Press; 및 "Remington's Pharmaceutical Sciences", current edition, Mack Publishing, Co., Easton, PA]에서 논의될 것이다. 이들 기술은 본원에 기재된 방법 및 조성물의 적절한 측면 및 실시양태에 사용될 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 GMP 조건 하에서 제조된다. 하기 실시예는 단지 예시적 목적을 위해 제공되며, 본 발명을 제한하는 역할을 하도록 의도되지 않는다.

[0139] 본원에 기재된 화합물은 제약 조성물에 사용하기 위해 의도되기 때문에, 이는 각각 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태로, 예를 들어 적어도 50% 순수, 적어도 55% 순수, 적어도 60% 순수, 적어도 65% 순수, 적어도 70% 순수, 적어도 75% 순수, 적어도 80% 순수, 적어도 85%, 적어도 90% 순수, 적어도 95% 순수, 적어도 96% 순수, 적어도 97% 순수, 적어도 98% 순수, 또는 적어도 99% 순수한 형태로 제공된다는 것이 용이하게 이해될 것이다. 본원에 제공된 백분율은 중량에 대한 중량 기준의 것이다. 화합물의 불순한 제제는 제약 조성물에 사용되는 보다 순수한 형태를 제조하기 위해 사용될 수 있고; 이러한 덜 순수한 화합물의 제제는 적어도 1%, 보다 적합하게는 적어도 5%, 예를 들어 10 내지 49%의 화학식 I의 화합물을 함유해야 한다.

[0140] 화학식 I의 화합물은 Cry 매개 질환의 치료에 사용하기에 적합한 국소, 경구, 비강, 안구, 점막, 직장, 질 및 비경구 제약 제제로 제공될 수 있다. 본 발명의 화합물은 정제 또는 캡슐로서, 유성 또는 수성 현탁액,



로젠지, 트로키, 분말, 과립, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르로서 경구로 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제조하기 위해 향미, 감미, 착색 및 보존을 위한 하나 이상의 작용제를 포함할 수 있다. 정제는 이러한 정제의 제조에서의 보조제로서 제약상 허용되는 부형제, 담체, 희석제 및 아주 반트를 함유할 수 있다. 당업계에서 통상적인 바와 같이, 이들 정제는 장기간에 걸친 지속 작용을 제공하기 위해 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시키도록, 제약상 허용되는 장용 코팅, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트로 코팅될 수 있다. 난수용성 화합물의 용해 속도는 분무-건조된 분산액, 예컨대 문헌 [Takeuchi, H. et al. J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39, 769-773]에 기재된 것들을 사용함으로써 증진될 수 있다.

[0141] 경구 사용을 위한 제제는 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐 형태로 제공될 수 있다. 이들은 또한 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐 형태로 제공될 수 있다.

[0142] 수성 현탁액은 통상적으로 활성 성분을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 콜리포르(Kolliphor), 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제 (자연 발생 포스파티드, 예컨대 레시틴, 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방산 알콜의 축합 생성물, 예컨대 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 에틸렌 옥시드와, 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 지방산 헥시톨 무수물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있음)일 수 있다.

[0143] 제약 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액제의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 공지된 방법에 따라 수성 등장성 용액 또는 현탁액으로서 제제화될 수 있고, 좌제는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있다. 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 추가로, 이들은 또한 다른 치료상 유익한 물질을 함유할 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액과 같은, 비-독성의 비경구적으로-허용되는 희석제 또는 용매 중의 현탁액으로서 제제화될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 완하성 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한 지방산, 예컨대 올레산이 주사가 가능한 제제에 사용된다.

[0144] 화학식 I의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은, 약 25℃에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이며, 따라서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출시키는 적합한 비-자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 다른 글리세리드를 포함한다.

[0145] 국소 또는 경피 사용을 위한 제제, 예를 들어 본 발명의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액이 사용된다. 경피 적용에 적합한 제제는 유효량의 본 발명의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 담체는 숙주의 피부를 통과하는 것을 돕기 위해 흡수가 가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 임의로 담체와 함께 화합물을 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어된 예정 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 봉대 형태이다. 또한, 매트릭스 경피 제제 및 이온영동 장치가 사용될 수 있다. 예를 들어, 피부 및 눈으로의 국소 적용에 적합한 제제는, 바람직하게는 당업계에 널리 공지된 수용액, 연고, 크림 또는 겔이다. 이러한 제제는 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0146] 활성 화합물은 임플란트 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 비롯한 제어 방출 제제와 같이, 화합물이 신체로부터 빠르게 제거되는 것을 보호할 제약상 허용되는 담체와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 상기 제제의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다.

[0147] 화학식 I의 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 제조될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0148] 활성 제약 성분 중 어느 하나 또는 둘 다의 적합한 연장 방출 형태는 매트릭스 정제 또는 캡슐 조성물일 수 있

다. 물질을 형성하는 적절한 매트릭스는 예를 들어 왁스 (예를 들어, 카르나우바, 비즈 왁스, 파라핀 왁스, 세레신, 셀락 왁스, 지방산, 및 지방 알콜), 오일, 경화 오일 또는 지방 (예를 들어, 경화 평지씨 오일, 피마자 오일, 우지, 팜 오일 및 대두 오일), 및 중합체 (예를 들어, 히드록시프로필 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 및 폴리에틸렌 글리콜)를 포함한다. 물질을 정제화하는 다른 적합한 매트릭스는 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 기타 담체, 및 충전제이다. 정제는 또한 과립, 코팅 분말 또는 펠릿을 함유할 수 있다. 정제는 또한 다중-층일 수 있다. 다중-층 정제는 활성 성분들이 현저하게 상이한 약동학적 프로파일을 갖는 경우에 특히 바람직하다. 임의로, 완성 정제는 코팅 또는 비코팅될 수 있다.

[0149] 코팅 조성물은 전형적으로 불용성 매트릭스 중합체 (코팅 조성물의 대략 15-85 중량%) 및 수용성 물질 (예를 들어, 코팅 조성물의 대략 15-85 중량%)을 함유한다. 임의로, 장용 중합체 (코팅 조성물의 대략 1 내지 99 중량%)가 사용되거나 포함될 수 있다. 적합한 수용성 물질은 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알콜 및 단량체 물질, 예컨대 당 (예를 들어, 락토스, 수크로스, 프룩토스, 만니톨 등), 염 (예를 들어, 염화나트륨, 염화칼륨 등), 유기 산 (예를 들어, 푸마르산, 숙신산, 락트산, 및 타르타르산) 및 그의 혼합물을 포함한다. 적합한 장용 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 셀락, 제인, 및 카르복실기를 함유하는 폴리메타크릴레이트를 포함한다.

[0150] 코팅 조성물은 코팅 블렌드의 특성, 예컨대 주성분 또는 성분들의 혼합물의 유리 전이 온도, 또는 코팅 조성물을 적용하기 위해 사용된 용매에 따라 감소될 수 있다. 적합한 감소제가 코팅 조성물의 0 내지 50 중량%로 첨가될 수 있고, 예를 들어 디에틸 프탈레이트, 시트레이트 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 아세틸화 글리세리드, 아세틸화 시트레이트 에스테르, 디부틸세바케이트 및 피마자 오일을 포함한다. 원하는 경우에, 코팅 조성물은 충전제를 포함할 수 있다. 충전제의 양은 코팅 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 1% 내지 대략 99 중량%일 수 있고, 불용성 물질, 예컨대 이산화규소, 이산화티타늄, 활석, 카올린, 알루미늄, 전분, 분말화 셀룰로스, MCC 또는 폴라크릴린 포타슘일 수 있다. 코팅 조성물은 유기 용매 또는 수성 용매 또는 그의 혼합물 중의 용액 또는 라텍스로서 적용될 수 있다. 용액이 적용되는 경우에, 용매는 용해된 고체의 총 중량을 기준으로 하여 대략 25-99 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 적합한 용매는 물, 저급 알콜, 저급 염소화 탄화수소, 케톤 또는 그의 혼합물이다. 라텍스가 적용되는 경우에, 용매는 라텍스 중 중합체 물질의 양을 기준으로 하여 대략 25-97 중량%의 양으로 존재한다. 용매는 주로 물일 수 있다. 본 발명의 화합물의 투여량 수준은 약 0.5 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중 정도, 또는 그 사이의 임의의 증분이다. 바람직한 투여량 비율은 약 30 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중이다. 총 1일 용량은 단일 또는 분할 용량으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 적합한 치료 용량은 1일에 수용자의 킬로그램 체중당 1 마이크로그램 ( $\mu\text{g}$ ) 내지 1000 밀리그램 (mg)의 범위, 및 그 사이의 임의의 증분, 예컨대, 예를 들어, 1, 2, 3, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000  $\mu\text{g}$  (1 mg); 2, 3, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg일 수 있다. 그러나, 임의의 특정한 환자에 대한 구체적 용량 수준은 투여되는 특정한 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약물 조합, 및 요법을 받는 특정한 질환의 중증도를 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것으로 이해될 것이다.

[0151] 투여 요법은 최적의 목적 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 여러 분할 용량이 경시적으로 투여될 수 있거나, 또는 용량이 치료 상황의 위급성에 따라 지시되는 바와 같이 비례적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 비경구 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여량 단위 형태는 치료될 포유동물 대상체를 위한 단위 투여량으로 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 계산된 활성 화합물을 예정된 양으로 함유하여 요구되는 제약 담체와 함께 목적 치료 효과를 생성한다. 본 발명의 투여 단위 형태에 관한 상세사항은 (a) 치료제 고유의 특성 및 달성하고자 하는 특정한 치료 또는 방지 효과, 및 (b) 개체에서 감수성 치료를 위해 이러한 활성 화합물을 배합하는 분야에 존재하는 제한사항에 의해 지시되고, 이에 직접적으로 좌우된다. 따라서, 당업자는 본원에 제공된 개시내용을 바탕으로 용량 및 투여 요법이 치료 분야에 널리 공지된 방법에 따라 조정된다는 것을 인지할 것이다. 즉, 최대 허용 용량이 용이하게 확립될 수 있고, 검출가능한 치료 이익을 환자에게 제공하는 유효량이 또한 결정될 수 있으며, 검출가능한 치료 이익을 환자에게 제공하기 위해 각각의 작용제를 투여하기 위한 시간적 요건일 수 있다. 따라서, 특정 용량 및 투여 요법이 본원에 예시되지만, 이들 예는 어떠한 방식으로든 본 발명을 실시하는데 있어서 환자에게 제공될 수 있는 용량 및 투여 요법을 제한하지 않는다.

다.

- [0152] 본원에 개시된 대상의 또 다른 측면에서, 치료 유효량의 상기 본원의 실시양태 중 어느 하나에서 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, Cry-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명의 바람직한 실시양태는, Cry의 비정상적 수준을 특징으로 하는 질환 또는 장애가 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성 증후군, 비만, 녹내장, 쿠싱 증후군, 정신병적 우울증, 알츠하이머병, 신경병증성 통증, 약물 남용, 골다공증, 암, 황반 변성, 및 근병증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 상기 실시양태에 따른 방법이다. 또 다른 바람직한 실시양태는, Cry-매개 질환 또는 장애가 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성 증후군, 비만, 쿠싱 증후군, 녹내장, 정신병적 우울증, 알츠하이머병, 신경병증성 통증, 약물 남용, 골다공증, 암, 황반 변성, 또는 근병증인, 상기 실시양태에 따른 방법이다. 특히 바람직한 암은 고형 종양 암 또는 상피암, 예를 들어 비제한적으로 폐암; 뇌암; 췌장암; 두경부암 (예를 들어, 편평 세포 암종); 유방암; 결장직장암; 간암; 위암; 신장암; 난소암; 전립선암; 또는 전암종이다. 다른 바람직한 암은 증가된 VEGF 발현, 증가된 혈관신생 또는 저산소 종양을 갖는 것들이다.
- [0153] 본원에 사용된 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 생물학적 작용의 목적 부위로의 화합물 또는 조성물의 전달을 가능하게 하도록 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이들 방법은 경구, 비경구, 국소, 점막, 안구, 눈, 질 및 직장 투여를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌 [Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; 및 Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa]에서 논의된 바와 같이, 당업자는 본원에 기재된 화합물 및 방법과 함께 이용할 수 있는 투여 기술에 친숙하다. 본원에 사용된 바와 같이, 제약 조성물의 "비경구 투여"는 대상체 조직의 물리적 파괴 및 조직의 파괴를 통한 제약 조성물의 투여를 특징으로 하는 임의의 투여 경로를 포함한다. 따라서, 비경구 투여는 조성물의 주사, 외과적 절개를 통한 조성물의 적용, 조직-침투 비외과적 상처를 통한 조성물의 적용 등에 의한 제약 조성물의 투여를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특히, 비경구 투여는 비제한적으로 피하, 복강내, 근육내 및 흉골내 주사, 및 신장 투석 주입 기술을 포함하는 것으로 고려된다.
- [0154] 본 발명의 문맥에서 "대상체"는 바람직하게는 포유동물이다. 포유동물은 인간, 비-인간 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 말 또는 소일 수 있으나, 이들 예에 제한되지는 않는다. 인간 이외의 포유동물은 유리하게는 ob/ob 마우스와 같은, Cry-매개 질환 또는 장애의 동물 모델을 나타내는 대상체로서 사용될 수 있다. 대상체는 남성 또는 여성일 수 있다. 대상체는 이전에 Cry-매개 질환 또는 장애를 앓는 것으로 진단 또는 확인된 대상체, 임의로 질환 또는 장애에 대한 치료적 개입 또는 치료를 이미 받았거나 또는 받고 있는 대상체일 수 있다. 대안적으로, 대상체는 또한 이전에 Cry-매개 질환 또는 장애를 앓는 것으로 진단되지 않은 대상체일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 Cry-매개 질환 또는 장애에 대한 하나 이상의 위험 인자를 나타내는 대상체, 또는 Cry-매개 질환 또는 장애에 대한 위험 인자를 나타내지 않는 대상체, 또는 Cry-매개 질환 또는 장애에 대해 무증상인 대상체일 수 있다. 대상체는 또한 Cry-매개 질환 또는 장애가 발생하였거나 또는 그의 발생 위험에 있는 대상체, 또는 Cry-매개 질환 또는 장애가 재발하였거나 또는 그의 재발 위험에 있는 대상체일 수 있다. 대상체는 또한 본원에 개시된 화합물 및 조성물의 단독으로, 또는 다른 치료제, 수술 또는 상기 것들의 임의의 조합과 조합하여 투여하는지의 여부에 관계없이, 이전에 Cry-매개 질환 또는 장애에 대해 치료받은 대상체일 수 있다.
- [0155] "Cry-매개 질환 또는 장애"는 비제한적으로 당뇨병 (비제한적으로, 인슐린-의존성 "제I형" 당뇨병, 비-인슐린 의존성 "제II형" 당뇨병, 임신성 당뇨병 및 당뇨병-관련 합병증, 예컨대 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 심근병증, 당뇨병성 신병증, 치주 질환, 및 당뇨병성 케톤산증 포함), 대사 증후군, 인슐린 저항성 증후군, 비만, 녹내장, 쿠싱 증후군, 정신병적 우울증, 알츠하이머병, 신경병증성 통증, 약물 남용, 골다공증, 암, 황반 변성, 및 근병증을 포함할 수 있다.
- [0156] 본원에 사용된 용어 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 예방적 (예를 들어 방지적), 고식적, 보조적 및 치유적 치료를 포함한다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같은 제2형 당뇨병의 치료는 제2형 당뇨병을 앓는 환자 또는 제2형 당뇨병의 위험에 있는 환자를 본원에 기재된 방법에 따라 치료할 수 있다는 것을 의미한다. 예방적 치료를 받는 환자의 경우에, 예방적으로 치료되는 질환 상태의 발생률에서 유도된 감소는 예방적 치료의 측정가능한 결과이다.
- [0157] 본원에 사용된 용어 "완화하는" 또는 "완화하다"는 장애의 징후 또는 증상의 중증도를 감퇴, 감소, 또는 억제하는 과정을 기재한다. 중요하게는, 증상은 제거되지 않고 완화될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의

제약 조성물의 투여는 증상의 제거를 일으키지만, 제거가 요구되지는 않는다. 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물은 증상의 중증도를 감소시킬 것으로 기대된다.

- [0158] 본원에 사용된 용어 "증상"은 질환, 질병, 손상, 또는 체내에서 정상적이지 않은 어떤 것의 적응증으로서 정의된다. 증상은 증상을 겪는 개체에 의해 느껴지거나 인지되지만, 기타 경우에는 용이하게 인지되지 않을 수 있다. 기타 경우는 건강-관리 또는 임상 전문가에 의해 규정된다.
- [0159] 본원에 사용된 용어 "대사 증후군"은 달리 나타내지 않는 한 건선, 당뇨병, 상처 치유, 염증, 신경변성 질환, 갈락토스혈증, 메이플 시럽노 질환, 페닐케톤노, 고사르코신혈증, 티민 우라실노, 술핀노, 이소발레르산혈증, 사카로퓨린노, 4-히드록시부티르산노, 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제 결핍, 및 피루베이트 데히드로게나제 결핍을 의미한다.
- [0160] 본원에 사용된 용어 "비만" 및 "비만증"은 일반적으로 개체의 연령, 성별 및 키에 대한 평균 체중에 비해 약 20-30% 이상인 개체를 지칭한다. 전문적으로, "비만증"은 남성의 경우에 체질량 지수가  $27.8 \text{ kg/m}^2$ 를 초과하는 개체, 및 여성의 경우에 체질량 지수가  $27.3 \text{ kg/m}^2$ 를 초과하는 개체로서 정의된다. 당업자는 본 발명의 방법이 상기 기준에 포함되는 이들에 제한되지 않음을 용이하게 인지한다. 사실상, 본 발명의 방법은 또한 이들 통상적 기준에 속하지 않는 개체, 예를 들어 비만이 되기 쉬운 수 있는 개체를 통해 실시될 수 있다.
- [0161] 본원에 사용된 용어 "염증성 장애"는 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 건선, 연골석회증, 통풍, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 섬유근육통 및 악액질과 같은 장애를 지칭한다.
- [0162] 본원에 사용된 어구 "치료 유효량"은 연구원, 의사, 의사 등에 의해 정해지는, 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어 낼 약물 또는 제약 작용제의 양을 지칭한다.
- [0163] 본원에 사용된 어구 "혈액 글루코스 수준을 낮추는데 효과적인.....양"은 목적 효과를 달성하기에 충분히 높은 순환 농도를 제공하기에 충분한 화합물의 수준을 지칭한다. 이러한 농도는 전형적으로 약 10 nM 내지 2  $\mu\text{M}$  범위에 속하고; 약 100 nM 내지 500 nM의 범위의 농도가 바람직하다. 앞서 주지된 바와 같이, 상기 제시된 바와 같은 화학식 I의 정의에 속하는 다양한 화합물의 활성이 상당히 달라질 수 있기 때문에, 그리고 개별 대상체가 증상의 중증도에 있어서 광범위한 차이를 나타낼 수 있기 때문에, 치료에 대한 대상체의 반응을 결정하고 그에 따라 투여량에 차이를 주는 것은 진료의에게 달려있다.
- [0164] 본원에 사용된 어구 "인슐린 저항성"은 전신 또는 개별 조직, 예컨대 골격근 조직, 심근 조직, 지방 조직 또는 간 조직에서의 인슐린의 작용에 대한 감소된 감수성을 지칭한다. 인슐린 저항성은 당뇨병을 앓거나 앓지 않는 많은 개체에서 발생한다.
- [0165] 본원에 사용된 어구 "인슐린 저항성 증후군"은 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 비-인슐린 의존성 당뇨병 (NIDDM), 동맥 고혈압, 중심 (내장) 비만 및 이상지혈증을 포함하는 징후의 클러스터를 지칭한다.
- [0166] 본 발명의 화합물은 또한 글루코스 이용 장애 및 인슐린 저항성과 연관된 다른 대사 장애, 예를 들어 NIDDM의 주요 후기-단계 합병증, 예컨대 당뇨병성 혈관병증, 아테롬성동맥경화증, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 비-알콜성 지방간 질환, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 신경병증, 및 당뇨병성 안구 합병증, 예컨대 망막병증, 백내장 형성 및 녹내장, 및 NIDDM과 연계된 많은 다른 합병증, 예를 들어 이상지혈증, 글루코코르티코이드-유도된 인슐린 저항성, 다낭성 난소 증후군, 비만, 고혈당증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, 고인슐린혈증, 및 고혈압의 치료에 유용할 수 있다. 이들 상태의 간단한 설명은 임의의 의학 사전, 예를 들어 문헌 ["Stedman's Medical Dictionary" (Xth Ed.)]에서 얻을 수 있다.
- [0167] 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 추가의 치료제와 조합되어 치료 유효량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 상승작용 효과가 Cry-매개 질환 또는 장애의 치료에 사용되는 다른 물질과 함께 일어날 수 있다. 본 발명의 화합물이 다른 치료제와 함께 투여되는 경우, 공-투여된 화합물의 투여량은 물론 사용된 공-약물의 유형, 사용된 구체적 약물, 치료할 상태 등에 따라 달라질 것이다.
- [0168] 본원에 사용된 바와 같이, 상호교환가능하게 사용된 용어 "조합 치료", "조합 요법", "조합된 치료" 또는 "조합적 치료"는 둘 이상의 상이한 치료제를 사용한 개체의 치료를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "공-투여" 또는 "조합 투여" 등은 선택된 치료제를 단일 대상체에게 투여하는 것을 포괄하는 의미이고, 작용제가 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여되는 것은 아닌 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "제약 조합물"은 1종 초과와 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 생성물을 의미하고, 활성 성분의 고정 조합물



및 비-고정 조합물을 둘 다 포함한다. "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 본원에 개시된 화합물 및 추가의 치료제가 둘 다 단일 개체 또는 투여량의 형태로 동시에 환자에게 투여된다는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 본원에 개시된 화합물 및 추가의 치료제가 둘 다 개별 개체로서 동시에, 공동으로 또는 구체적인 시간 제한없이 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자 체내에서 2종의 화합물의 치료 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다.

[0169] 당뇨병, 대사 증후군, 비만, 인슐린 저항성 증후군, 당뇨병성 합병증 또는 암을 치료하기 위한 치료제는 비제한적으로 다음의 것들: 인슐린, 혈당강하제, 항염증제, 지질 감소제, 항고혈압제, 예컨대 칼슘 채널 차단제,  $\beta$ -아드레날린성 수용체 차단제, 시클로옥시게나제-2 억제제, 안지오텐신 시스템 억제제, ACE 억제제, 레닌 억제제, 화학요법제, 방사선요법, 호르몬-조절제, 면역조절제, 항혈관신생제를 다른 통상의 위험 인자 변경제와 함께 포함한다.

[0170] 인슐린은 신속 작용 형태, 예컨대 인슐린 리스프로 rDNA 기원: 휴마로그(HUMALOG) (1.5 mL, 10 mL, 일라이 릴리 앤드 캄파니(Eli Lilly and Company), 인디애나주 인디애나폴리스), 인슐린 주사 (속효성 인슐린) 형태 소 및 돼지 (속효성 일레틴(ILETIN) I, 일라이 릴리), 인간: rDNA: 휴물린(HUMULIN) R (일라이 릴리), 노보린(NOVOLIN) R (노보 노르디스크(Novo Nordisk)), 반합성: 벨로술린(VELOSULIN) 인간 (노보 노르디스크), rDNA 인간, 완충: 벨로술린 BR, 돼지: 속효성 인슐린 (노보 노르디스크), 정제된 돼지: 돼지 속효성 일레틴 II (일라이 릴리), 속효성 정제된 돼지 인슐린 (노보 노르디스크) 및 속효성 (농축) 일레틴 II U-500 (500 단위/mL, 일라이 릴리); 중간-작용 형태, 예컨대 인슐린 아연 현탁액, 쇠 및 돼지: 렌테(LENTE) 일레틴 G I (일라이 릴리), 인간, rDNA: 휴물린 L (일라이 릴리), 노보린 L (노보 노르디스크), 정제된 돼지: 렌테 일레틴 II (일라이 릴리), 이소판 인슐린 현탁액 (NPH): 소 및 돼지: NPH 일레틴 I (일라이 릴리), 인간, rDNA: 휴물린 N (일라이 릴리), 노보린 N (노보 노르디스크), 정제된 돼지: 돼지 NPH 일레틴 II (일라이 릴리), NPH-N (노보 노르디스크); 및 장기-작용 형태, 예컨대 인슐린 아연 현탁액, 연장 (울트라렌트(ULTRALENTE), 일라이 릴리) 인간, rDNA: 휴물린 U (일라이 릴리)를 포함한다.

[0171] 혈당강하제는 비제한적으로 술폰닐우레아: 아세토헥사미드 (디멜로르(Dymelor)), 클로르프로파미드 (다이아비네스(Diabinese)), 톨부타미드 (오리나제(Orinase)); 제2-세대 술폰닐우레아: 글리피지드 (글루코트롤(Glucotrol), 글루코트롤 XL), 글리부리드 (디아벤타(Diabeta); 마이크로나제(Micronase); 글리나제(Glynase)), 글리메피리드 (아마릴(Amaryl)); 비구아니드: 메트포르민 (글루코파지(Glucoophage));  $\alpha$ -글루코시다제 억제제: 아카르보스 (프레코스(Precose)), 미글리톨 (글리세트(Glyset)), 티아졸리딘디온: 로시글리타존 (아반디아(Avandia)), 피오글리타존 (악토스(Actos)), 트로글리타존 (레줄린(Rezulin)); 메글리티니드: 레파글리니드 (프란딘(Prandin)); 및 다른 혈당강하제, 예컨대 아카르보스; 부포르민; 부톡사민 히드로클로라이드; 카미글리보스; 시글리타존; 엔글리타존 소듐; 다르글리타존 소듐; 에토포르민 히드로클로라이드; 글리아밀리드; 글리보부리드; 글리세타닐 글리클라지드 소듐; 글리플루미드; 글루카곤; 글리헥사미드; 글리미딘 소듐; 글리옥타미드; 글리파라미드; 리노글리리드; 리노글리리드 푸마레이트; 메틸 팔목시레이트; 팔목시레이트 소듐; 피로글리리드 타르트레이트; 프로인슐린 인간; 세글리티드 아세테이트; 톨라자미드; 톨피라미드; 조폴레스타트를 포함한다.

[0172] 항염증제는 알클로페낙; 알클로메타손 디프로피오네이트; 알게스톤 아세토니드;  $\alpha$ -아밀라제; 암시나팔; 암시나피드; 암페낙 소듐; 아미프틸로스 히드로클로라이드; 아나킨라; 아니롤락; 아니트라자펜; 아파존; 발살라지드 디소듐; 벤다작; 베녹사프로펜; 벤지다민 히드로클로라이드; 브로멜라인; 브로페라몰; 부테소니드; 카프로펜; 시클로프로펜; 신타존; 클리프로펜; 클로베타솔 프로피오네이트; 클로베타손 부티레이트; 클로피락; 클로타카손 프로피오네이트; 코르메타손 아세테이트; 코르토독손; 데플라자코르트; 데소니드; 데스옥시메타손; 텍사메타손 디프로피오네이트; 디클로페낙 포타슘; 디클로페낙 소듐; 디플로라손 디아세테이트; 디플루미돈 소듐; 디플루니살; 디플루프레드네이트; 디프탈론; 디메틸 술폰시드; 드로시노니드; 엔드리손; 엔리모맘; 에놀리캄 소듐; 에피리졸; 에토돌락; 에토페나메이트; 펠비나; 페나몰; 펜부펜; 펜클로페낙; 펜클로락; 펜도살; 펜피팔론; 펜티아작; 플라잘론; 플루아자코르트; 플루페남산; 플루미졸; 플루니솔리드 아세테이트; 플루닉신; 플루닉신 메글루민; 플루오코르틴 부틸; 플루오로메톨론 아세테이트; 플루쿠아존; 플루르비프로펜; 플루레토헤; 플루티카손 프로피오네이트; 푸라프로펜; 푸로부펜; 할시노니드; 할로베타솔 프로피오네이트; 할로프레돈 아세테이트; 이부페낙; 이부프로펜; 이부프로펜 알루미늄; 이부프로펜 피코놀; 일로니담; 인도메타신; 인도메타신 소듐; 인도프로펜; 인독솔; 인트라졸; 이소플루프레돈 아세테이트; 이속세팍; 이속시캄; 케토프로펜; 로페미졸 히드로클로라이드; 로르녹시캄; 로테프레드놀 에타보네이트; 메클로페나메이트 소듐; 메클로페남산; 메클로리손 디부티레이

트; 메페남산; 메살라민; 메세클라존; 메틸프레드니솔론 술폰타네이트; 모르니플루메이트; 나부메톤; 나프록센; 나프록센 소듐; 나프록솔; 니마존; 올살라진 소듐; 오르코테인; 오르코녹신; 옥사프로진; 옥시펜부타존; 파라닐린 히드로클로라이드; 펜토산 폴리술포이트 소듐; 펜부타존 소듐 글리세레이트; 피르페니돈; 피록시캄; 피록시캄 신나메이트; 피록시캄 올라민; 피르프로펜; 프레드나제이트; 프리펠론; 프로돌산; 프로쿠아존; 프록사졸; 프록사졸 시트레이트; 리멕솔론; 로마자리트; 살콜렉스; 살나세딘; 살살레이트; 살리실레이트; 산구이나리움 클로라이드; 세클라존; 세르메타신; 수독시캄; 술린당; 수프로펜; 탈메타신; 탈니플루메이트; 탈로살레이트; 테부펠론; 테니담; 테니담 소듐; 테녹시캄; 테시캄; 테시미드; 테트리다민; 티오피낙; 텍소코르톨 피발레이트; 톨메틴; 톨메틴 소듐; 트리클로니드; 트리플루미데이트; 지도메타신; 글루코코르티코이드; 조메피락 소듐을 포함한다. 중요한 항염증제는 아스피린이다.

[0173] 다른 항염증제는 시토카인 억제제, 예를 들어 시토카인 길항제 (예를 들어, IL-6 수용체 길항제), 아자-알킬 리소인지질 (AALP), 및 종양 괴사 인자- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 억제제, 예컨대 항-TNF- $\alpha$  항체, 가용성 TNF 수용체, TNF- $\alpha$ , 안티센스 핵산 분자, 다가 구아닐히드라존 (CNI-1493), N-아세틸시스테인, 펜톡시필린, 옥스펜티필린, 카르보시클릭 뉴클레오시드 유사체, 소분자 S9a, RP 55778 (TNF- $\alpha$  합성 억제제), 텍사나비놀 (HU-211), MDL 201,449A (9-[(1R, 3R)-트랜스-시클로펜탄-3-올] 아데닌, 및 트리코디메롤 (BMS-182123)이다. 다른 TNF- $\alpha$  억제제는 에타네르셉트 (엔브렐(ENBREL), 이뮤넥스(Immunex), 시애틀) 및 인플릭시맵 (레미케이드(REMICADE), 센토코르(Centocor), 펜실베니아주 앨런)을 포함한다.

[0174] 지질 감소제는 겐피프로질, 콜리스티라민, 콜레스티폴, 니코틴산 및 HMG-CoA 리덕타제 억제제를 포함한다. 본 발명에 따른 투여 또는 기타 작용제와의 공-투여에 유용한 HMG-CoA 리덕타제 억제제는 심바스타틴 (미국 특허 번호 4,444,784), 로바스타틴 (미국 특허 번호 4,231,938), 프라바스타틴 소듐 (미국 특허 번호 4,346,227), 플루바스타틴 (미국 특허 번호 4,739,073), 아토르바스타틴 (미국 특허 번호 5,273,995) 및 세리바스타틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0175] 칼슘 채널 차단제는 디히드로피리딘, 예컨대 니페디핀, 페닐 알킬 아민, 예컨대 베라파밀 및 벤조티아제핀, 예컨대 딜티아젬을 포함한다. 다른 칼슘 채널 차단제는 암리논, 암로디핀, 벤시클란, 펠로디핀, 펜딜린, 플루나리진, 이소라디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 페르헥실렌, 갈로파밀, 티아파밀 및 티아파밀 유사체 (예컨대 1993R0-11 -2933), 페니토인, 바르비투레이트 및 캅티드 디노르핀, 오메가-코노톡신 및 오메가-아가톡신 등 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0176]  $\beta$ -아드레날린성 수용체 차단제는 아테놀롤, 아세부톨롤, 알프레놀롤, 베푸놀롤, 베타솔롤, 부니트롤롤, 카르테올롤, 셀리프롤롤, 헤드로살롤, 인데놀롤, 라베탈롤, 레보부놀롤, 메핀돌롤, 메티프라놀, 메틴돌, 메토프롤롤, 메트리조라놀롤, 옥스프레놀롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 프락톨롤, 프락톨롤, 소탈롤나돌롤, 티프레놀롤, 토말롤롤, 티몰롤, 부프라놀롤, 펜부톨롤, 트리메프라놀, 2-(3-(1,1-디메틸에틸)-아미노-2-히드록시프로폭시)-3-페리덴카르보니트릴HCl, 1-부틸아미노-3-(2,5-디클로로페녹시)-2-프로판올, 1-이소프로필아미노-3-(4-(2-시클로프로필메톡시에틸)페녹시)-2-프로판올, 3-이소프로필아미노-1-(7-메틸인단-4-일옥시)-2-부탄올, 2-(3-t-부틸아미노-2-히드록시-프로필티오)-4-(5-카르바모일-2-티에닐)티아졸, 7-(2-히드록시-3-t-부틸아민프로폭시)프탈리드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기-확인된 화합물은 이성질체 혼합물로서, 또는 그의 각각의 좌선성 또는 우선성 형태로 사용될 수 있다.

[0177] 다수의 선택적 COX-2 억제제가 당업계에 공지되어 있고, 미국 특허 번호 5,474,995; 미국 특허 번호 5,521,213; 미국 특허 번호 5,536,752; 미국 특허 번호 5,550,142; 미국 특허 번호 5,552,422; 미국 특허 번호 5,604,253; 미국 특허 번호 5,604,260; 미국 특허 번호 5,639,780; 미국 특허 번호 5,677,318; 미국 특허 번호 5,691,374; 미국 특허 번호 5,698,584; 미국 특허 번호 5,710,140; 미국 특허 번호 5,733,909; 미국 특허 번호 5,789,413; 미국 특허 번호 5,817,700; 미국 특허 번호 5,849,943; 미국 특허 번호 5,861,419; 미국 특허 번호 5,922,742; 미국 특허 번호 5,925,631; 및 미국 특허 번호 5,643,933에 기재된 COX-2 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다수의 상기-확인된 COX-2 억제제는 선택적 COX-2 억제제의 전구약물이고, WO 95/00501, WO 95/18799, 및 1995년 12월 12일 등록된 미국 특허 번호 5,474,995에 기재된 것들을 포함한다.

[0178] 안지오텐신 II 길항제의 예는 펩티드성 화합물 (예를 들어, 사랄라신, [(San1)(Val5)(Ala8)] 안지오텐신-(1-8) 옥타펩티드 및 관련 유사체); N-치환된 이미다졸-2-온 (미국 특허 번호 5,087,634); 이미다졸 아세테이트 유도체, 예를 들어 2-N-부틸-4-클로로-1-(2-클로로벤질) 이미다졸-5-아세트산 (문헌 [Long et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 247(1), 1-7 (1988)] 참조); 4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조 [4,5-c] 피리딘-6-카복실산 및 유사체 유도체 (미국 특허 번호 4,816,463); N2-테트라졸  $\beta$ -글루쿠로니드 유사체 (미국 특허 번호 5,085,992);

치환된 피롤, 피라졸 및 트리아졸 (미국 특허 번호 5,081,127); 페놀 및 헤테로시클릭 유도체, 예컨대 1,3-이미다졸 (미국 특허 번호 5,073,566); 이미다조-융합된 7-원 고리 헤테로사이클 (미국 특허 번호 5,064,825); 펩티드 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,772,684); 안지오텐신 II에 대한 항체 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,302,386); 및 아르알킬 이미다졸 화합물, 예컨대 비페닐-메틸 치환된 이미다졸 (예를 들어, EP 253,310, 1988년 1월 20일); ES8891 (N-모르폴리노아세틸-(-1-나프틸)-L-알라닐-(4, 티아졸릴)-L-알라닐 (35,45)-4-아미노-3-히드록시-5-시클로-헥사펜타노일-- N-헥실아미드, 산쿄 캄파니, 리미티드(Sankyo Company, Ltd.), 일본 도쿄); SKF108566 (E- $\alpha$ -2-[2-부틸-1-(카르복시 페닐) 메틸] 1H-이미다졸-5-일[메틸렌]-2-티오펜프로판산, 스미스 클라인 비참 파마슈티칼스(Smith Kline Beecham Pharmaceuticals), 펜실베이니아주); 로사르탄 (DUP753/MK954, 듀폰 머크 파마슈티칼 캄파니(DuPont Merck Pharmaceutical Company)); 레미키린 (R042-5892, 예프. 호프만 라로슈 아게(F. Hoffman LaRoche AG)); A<sub>2</sub> 효능제 (마리온 머릴 다우(Marion Merrill Dow)) 및 특정 비-펩티드 헤테로사이클 (지. 디. 서얼 앤드 캄파니(G. D. Searle and Company))을 포함한다.

[0179] 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제는 ACE의 활성을 억제함으로써 레닌-안지오텐신 시스템에 개입하여 승압제 물질 안지오텐신 II의 형성을 감소시키거나 제거하는, 아미노산 및 그의 유도체, 펩티드, 예를 들어 디- 및 트리-펩티드, 및 ACE에 대한 항체를 포함한다. 다른 ACE 억제제는 아실메르캅토 및 메르캅토알카노일 프롤린, 예컨대 캅토프릴 (미국 특허 번호 4,105,776) 및 조페노프릴 (미국 특허 번호 4,316,906), 카르복시알킬 디펩티드, 예컨대 예날라프릴 (미국 특허 번호 4,374,829), 리시노프릴 (미국 특허 번호 4,374,829), 퀴나프릴 (미국 특허 번호 4,344,949), 라미프릴 (미국 특허 번호 4,587,258) 및 페린도프릴 (미국 특허 번호 4,508,729), 카르복시알킬 디펩티드 모방체, 예컨대 실라자프릴 (미국 특허 번호 4,512,924) 및 베나자프릴 (미국 특허 번호 4,410,520), 포스피닐알카노일 프롤린, 예컨대 포시노프릴 (미국 특허 번호 4,337,201) 및 트란돌로프릴을 포함한다.

[0180] 레닌 억제제는 아미노산 및 그의 유도체, 펩티드 및 그의 유도체, 및 레닌에 대한 항체를 포함한다. 다른 레닌 억제제는 펩티드의 우레아 유도체 (미국 특허 번호 5,116,835); 비펩티드 결합에 의해 연결된 아미노산 (미국 특허 번호 5,114,937); 디- 및 트리-펩티드 유도체 (미국 특허 번호 5,106,835); 아미노산 및 그의 유도체 (미국 특허 번호 5,104,869 및 5,095,119); 디올 술폰아미드 및 술폰 (미국 특허 번호 5,098,924); 변형된 펩티드 (미국 특허 번호 5,095,006); 펩티딜  $\beta$ -아미노아실 아미노디올 카르바메이트 (미국 특허 번호 5,089,471); 피롤이미다졸론 (미국 특허 번호 5,075,451); 플루오린 및 염소 스타틴 또는 스타틴 함유 펩티드 (미국 특허 번호 5,066,643); 펩티딜 아미노 디올 (미국 특허 번호 5,063,208 및 4,845,079); N-모르폴리노 유도체 (미국 특허 번호 5,055,466); 펩스타틴 유도체 (미국 특허 번호 4,980,283); N-헤테로시클릭 알콜 (미국 특허 번호 4,885,292); 레닌에 대한 모노클로날 항체 (미국 특허 번호 4,780,401); 및 다양한 다른 펩티드 및 그의 유사체 (미국 특허 번호 5,071,837, 5,064,965, 5,063,207, 5,036,054, 5,036,053, 5,034,512 및 4,894,437)를 포함한다.

[0181] 당뇨병 및 관련 장애를 치료하는데 유용한 다른 치료제는 리파제 억제제, 예컨대 세틸리스타트 (ATL-962); 합성 아밀린 유사체, 예컨대 재조합 렙틴을 함유하거나 함유하지 않는 심린(Symlin) 프람린티드; 나트륨-글루코스 공동수송체 2 (SGLT2) 억제제, 예컨대 세르글리플로진 (869682; KGT-1251), YM543, 다과글리플로진, 글락소스미스 클라인(GlaxoSmithKline) 분자 189075 및 사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis) 분자 AVE2268; 이중 지방 트리글리세리드 리파제 및 PI3 키나제 활성화제, 예컨대 아디비아(Adyvia) (ID 1101); 뉴로펩티드 Y2, Y4, 및 Y5 수용체의 길항제, 예컨대 나스테크(Nastech) 분자 PYY3-36, 인간 호르몬 PYY3-36 및 체장 폴리펩티드의 합성 유사체 (7TM 분자 TM30338); 시오노기(Shionogi) 분자 S-2367; 칸나비노이드 CB1 수용체 길항제, 예컨대 리모나반트 (아콤플리아(Acomplia)), 타라나반트, CP-945,598, 솔베이(Solvay) 분자 SLV319, 베르날리스(Vernalis) 분자 V24343; 호르몬, 예컨대 올레오일-에스트론; 세로토닌, 도파민 및 노르에피네프린의 억제제 (또한 삼중 모노아민 재흡수 억제제로서 당업계에서 공지됨), 예컨대 테소펜신 (뉴로서치(Neurosearch) 분자 NS2330); 노르에피네프린 및 도파민 재흡수의 억제제, 예컨대 콘트라브(Contrave) (부프로피온 플러스 오피오이드 길항제 날트렉손) 및 엑스칼리아(Excalia) (부프로피온 플러스 항경련제 조니사미드); 11 $\beta$ -히드록시스테로이드 데히드로게나제 유형 1 (11 $\beta$ -HSD1)의 억제제, 예컨대 인사이트(Incyte) 분자 INCB13739; 코르티솔 합성의 억제제, 예컨대 케토코나졸 (디오벡스(DiObex) 분자 DIO-902); 글루코스신생성의 억제제, 예컨대 메타바시스(Metabasis)/다이이치(Daiichi) 분자 CS-917; 글루코키나제 활성화제, 예컨대 로슈 분자 R1440; 단백질 티로신 포스포타제-1B의 안티센스 억제제, 예컨대 이시스(ISIS) 113715; 뿐만 아니라 기타 작용제, 예컨대 니콕스(NicOx) 분자 NCX 4016; 가스 트린 및 표피 성장 인자 (EGF) 유사체의 주사, 예컨대 섬 신생성 요법 (E1-I.N.T.); 베타히스틴 (오베큐어(Obecure) 분자 OBE101); 담즙산 격리제 (예를 들어, 콜레스티라민 및 콜레스티폴), 비타민 B<sub>3</sub> (또한 니코틴산

또는 니아신으로 공지됨), 비타민 B<sub>6</sub> (피리독신), 비타민 B<sub>12</sub> (시아노코발라민), 피브린산 유도체 (예를 들어, 겐피브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트), 프로부콜, 니트로글리세린, 및 콜레스테롤 흡수의 억제제 (예를 들어,  $\beta$ -시토스테롤 및 아실CoA-콜레스테롤 아실트랜스퍼라제 (ACAT) 억제제, 예컨대 멜리나미드), HMG-CoA 신타제 억제제, 스쿠알렌 에폭시다제 억제제 및 스쿠알렌 신테타제 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0182]

통증, 예를 들어 신경병증성 통증을 치료하는데 빈번히 사용되는 진통제의 예는 비제한적으로 오피오이드 또는 비-오피오이드 진통제를 포함한다. 적합한 오피오이드 진통제는 모르핀, 헤로인, 히드로모르폰, 히드로코돈, 옥시모르폰, 옥시코돈, 메토폰, 아포모르핀, 노르모르핀, 에토르핀, 부프레노르핀, 메페리딘, 로페르미드, 아닐레리딘, 에토헵타진, 피미니딘, 베타프로딘, 디페녹실레이트, 펜타닐, 수펜타닐, 알펜타닐, 레미펜타닐, 레보르파놀, 텍스트로메토르판, 페나조신, 펜타조신, 시클라조신, 메타돈, 이소메타돈 및 프로폭시펜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 비-오피오이드 진통제는 아스피린, 셀레콕시브, 로페콕시브, 디클로피낙, 디플루시날, 에토돌락, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 인도메타신, 케톨락, 메클로페나메이트, 메파남산, 나부메톤, 나프록센, 피록시캄 및 술린닥을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0183]

녹내장을 치료하는데 빈번히 사용되는 치료제의 예는 콜린성 효능제 (예를 들어, 필로카르핀 및 카르바콜), 콜린에스테라제 억제제 (예를 들어, 피소스티그민, 네오스티그민, 데마카륨, 에코티오페이트 아이오다이드 및 이소플루오로페이트), 탄산 안하이드라제 억제제 (예를 들어, 아세타졸아미드, 디클로르페나미드, 메타졸아미드, 에톡스졸아미드 및 도르졸아미드), 비-선택적 아드레날린성 효능제 (예를 들어, 에피네프린 및 디피베프린),  $\alpha_2$ -선택적 아드레날린성 효능제 (예를 들어, 아프라클로니딘 및 브리모니딘),  $\beta$ -차단제 (예를 들어, 티몰롤, 베타졸롤, 레보부놀롤, 카르테올롤 및 메티프라놀롤), 프로스타글란딘 유사체 (예를 들어, 라타노프로스트) 및 삼투이뇨제 (예를 들어, 글리세린, 만니톨 및 이소소르비드); 코르티코스테로이드, 예컨대 베클로메타손, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 프레드니손, 프레니솔론, 텍사메타손, 플루티카손 및 히드로코르티손, 및 코르티코스테로이드 유사체, 예컨대 부데소니드를 포함한다.

[0184]

알츠하이머병을 치료하는데 빈번히 사용되는 치료제의 예는  $\beta$ -세크레타제 억제제 또는  $\gamma$ -세크레타제 억제제; 글리신 수송 억제제, 타우 인산화 억제제; A $\beta$  올리고머 형성의 차단제; p25/CDK5 억제제; HMG-CoA 리덕타제 억제제; PPAR  $\gamma$  효능제, 예컨대 피오글리타존 및 로시글리타존; NK1/NK3 수용체 길항제; NSAID, 예를 들어 이부프로펜; 비타민 E; 항-아밀로이드 항체, 예를 들어 항-아밀로이드 인간화 모노클로날 항체; COX-2 억제제; 항염증 화합물, 예컨대 (R)-플루르비프로펜; CB-1 수용체 길항제 또는 CB-1 수용체 역 효능제; 항생제, 예컨대 독시시클린 및 리팜핀; N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 길항제, 예컨대 메만틴 및 네라맥산; NR2B 길항제; 안드로젠 수용체 조절제; 아세틸콜린에스테라제 억제제, 예컨대 갈란타민, 리바스티그민, 도네페질 및 타크린; mGluR5 조절제; 성장 호르몬 분비촉진제, 예컨대 이부타모렌, 이부타모렌 메실레이트 및 카프로모렐린; 히스타민 H<sub>3</sub> 길항제; AMPA 효능제; PDE IV 억제제; GABA<sub>A</sub> 역 효능제; GABA<sub>A</sub>  $\alpha 5$  수용체 리간드; GABA<sub>B</sub> 수용체 리간드; 칼륨 채널 차단제; 뉴런 니코틴성 효능제; P-450 억제제, 예컨대 리토나비르를 포함한다.

[0185]

정동 장애, 예컨대 우울증을 치료하는데 빈번히 사용되는 치료제의 예는 비제한적으로 아미트립틸린, 아미트립틸린 옥시드, 데시프라민, 디벤제핀, 도솔레핀, 독세핀, 클로로이미프라민, 이미프라민, 노르트립틸린, 미안세린, 마프로틸린, 트리미프라민, CP-122721, 엘자소난, PD-171729, MK-869, DOV-216303, DOV-21947, 리카르바제핀, 암페부타몬, 라다팍신, 빌라조돈, GSK-679769, GW-597599, NS-2359, GSK-876008, 프라미펙솔, 둘록세틴, 아토목세틴, LY-628535, 데스벤라팍신, 에스시탈로프람, LU-AA21004, 사례두탄트, SR-58611, SSR-149415, SSR-146977, 모클로베미드, R-673, R-1204, BMS-469458, DPC-368, Org-34517, Org-34850, CRH 수용체의 억제제, ONO-2333Ms, NBI-876008, AAG-561, NBI-34041, DPC-368, PD-171729, SSR-125543, 빌록사진, 트라조돈, 네파조돈, 미르타자핀, 벤라팍신, 레복세틴, 트라닐시프로민, 브로파로민, 모클로베미드, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 파록세틴, 플루옥세틴, 플루복사민, 세르트랄린, 히페리쿰(Hypericum) (세인트 존스 워트(St. John's Wort)), 알프라졸람, 클로나제팜, 디아제팜, 로라제팜, 할라제팜, 클로르디아제폭시드, 및 기타 약물, 예컨대 부스피론, 클로니딘, 파고클론, 리스페리돈, 올란자핀, 퀘티아핀, 지프라시돈, 셀레콕시브, 피록시캄, 파레콕시브, 발데콕시브, PMI-001, PH-686464, SC-58236, 에토리콕시브, 로페콕시브, L-776967, 루미라콕시브, GW-406381, GW-644784, 멜록시캄, SVT-2016, PAC-10649, CS-706, LAS-34475, 시미콕시브, A-183827.0, 또는 니메술리드를 포함한다.

[0186]

중독 및 약물 남용을 치료하는데 빈번히 사용되는 치료제의 예는 비제한적으로 페넬진, 페닐알킬히드라진 (미국 특허 번호 4,786,653), 디술피람 ("안타부스(Antabuse)"), 2-이미노-5-페닐-4-옥사졸리디논,  $\alpha$ -메틸-파라-티로



신 또는 푸사르산, 피페라진 유도체 (미국 특허 번호 4,325,952), 클로니딘 (삼환계 항우울제 약물과 함께) (미국 특허 번호 4,788,189),  $\gamma$ -피론, 예컨대 말톨 또는 에틸 말톨 (미국 특허 번호 4,276,890), 아캄프로세이트, 가바펜틴, 비가바트린, 바클로펜, N-아세틸시스테인, 노카인, 모다나필, 파록세틴, 부프로피온, 미르타자핀, 토피라메이트, 온단세트론, 바레니클린, 오피오이드 수용체의 길항제, 예컨대 날트렉손, 날록손, 날메핀, 안락손, L- $\alpha$ -아세틸 메타돌, 펜타조신, 부토르파놀, 날부핀, 부프레노르핀, 및 메타돈을 포함한다.

[0187] 골다공증 치료에 빈번히 사용되고 골 무기질 함량을 조절할 수 있는 치료제의 예는 비스포스포네이트, 예컨대 알렌드로네이트 (포사맥스(Fosamax®)), 리세드로네이트 (악토넬(Actonel®)), 에티드로네이트 (디드로넬(Didronel®)), 파미드로네이트, 티루드로네이트 (스켈리드(Skelid®)), 클로드로네이트 (보네포스(Bonefos®); 로론(Loron®)), 네리드로네이트, 올파드로네이트, 졸레드로네이트 (조메타(Zometa®) 및 이반드로네이트 (보니바(Boniva®)), 선택적 에스트로겐-수용체 조절제 (SERM), 예컨대 랄록시펜 (에비스타(Evista®)), 아르록시펜, 클로미펜, 바제독시펜, 라소폭시펜, 오르멜록시펜, 타목시펜, 및 토레미핀, 동화 요법, 예컨대 테리파라티드 (포르테오(Forteo®); 재조합 부갑상선 호르몬), 및 스트론툼 라벨레이트, 및 부갑상선 호르몬의 재조합 펩티드 단편, 에스트로겐/프로게스테론 대체 요법, 모노클로날 항체, 핵 인자 kB 리간드의 수용체 활성화제 (RANKL)의 억제제, 예컨대 데노수맙, 오스테오프로테게린 및 랩스타틴 A, 카텝신 K의 억제제, 예컨대 비제한적으로 OST-4077 (푸란-2-카르복실산-(1-{1-[4-플루오로-2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-3-옥소-피페리딘-3-일카르바모일}-시클로헥실)-아미드), 류펩틴, Cbz-Phe-Ala-CHN<sub>2</sub>, Cbz-Leu-Leu-Leu-알데히드, 시스타틴, 비가역적 시스테인 프로테아제 억제제, 예컨대 펩티드 할로메틸케톤, 펩티드 디아조메틸케톤, 및 에폭시드, 정지 비가역적 시스테인 프로테아제 억제제, 예컨대 아실옥시메틸케톤, 아자펩티드, 마이클(Michael) 수용자, 예컨대 펩티드 비닐 에스테르, 술폰 및 술포네이트, 가역적 시스테인 프로테아제 억제제, 예컨대 펩티드 알데히드,  $\alpha$ -케토 에스테르 및  $\alpha$ -케토아미드, 펩티드 메틸 케톤 및 그의 히드록실, 알킬옥시, 아릴옥시, 알킬티오 및 아릴티오 유도체, 1,3-비스-(아실아미노)-2-프로판올, 1,3-비스-(아실히드라지노)-카르보닐, 아실아미노-피라졸론, 피페리딘, 및 티아존-카르보닐-히드라지드, 인테그린 Avb3의 길항제 (또한 당업계에 비트로벡틴으로서 공지됨), 칼슘분해성 화합물 (PTH의 분비를 증가시키는 Ca<sup>2+</sup> 수용체 길항제), 칼시토닌 (미아칼신(Miacalcin®)), 니트레이트, 예를 들어 비제한적으로 이소소르비드 모노니트레이트 (ISMO) 또는 니트로글리세린 연고 (NTG), 및 식이 보충제, 예컨대 칼슘 및 비타민 D, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0188] 본 발명의 또 다른 실시양태는 대상체로부터 채취한 샘플 내의 시계 유전자 (예를 들어 Cry1 및 Cry2) 발현 수준을 측정하는 것을 기반으로 하는, 치료를 필요로 하는 환자를 확인하는 방법이다 (문헌 [Bjarnason, G. A. et al. Am. J. Pathol. 2001, 158, 1793; Akashi, M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, 107, 15643]). 대상체로부터의 샘플 내에서 측정된 인간 시계 유전자, 예를 들어 Cry1 및 Cry2에 대한 리듬 mRNA 발현 프로파일은 일주기 시계가 말초 조직 내에 존재한다는 것을 나타낸다 (문헌 [Mohawk, J. A. et al. Ann. Rev. Neurosci. 2012, Epub ahead of print]). 이들 샘플 내의 일주기 시계 관련 유전자의 발현은 하루 동안 달라진다는 것이 입증된 바 있다. 또한, 말초 혈액 단핵 세포에서의 시계 유전자 (예를 들어 Cry1 및 Cry2) 발현 패턴은 질환, 예컨대 비만에 의해 인간에서 변경된다 (문헌 [Tahira, K. et al. Arch. Med. Sci. 2011, 7, 933]). 말초 혈액 혈액 세포에서의 시계 유전자 (예를 들어 Cry1 및 Cry2) 발현의 변화는 혈청 렙틴, 아디포넥틴, 인슐린 및 hsCRP 수준, 혈장 지질, 글루코스, 멜라토닌 및 코르티솔 수준, 및 동물에서 조직, 예를 들어 간, 지방, 체장 및 골격근에서의 시계 유전자 (예를 들어 Cry1 및 Cry2)의 발현과 상호관련될 수 있다. 치료될 대상체로부터 채취한 샘플을 화학식 I의 화합물과 접촉시키고, 리듬 mRNA 또는 단백질 발현 프로파일을 측정함으로써, 치료를 필요로 하는 환자를 확인할 수 있고, 약리학적 활성을 평가할 수 있다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 크립토크롬의 활성, 예를 들어 표적, 예컨대 Per1, Per2, 글루코코르티코이드 수용체 (GR), 또는 Cry 인식 부위를 함유하는 프로모터 서열, 예컨대, 예를 들어, CLOCK-BMAL1 프로모터에 결합하는 크립토크롬의 능력이 평가될 수 있다.

[0189] 따라서, 본원에 개시된 대상의 한 측면은 제1 기간에서의 대상체로부터의 제1 샘플에서 하나 이상의 크립토크롬의 유효량을 측정하는 것; 제2 기간에서의 대상체로부터의 제2 샘플에서 하나 이상의 크립토크롬의 유효량을 측정하는 것; 및 제1 샘플에서 검출된 하나 이상의 크립토크롬의 양을 제2 샘플에서 검출된 하나 이상의 크립토크롬의 양 또는 참조 값과 비교하는 것을 포함하는, 대상체에서 Cry-매개 질환 또는 장애의 진행 또는 예후를 모니터링하는 방법에 관한 것이다.

[0190] "진단", "진단하다", "예측하다" 또는 "예후"는 개체가 질환을 앓는다는 확정적인 또는 거의 확정적인 결정에 제한되지 않지만, 또한 개체가 건강한 개체 또는 일반적 집단과 비교하여 질환을 앓거나 질환이 발생할 증가된 가능성을 갖는다는 것을 결정하는 것을 포함한다.

- [0191] 본원에 사용된 "발현" 및 "발현 수준"은 다음: 유전자의 전구체 mRNA로의 전사; 성숙 mRNA의 생산을 위한 전구체 mRNA의 스플라이싱 및 기타 프로세싱; mRNA 안정성; 성숙 mRNA의 단백질로의 번역 (코돈 용법 및 tRNA 이용성 포함); 및 번역 생성물의 글리코실화 및/또는 기타 변형 (적절한 발현 및 기능에 필요한 경우) 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0192] "공식", "알고리즘" 또는 "모델"은, 하나 이상의 연속형 또는 카테고리형 입력 (본원에서 "파라미터"로 칭함)을 취하고 출력 값 (종종 "지수" 또는 "지수 값"으로 지칭됨)을 계산하는 임의의 수학적 방정식, 알고리즘, 분석 또는 프로그램화된 프로세스 또는 통계적 기술이다. "알고리즘"의 비제한적 예는 합, 비 및 회귀 연산자, 예컨대 계수 또는 지수, 값 변환 및 정규화 (비제한적으로 임상적 파라미터, 예컨대 성별, 연령, 체질량 지수 또는 민족성을 기반으로 하는 정규화 스킴 포함), 규칙 및 가이드라인, 통계적 분류 모델, 및 역사적 집단에 대해 훈련된 신경망을 포함한다. 본원에 정의된 바와 같은 Cry를 측정하는데 있어서의 특정한 사용 중에는 대상체 샘플에서 검출된 Cry의 수준과 대상체의 Cry-매개 질환 또는 장애의 발생 위험 사이의 관계를 "상호관련"시키기 위한 선형 및 비-선형 방정식 및 통계적 분류 분석이 있다.
- [0193] "측정하는" 또는 "측정"은 임상적 또는 대상체-유래 샘플 내의 어느 주어진 물질의 존재, 부재, 수량 또는 양 (이는 유효량일 수 있음)을 평가하는 것, 예를 들어 이러한 물질의 정성적 또는 정량적 농도 수준의 도출, 또는 대상체의 임상적 파라미터의 값 또는 카테고리화를 달리 평가하는 것을 의미한다. "측정" 또는 "측정하는"은 또한 유형을 정성분석하거나, 또는 물질을 확인하는 것을 포함할 수 있다. "측정" 또는 "측정하는"은 또한 하나 이상의 Cry의 표적에 결합하는 능력에 관련될 수 있으며, 여기서 표적은 주기 유전자 또는 단백질 Per1 및 Per2, 글루코코르티코이드 수용체, (GR) 또는 CLOCK-BMAL1 유전자의 프로모터 영역일 수 있다. Cry의 측정은 대상체에서 Cry-매개 질환 또는 장애를 진단, 검출 또는 확인하거나, 대상체에서 Cry-매개 질환 또는 장애의 진행 또는 예후를 모니터링하거나, 대상체에서 Cry-매개 질환 또는 장애의 재발을 예측하거나, 또는 대상체를 Cry-매개 질환 또는 장애의 발생 또는 Cry-매개 질환 또는 장애의 재발의 낮은 위험 또는 높은 위험을 갖는 것으로 분류하기 위해 사용될 수 있다.
- [0194] 본 발명의 문맥에서의 "위험"은 Cry-매개 질환 또는 장애의 발생에서와 같이, 사건이 특정 기간에 걸쳐 일어날 확률에 관한 것이고, 대상체의 "절대" 위험 또는 "상대" 위험을 의미할 수 있다. 절대 위험은 관련 시간 코호트에 대한 측정후 실제 관찰을 참조로, 또는 관련 기간을 추적해 온 통계적으로 유효한 역사적 코호트로부터 발생된 지수 값을 참조로 측정될 수 있다. 상대 위험은 임상 위험 인자를 평가하는 방법에 따라 달라질 수 있는, 낮은 위험 코호트의 절대 위험 또는 평균 집단 위험과 비교한 대상체의 절대 위험의 비를 지칭한다. 주어진 시험 결과에 대한 양성 사건 대 음성 사건의 비율인 오즈비가 또한 비-전환에 대해 통상적으로 사용된다 (오즈는 공식  $p/(1-p)$ 에 따르며, 여기서  $p$ 는 사건의 확률이고,  $(1-p)$ 는 사건이 일어나지 않을 확률임). 본 발명의 문맥에서 평가될 수 있는 대안적인 연속형 척도는 Cry-매개 질환 또는 장애의 발생 또는 Cry-매개 질환 또는 장애의 상이한 단계, 예를 들어 Cry-매개 질환 또는 장애의 진행 또는 발생으로의 진행까지의 시간, 및 치료 전환 위험 감소 비를 포함한다.
- [0195] 본원에 개시된 대상의 문맥에서 "위험 평가" 또는 "위험의 평가"는 사건 또는 질환 상태가 일어날 확률, 오즈 또는 가능성을 측정하는 것, 사건의 발생 속도 또는 한 질환 상태에서부터 또 다른 상태로의 전환, 즉 "정상" 상태에서부터 Cry-매개 질환 또는 장애의 발생 위험에 있는 상태로의 전환, 또는 위험에 있는 상태에서부터 Cry-매개 질환 또는 장애로의 전환, 또는 재발성 질환 또는 장애의 발생을 포괄한다. 위험 평가는 또한 이전에 측정된 집단을 참조로 절대 또는 상대 기간에서의 Cry-매개 질환 또는 장애의 다른 지수의 예측을 포함할 수 있다. 본 발명의 방법은, Cry-매개 질환 또는 장애로의 전환 위험의 연속형 또는 카테고리형 측정을 수행하여 질환 또는 장애의 발생 위험에 있는 것으로서 규정된 대상체를 진단하고 그의 카테고리의 위험 스펙트럼을 규정하는데 사용될 수 있다. 카테고리형 시나리오에서, 본 발명은 정상 및 위험에 있는 대상체 코호트 사이를 식별하는데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 질환 상태에서부터 위험에 있는 상태, 또는 정상으로부터 질환 상태를 식별하도록 사용될 수 있다.
- [0196] 본원에 사용된 "샘플"은 대상체로부터 단리된 생물학적 샘플이고, 예로서 비제한적으로 전혈, 혈청, 혈장, 혈액 세포, 내피 세포, 조직 생검, 림프액, 복수액, 간질액 (또한 "세포외액"으로 공지되고, 세포 사이의 공간에서 발견되는 유체, 예를 들어 특히 치은 열구액을 포괄함), 골수, 정액, 뇌척수액 (CSF), 타액, 점액, 객담, 땀, 소변, 또는 임의의 다른 분비액, 배출액 또는 다른 체액을 포함할 수 있다.
- [0197] "통계적으로 유의한"은, 변경이 단독 기회에 의해 발생하는 것으로 예상할 수 있는 것보다 더 크다는 것 (이는 "가양성"일 수 있음)을 의미한다. 통계적 유의성은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다. 통

상적으로 사용되는 유의성의 적도는, 적어도 단독 기회의 결과였다고 가정되는 주어진 데이터 지점과 같은 극단적인 결과를 얻을 확률을 제시하는 p-값을 포함한다. 결과는 종종 0.05 이하의 p-값에서 고도로 유의한 것으로 간주된다.

[0198] Cry-매개 질환 또는 장애의 위험은, 샘플 (예를 들어, 대상체 유래 샘플)에서 하나 이상 크립토크롬의 "유효량"을 측정하고, 종종 다수의 개체의 결과로부터의 정보를 단일 측정으로 조합하기 위한 수학적 알고리즘 또는 공식을 이용하여 유효량을 참조 값과 비교함으로써 검출될 수 있다. Cry-매개 질환 또는 장애의 증가된 위험을 갖는 것으로 확인된 대상체는 임의로 치료 요법 또는 치료적 개입을 받도록, 예컨대 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 단독요법으로서 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여 받거나 또는 외과적 개입 (이는 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 추가의 치료제 또는 다른 요법과 조합하여 투여한 후에 또는 그 전에 시행될 수 있음)을 시행받도록 선택될 수 있다.

[0199] 샘플에서 이들 크립토크롬을 검출하는 방법은 많은 적용을 갖는다. 예를 들어, 하나 이상의 크립토크롬은 Cry-매개 질환 또는 장애의 진단 또는 예후를 보조하기 위해 측정될 수 있다. 또 다른 예에서, 크립토크롬의 검출 방법은 Cry-매개 질환 또는 장애의 치료에 대한 대상체에서의 반응을 모니터링하는데 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 방법은 생체내 또는 시험관내에서 크립토크롬의 발현을 조절하는 화합물을 검정하고 이를 확인하는데 사용될 수 있다.

[0200] 본 발명은, Cry-매개 질환 또는 장애로 전환될 위험의 연속형 또는 카테고리형 측정을 수행하고, 이에 따라 질환 또는 장애의 발생 위험에 있는 것으로 규정된 대상체를 진단하고 그의 카테고리의 위험 스펙트럼을 규정하는데 사용될 수 있다. 카테고리형 시나리오에서, 본 발명의 방법은 정상 및 위험에 있는 대상체 코호트 사이를 식별하는데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 질환으로부터 위험에 있는 것을, 또는 정상으로부터 질환을 식별하도록 사용될 수 있다. 이러한 다양한 사용은 개별 패널 또는 프로파일의 다양한 조합, 수학적 알고리즘 및/또는 컷-오프 지점을 필요로 할 수 있지만, 의도된 용도에 대한 상기 언급된 동일한 측정의 정확도를 조건으로 할 수 있다.

[0201] 위험에 있는 대상체를 확인하는 것은, 상기 대상체가 Cry-매개 질환 또는 장애로 전환되는 것을 지연, 감소 또는 예방하기 위한 다양한 치료적 개입 또는 치료 요법의 선택 및 개시를 가능하게 한다. 크립토크롬 단백질, 핵산, 다형성, 대사물 또는 다른 분석물의 유효량의 수준은 또한 치료 과정을 모니터링할 수 있게 한다. 이러한 방법에서, 생물학적 샘플은 Cry-매개 질환 또는 장애에 대한 치료 요법, 예를 들어 치유적 치료를 받는 대상체로부터 제공될 수 있다. 이러한 치료 요법은 외과적 개입, 및 Cry-매개 질환 또는 장애를 앓는 것으로 진단되거나 확인된 대상체에서 사용된 치료제, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물로의 치료를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 원하는 경우에, 생물학적 샘플은 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후의 다양한 시점에서 대상체로부터 취득된다. 예를 들어, 대상체의 크립토크롬 프로파일을 참조 크립토크롬 프로파일과 비교하여 질환 상태를 결정하는 것은 1회 초과로 반복될 수 있으며, 여기서 대상체의 프로파일은 방법이 반복될 때마다 채취한 개별 샘플로부터 취득될 수 있다. 샘플은 당업자에 의해 수행되는 바와 같이 규정된 시간 간격, 예컨대, 예를 들어 4시간, 8시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간 또는 임의의 적합한 시간 간격을 두고 대상체로부터 채취될 수 있다.

[0202] 대상체의 유전자 구조의 차이는 Cry-매개 질환 또는 장애의 증상 또는 위험 인자를 조절할 수 있는 다양한 약물을 대사하는 그의 상대적 능력에서 차이의 발생시킬 수 있다. Cry-매개 질환 또는 장애를 앓거나, 또는 Cry-매개 질환 또는 장애의 발생 위험에 있는 대상체는 연령, 민족성, 및 다른 파라미터에 있어서 달라질 수 있다. 따라서, 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 크립토크롬의 유효량을 단독으로 및 약물 대사에 대한 공지된 유전 인자와 함께 조합하여 둘 다 측정하는 것은, 선택된 대상체에서 실험되는 추정 치료 또는 방지가 대상체에서 Cry-매개 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 적합할 것이라는 예정된 수준의 예측가능성을 가능하게 한다.

[0203] 특정 대상체에 적절한 치료제 또는 약물을 확인하기 위해, 대상체로부터의 시험 샘플을 또한 치료제 또는 약물에 노출시킬 수 있고, 크립토크롬 단백질, 핵산, 다형성, 스플라이스 변이체, 대사물 또는 다른 분석물 중 하나 이상의 수준 또는 활성을 결정할 수 있다. 하나 이상의 크립토크롬 (예를 들어, Per1, Per2, GR, CLOCK-BMAL1 프로모터 등)에 직접 또는 간접적으로 결합하거나 영향을 받는 다른 유전자 또는 단백질이 또한 측정될 수 있다. 하나 이상의 크립토크롬의 수준은 Cry-매개 질환 또는 장애에 대한 대상체 관리, 예를 들어 치료, 또는 치료제 또는 약물에 대한 노출 전 및 후에 대상체로부터 유래된 샘플과 비교될 수 있거나, 또는 이러한 치료 또는 노출의 결과로서 위험 인자에서 개선을 나타낸 하나 이상의 대상체로부터 유래된 샘플과 비교될 수 있다.



- [0204] 핵산은 당업자에게 공지된 많은 방식으로, 예를 들어 추출 방법 (예를 들어, 용매 추출 포함), 친화도 정제 및 원심분리로 샘플로부터 수득될 수 있다. 선택적 침전은 또한 핵산을 정제할 수 있다. 겔 여과, 이온 교환, 선택적 흡착 또는 친화도 결합을 비롯한 크로마토그래피 방법이 또한 이용될 수 있다. 핵산은 예를 들어 RNA, DNA일 수 있거나, 또는 cDNA로 합성될 수 있다. 핵산은 당업계에 널리 공지된 마이크로어레이 기술, 예를 들어 아피메트릭스 어레이에 이어서 다차원 척도 기술을 사용하여 검출될 수 있다. 문헌 [R. Ekins, R. and Chu, F.W. (1999) Trends Biotechnol. 17: 217-218; D. D. Shoemaker, et al., (2001) Nature 409(6822): 922-927] 및 미국 특허 번호 5,750,015를 참조한다.
- [0205] 원하는 경우에, 샘플은 하나 이상의 크립토크롬의 검출감도를 증진시키기 위해, 예를 들어 사전-분획화에 의해 제조될 수 있다. 사전-분획화의 방법은 예를 들어 시바크론(Cibacron) 청색 아가로스 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 헤파린 크로마토그래피, 렉틴 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 단일 가닥 DNA 친화성 크로마토그래피, 순차적 추출, 겔 전기영동 및 액체 크로마토그래피를 포함한다. 분석물은 또한 검출 전에 변형될 수 있다. 샘플은, 많은 양으로 존재하거나 샘플 내의 관심 대상 분자의 검출을 방해할 수 있는 단백질을 제거함으로써 사전-분획화될 수 있다. 예를 들어, 혈청 샘플에서, 혈청 알부민은 많은 양으로 존재하고, 하나 이상의 크립토크롬의 분석을 모호하게 할 수 있다. 따라서, 혈청 샘플은, 예를 들어 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 흡착제를 포함하는 기질을 사용하여 혈청 알부민을 제거함으로써 사전-분획화될 수 있고, 친화도 칼럼 또는 항-혈청 알부민 항체가 사용될 수 있다.
- [0206] 다른 실시양태에서, 샘플 내의 관심 대상 분자는 고해상도 전기영동, 예를 들어 1차원 또는 2차원 겔 전기영동에 의해 분리될 수 있다. 분획은 기체 상 이온 분광측정법에 의해 단리 및 추가 분석될 수 있다. 바람직하게는, 2차원 겔 전기영동은 하나 이상의 크립토크롬을 포함하는 스팟의 2차원 어레이를 생성하기 위해 사용된다. 예를 들어, 문헌 [Jungblut and Thiede, (1997) Mass Spectr. Rev. 16: 145-162]을 참조한다. 2차원 겔 전기영동은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Deutscher ed., Methods in Enzymology vol. 182]을 참조한다. 전형적으로, 샘플은 예를 들어 등전 포커싱에 의해 분리될 수 있으며, 그 동안에 샘플 내의 하나 이상의 크립토크롬은 그의 순 전하가 0 (즉, 등전점)인 스팟에 도달할 때까지 pH 구배로 분리된다. 이러한 제1 분리 단계는 1차원 어레이를 생성한다. 1차원 어레이의 분자는 일반적으로 제1 분리 단계에 사용된 것과 구별되는 기술을 사용하여 추가로 분리된다. 예를 들어, 제2 차원에서, 등전 포커싱에 의해 분리된 관심 대상 분자는 소듐 도데실 황산염의 존재 하에 폴리아크릴아미드 겔, 예컨대 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (SDS-PAGE)을 사용하여 추가로 분리된다. SDS-PAGE 겔은 분자 질량을 기반으로 하는 추가의 분리를 가능하게 한다. 전형적으로, 2차원 겔 전기영동은 복합 혼합물 내에서 1000-200,000 Da의 분자 질량 범위에서 화학적으로 상이한 관심 대상 분자를 분리할 수 있다.
- [0207] 2차원 어레이에서의 관심 대상 분자는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 검출될 수 있다. 예를 들어, 겔에서의 관심 대상 분자는 표지되거나 또는 염색될 수 있다 (예를 들어, 쿠마시 블루 또는 은 염색). 겔 전기영동이 본 발명의 하나 이상의 크립토크롬의 분자량에 상응하는 스팟을 생성하는 경우에, 스팟을 절제하여, 예를 들어 기체 상 이온 분광측정법, 질량 분광측정법 또는 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 추가 분석할 수 있다. 대안적으로, 관심 대상 분자를 함유하는 겔은 전기장을 적용함으로써 불활성 막으로 전달할 수 있다. 이어서, 관심 대상 분자의 분자량에 대략 상응하는 막 상의 스팟은 예를 들어 기체 상 이온 분광측정법, 질량 분광측정법 또는 HPLC에 의해 분석될 수 있다.
- [0208] 임의로, 관심 대상 분자는 그의 해상도를 개선하고 그의 정체를 결정하기 위해 분석 전에 변형될 수 있다. 예를 들어, 샘플은 분석 전에 단백질분해적 소화에 적용될 수 있다. 임의의 프로테아제가 사용될 수 있다. 불연속 수의 단편으로 단백질을 절단할 수 있는 프로테아제, 예컨대 트립신이 특히 유용하다. 소화로부터 생성된 단편은 관심 대상 분자에 대한 지문과 같은 기능을 할 수 있으며, 그로 인해 그의 간접적 검출을 가능하게 한다. 이는 바람직한 분자 즉, 당해 크립토크롬과 혼동될 수 있는 유사한 분자 질량을 갖는 관심 대상 분자가 존재하는 경우에 특히 유용하다. 또한, 소분자일수록 질량 분광측정법에 의해 보다 용이하게 분해되기 때문에 단백질분해 단편화는 고분자량 분자에 유용하다. 또 다른 예에서, 분자는 검출 해상도를 개선하기 위해 변형될 수 있다. 예를 들어, 뉴라미니다제는 음이온성 흡착제 (예를 들어, 양이온성 교환 어레이)에 대한 결합을 개선하고 검출 해상도를 개선하기 위해 당단백질로부터 말단 시알산 잔기를 제거하는데 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 또 다른 분자 개체에 특이적으로 결합하는 특정한 분자량의 태그를 부착시킴으로써 분자를 변형시켜, 이를 추가로 구별할 수 있다. 임의로, 이러한 변형된 관심 대상 분자를 검출한 후에, 변형된 버전의 물리적 및 화학적 특성을 단백질 데이터베이스 (예를 들어, 스위스프로트(SwissProt)) 내에서 매칭함으로써 분자의 정체를 추가로 결정할 수 있다.



- [0209] 기질, 예를 들어 바이오칩 또는 항체 상에 포획되면, 임의의 적합한 방법, 예컨대 본원에 기재된 것들 뿐만 아니라 당업계에 공지된 다른 방법을 사용하여 샘플 내의 하나 이상의 크립토크롬을 측정할 수 있다. 이러한 분자의 수준 또는 양의 실제 측정은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 이들 방법은 비제한적으로 질량 분광측정법 (예를 들어, 레이저 탈착/이온화 질량 분광측정법), 형광 (예를 들어 샌드위치 면역검정), 표면 플라스몬 공명, 타원편광측정법 및 원자력 현미경검사를 포함한다. 방법은, 하나 이상의 마이크로어레이, PCR 방법, 질량 분광측정법 (예를 들어 및 비제한적으로, ESI-MS, ESI-MS/MS, ESI-MS/(MS)<sub>n</sub>, 매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화 비행시간 질량 분광측정법 (MALDI-TOF-MS), 표면-증강 레이저 탈착/이온화 비행시간 질량 분광측정법 (SELDI-TOF-MS), 규소 상 탈착/이온화 (DIOS), 이차 이온 질량 분광측정법 (SIMS), 사중극자 비행시간 (Q-TOF), 대기압 화학적 이온화 질량 분광측정법 (APCI-MS), APCI-MS/MS, APCI-(MS)<sub>n</sub>, 대기압 광이온화 질량 분광측정법 (APPI-MS), APPI-MS/MS, 및 APPI-(MS)<sub>n</sub>, 사중극자 질량 분광측정법, 푸리에 변환 질량 분광측정법 (FTMS), 및 이온 트랩 질량 분광측정법 포함), 핵산 칩, 노던 블롯 혼성화, TMA, SDA, NASBA, PCR, 실시간 PCR, 역전사효소 PCR, 실시간 역전사효소 PCR, 계내 PCR, 질량 분광측정법과 결합된 크로마토그래피 분리, 고정화 항체를 사용한 단백질 포획, 또는 종래 면역검정을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,723,591; 5,801,155 및 6,084,102 및 문헌 [Higuchi, 1992 and 1993]을 참조한다. PCR 검정은 예를 들어 멀티-웰 플레이트 포맷 또는 칩, 예컨대 바이오트로브 오픈 어레이 칩(BioTrove OPEN ARRAY Chip) (바이오트로브, 매사추세츠주 워번)에서 수행될 수 있다.
- [0210] 예를 들어, 크립토크롬에 상응하는 서열 데이터베이스 엔트리 내의 서열을 사용하여, 예를 들어 노던 블롯 혼성화 분석, 또는 특정 핵산 서열을 특이적으로 및 바람직하게는 정량적으로 증폭시키는 방법으로 RNA 서열을 검출하기 위한 프로브를 구축할 수 있다. 또 다른 예로서, 서열은, 크립토크롬 서열에 특이적으로 또는 선택적으로 혼성화되고 예를 들어 증폭-기반 검출 방법, 예컨대 역전사 기반 폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR), 예를 들어 정량적 실시간 RT-PCR로 이러한 서열을 증폭시키는데 사용되는 프라이머를 구축하는데 사용될 수 있다. 유전자 발현에서의 변경이 유전자 증폭, 결실, 다형성 및 돌연변이와 연관되는 경우에, 시험 및 참조 집단에서의 서열 비교는 대상체 및 참조 세포 집단에서 검사된 DNA 서열의 상대적 양을 비교함으로써 이루어질 수 있다. 본원에 사용된 용어 "특이적으로 (또는 선택적으로) 혼성화된다"는 핵산과 관련된 경우에 핵산의 이중 집단에서 핵산의 존재를 결정하는 결합 반응을 지칭한다. 따라서, 지정된 검정 조건 하에, 명시된 핵산 프로브 (억제 핵산 포함)는 배경의 적어도 2배로 특정한 관심 대상 핵산에 결합 또는 혼성화될 수 있고, 실질적으로 샘플 내에 존재하는 다른 핵산에 대해서는 유의한 양으로 결합 또는 혼성화되지 않는다.
- [0211] 크립토크롬의 수준은 또한 면역검정에 의해 결정될 수 있다. 본원에 상세히 논의된 바와 같이, 항체는 모노클로날, 폴리클로날, 키메라, 또는 상기 것들의 단편일 수 있고, 반응 생성물을 검출하는 단계는 임의의 적합한 면역검정으로 수행될 수 있다. 항체에 "특이적으로 (또는 선택적으로) 결합하는" 또는 단백질 또는 펩티드와 관련된 경우에 "와 특이적으로 (또는 선택적으로) 면역반응성인"이라는 어구는 단백질 및 다른 생물물질의 이중 집단에서 단백질의 존재를 결정하는 결합 반응을 지칭한다. 따라서, 지정된 면역검정 조건 하에, 특정 항체는 배경의 적어도 2배로 특정한 단백질에 결합되고, 실질적으로 샘플 내에 존재하는 다른 단백질에 대해서는 유의한 양으로 결합되지 않는다. 상기 조건 하에서의 항체에 대한 특이적 결합은 특정한 단백질에 대한 그의 특이성에 대해 선택되는 항체를 필요로 할 수 있다. 예를 들어, 특정 종, 예컨대 래트, 마우스, 또는 인간으로부터의 크립토크롬에 대해 생성된 폴리클로날 항체가 상기 크립토크롬과는 특이적으로 면역반응성이지만 크립토크롬의 다형성 변이체 및 대립유전자를 제외한 다른 단백질과는 그렇지 않은 폴리클로날 항체만을 얻기 위해 선택될 수 있다. 이러한 선택은 다른 종으로부터의 크립토크롬과 교차-반응하는 항체를 제외함으로써 달성할 수 있다.
- [0212] 본 발명에 따라 수행된 면역검정은 동종 검정 또는 이종 검정일 수 있다. 동종 검정에서 면역학적 반응에는 통상적으로 특정 항체 (예를 들어, 항-크립토크롬 단백질 항체), 표지된 분석물 및 관심 대상 샘플이 관여한다. 표지로부터 발생하는 신호는 표지된 분석물에 대한 항체의 결합 시에 직접 또는 간접적으로 변형된다. 면역학적 반응 및 그 정도의 검출은 둘 다 균질 용액 중에서 수행될 수 있다. 사용될 수 있는 면역화학 표지는 자유 라디칼, 방사성동위원소, 형광 염료, 효소, 박테리오파지 또는 조효소를 포함한다.
- [0213] 이중 검정 접근법에서, 시약은 통상적으로 검출가능한 신호를 생성하기 위한 샘플, 항체 및 수단이다. 상기 기재된 바와 같은 샘플이 사용될 수 있다. 항체는 비드 (예컨대, 단백질 A 및 단백질 G 아가로스 비드), 플레이트 또는 슬라이드와 같은 지지체 상에 고정화되고, 액체 상 중에서 항원을 함유하는 것으로 의심되는 시편과 접촉될 수 있다. 이어서, 지지체가 액체 상으로부터 분리되고, 이러한 신호를 생성시키기 위한 수단을 사용하여 지지체 상 또는 액체 상 중 어느 하나가 검출가능한 신호에 대해 검사된다. 상기 신호는 샘플 내의 분석물의 존재와 관련된다. 검출가능한 신호를 생성하는 수단은 검출가능한 표지의 사용을 포함한다. 예시적인 검출가

능한 표지는 자기 비드 (예를 들어, 디나비즈(DYNABEADS)<sup>TM</sup>), 형광 염료, 효소 (예를 들어, 양고추냉이 퍼옥시드, 알칼리성 포스파타제, 및 ELISA에 통상적으로 사용되는 다른 것들), 방사성표지 (예를 들어, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I) 및 형광 표지 (예를 들어, 플루오레세인, 알렉사(Alexa), 녹색 형광 단백질, 로다민) 및 비색 표지, 예컨대 공지된 기술에 따른 콜로이드성 금 또는 유색 유리 또는 플라스틱 비드를 포함한다.

[0214] 대안적으로, 샘플 내의 관심 대상 분자는, 예를 들어 제2 표지된 항체를 사용하여 결합된 크립토크롬-특이적 항체를 검출하는 간접 검정을 사용하여, 및/또는 예를 들어 크립토크롬의 독특한 에피토프에 결합하는 모노클로날 항체를 혼합물과 동시에 인큐베이션하는 경쟁 또는 억제 검정으로 검출할 수 있다. 예를 들어, 검출될 항원이 제2 결합 부위를 함유하는 경우에, 그 부위에 결합하는 항체가 검출가능한 기에 접합되고, 분리 단계 전에 액체 상 반응 용액에 첨가될 수 있다. 고체 지지체 상의 검출가능한 표지의 존재는 시험 샘플 내의 항원의 존재를 나타낸다. 항체-항원 복합체의 양 또는 존재를 측정하는 방법은 예를 들어 형광의 검출, 발광, 화학발광, 흡광도, 반사도, 투과도, 복굴절 또는 굴절률 (예를 들어, 표면 플라즈몬 공명, 타원편광측정법, 공명 거울 방법, 격자 커플러 도파관 방법 또는 간섭측정법)을 포함한다. 광학 방법은 현미경검사 (공초점 및 비-공초점 둘 다), 영상화 방법 및 비-영상화 방법을 포함한다. 전기화학적 방법은 전압전류법 및 전류측정법을 포함한다. 고주파 방법은 다극성 공명 분광분석법을 포함한다. 적합한 면역검정의 예는 이뮤노블롯팅 (예를 들어, 웨스턴 블롯팅, 슬롯 블롯 검정), 면역침전, 면역형광 방법, 화학발광 방법, 전기화학발광 (ECL) 또는 효소-연결된 면역검정, 예를 들어 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA) 및 방사성면역검정 (RIA)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로 문헌 [E. Maggio, Enzyme-Immunoassay, (1980) (CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.)]을 참조하며; 또한 미국 특허 번호 4,727,022; 4,659,678; 4,376,110; 4,275,149; 4,233,402; 및 4,230,767을 참조한다. 이들 방법은 또한 예를 들어 문헌 [Methods in Cell Biology: Antibodies in Cell Biology, volume 37 (Asai, ed. 1993); Basic and Clinical Immunology (Stites & Terr, eds., 7th ed. 1991); 및 Harlow & Lane (상기 문헌)]에 기재되어 있다. 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다.

[0215] 면역검정은 샘플 내의 하나 이상의 크립토크롬의 존재 또는 부재 뿐만 아니라 샘플 내의 양을 결정하는데 사용될 수 있다. 항체-마커 복합체의 양은 표준과 비교하여 결정할 수 있다. 표준은 예를 들어 샘플 내에 존재하는 것으로 공지된 공지의 화합물 또는 또 다른 단백질일 수 있다. 상기 주지된 바와 같이, 측정의 단위가 대조군과 비교될 수 있는 한, 하나 이상의 크립토크롬의 시험 양은 절대 단위로 측정될 필요가 없다.

[0216] 단백질은 검출가능하게 상이한 질량을 특징으로 하는 다수의 상이한 형태로 샘플 내에 존재할 수 있다. 이들 형태는 번역전 및 번역후 변형 중 어느 하나 또는 둘 다로부터 생성될 수 있다. 번역전 변형된 형태는 대립유전자 변이체, 스플라이스 변이체, 및 RNA 편집 형태를 포함한다. 번역후 변형된 형태는 단백질분해적 절단 (예를 들어, 모 단백질의 단편), 글리코실화, 인산화, 지질화, 산화, 메틸화, 시스티닐화, 술폰화 및 아세틸화로부터 생성된 형태를 포함한다. 항체는 또한 단백질, 폴리펩티드, 돌연변이 및 다형성의 번역후 변형, 예컨대 티로신 인산화, 트레오닌 인산화, 세린 인산화, 글리코실화 (예를 들어, O-GlcNAc)를 검출하는데 유용할 수 있다. 이러한 항체는 관심 대상 단백질 또는 단백질들에서 인산화 아미노산을 특이적으로 검출하며, 본원에 기재된 이뮤노블롯팅, 면역형광 및 ELISA 검정에 사용될 수 있다. 이들 항체는 당업자에 널리 공지되어 있고, 상업적으로 입수가능하다. 번역후 변형은 또한 준안정성 이온을 사용하여 리플렉터 매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화-비행시간 질량 분광측정법 (MALDI-TOF)으로 결정될 수 있다 (문헌 [Wirth, U. et al. (2002) Proteomics 2(10): 1445-51]). 특정 단백질을 포함하는 단백질 및 그의 모든 변형된 형태의 집합은 본원에서 "단백질 클러스터"로 지칭된다. 특정 단백질 그 자체를 제외한 특정 단백질의 모든 변형된 형태의 집합은 본원에서 "변형된 단백질 클러스터"로서 지칭된다. 임의의 크립토크롬의 변형된 형태가 또한 본원에 개시된 방법에서 그 자체로 사용될 수 있다. 특정 경우에, 변형된 형태가 본원에 제시된 특정 형태에 비해 진단에서 보다 우수한 식별 능력을 나타낼 수 있다. 변형된 형태는 당업계에 공지된 임의의 방법론에 의해 초기에 검출될 수 있다.

[0217] 대안적으로, 크립토크롬 단백질 및 핵산 대사물을 측정할 수 있다. 용어 "대사물"은 대사 프로세스의 임의의 화학적 또는 생화학적 생성물, 예컨대 생물학적 분자의 프로세싱, 절단 또는 소비에 의해 생성된 임의의 화합물 (예를 들어, 단백질, 핵산, 탄수화물, 또는 지질)을 포함한다. 대사물은 당업자에게 공지된 다양한 방법, 예를 들어 굴절률 분광분석법 (RI), 울트라-바이올렛 분광분석법 (UV), 형광 분석, 방사화학 분석, 근적외선 분광분석법 (근-IR), 핵 자기 공명 분광분석법 (NMR), 광 산란 분석 (LS), 질량 분광측정법, 열분해 질량 분광측정법, 비타측정법, 분산 라만 분광분석법, 질량 분광측정법과 조합된 기체 크로마토그래피, 질량 분광측정법과 조합될 수 있는 액체 크로마토그래피 (고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 포함), 질량 분광측정법과 조합된 매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화-비행시간 (MALDI-TOF), 질량 분광측정법과 조합된 이온 스프레이 분광분석법, 모세관 전기영동, 이온 이동성 분광측정법, 표면-증강 레이저 탈착/이온화 (SELDI), 광학 방법, 전기화학적 방법, 원자

력 현미경검사, 고주파 방법, 표면 플라즈몬 공명, 타원편광측정법, NMR 및 IR 검출로 검출될 수 있다. (국제출원 공개 번호 WO 04/056456 및 WO 04/088309를 참조하며, 이들 각각은 이로써 그 전문이 참조로 포함됨). 이와 관련하여, 다른 분석물은 상기-언급된 검출 방법 또는 당업자에게 공지된 다른 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 형광 염료, 예컨대 특히 플루오(Fluo) 시리즈, Fura-2A, Rhod-2를 사용하여 샘플에서 순환 칼슘 이온 (Ca<sup>2+</sup>)을 검출할 수 있다. 다른 대사물이 이러한 대사물을 검출하기 위해 특이적으로 설계되거나 주 문제작된 시약을 사용하여 유사하게 검출될 수 있다.

[0218] Cry-매개 질환 또는 장애에는 하나 이상의 크립토크롬의 활성 또는 표적에 결합하는 하나 이상의 크립토크롬의 능력에서의 변화가 관련될 수 있다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 크립토크롬 단백질은 주기 단백질 Per 1 및/또는 Per2에 이중이량체로서 결합하는 것으로 여겨지며, 이는 이어서 CLOCK-BMAL1 유전자의 프로모터 영역에 결합하여 다수의 대사 프로세스와 충돌할 수 있는 피드백 루프에서의 전사 억제를 용이하게 한다. 따라서, 본 발명의 방법에 따라 하나 이상의 크립토크롬의 유효량을 측정하는 것은 Per1 및/또는 Per2, 글루코코르티코이드 수용체 (GR), 또는 당업자에게 공지된 Cry의 임의의 다른 결합 표적에 결합하는 Cry 단백질의 능력에서의 증가 또는 감소를 평가하는 것을 포함할 수 있다. 단백질-단백질 상호작용의 측정은 당업계에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 공동-면역침전, 효소 2중-하이브리드 검정, 표면 플라즈몬 공명, 이분자 형광 상보법, 탠덤 친화도 정제, 파지 디스플레이, 형광 편광/이방성, 이중 편광 간섭측정법, 형광 상관관계 분광분석법, 형광 공명 에너지 전달 등에 의해 용이해질 수 있다.

[0219] 하나 이상의 크립토크롬의 활성은 또한 DNA 서열 즉, CLOCK-BMAL1 유전자, 또는 하나 이상의 크립토크롬에 의해 인식된 결합 부위를 함유하는 다른 유전자의 프로모터 영역에 결합하는 능력에서의 증가 또는 감소에 의해 측정될 수 있다. "프로모터", "프로모터 서열" 또는 "프로모터 영역"은, 세포 내의 RNA 폴리머라제에 결합하고 하류 (3' 방향) 코딩 서열의 전사를 개시하여 그의 발현을 제어할 수 있는 DNA 서열을 지칭한다. 본 발명을 규정하는 목적을 위해, 프로모터 서열은 전사 개시 부위 근처의 그의 3' 말단에서 결합되며, 상류 (5' 방향) 연장되어, 전사를 개시하는데 필요한 최소한의 수의 염기 또는 요소를 배경을 초과하는 검출가능한 수준으로 포함한다. 프로모터 서열 내에는 전사 개시 부위 (예를 들어, 뉴클레아제 S1로 맵핑시켜 편리하게 규정됨), 뿐만 아니라 RNA 폴리머라제의 결합을 일으키는 단백질 결합 도메인 (컨센서스 서열)이 존재할 것이다. 프로모터는 그 전체가 천연의 유전자로부터 유래될 수 있거나, 또는 자연에서 발견되는 상이한 프로모터로부터 유래된 상이한 요소로 구성될 수 있거나, 또는 심지어 합성 DNA 절편을 포함할 수 있다. 대부분의 경우에, 조절 서열의 정확한 경계가 완전하게 규정되지 않았으며, 상이한 길이의 DNA 단편들이 동일한 프로모터 활성을 가질 수 있다.

[0220] CLOCK-BMAL1 프로모터 (또는 Cry에 대한 결합 또는 인식 부위를 함유하는 임의의 다른 프로모터 영역)는 리포터 유전자에 "작동가능하게 연결될" 수 있다. 용어 "작동가능하게 연결된"은 하나의 기능이 다른 하나에 의해 영향을 받도록 하는, 단일 핵산 단편 상의 핵산 서열들의 회합을 지칭한다. 예를 들어, 프로모터는 코딩 서열의 발현에 영향을 미칠 수 있는 경우에 그 코딩 서열과 작동가능하게 연결된 것이다 (즉, 그 코딩 서열은 프로모터의 전사 제어 하에 있음). 코딩 서열은 조절 서열에 센스 또는 안티센스 배향으로 작동가능하게 연결될 수 있다. 용어 "리포터 유전자"는 리포터 유전자의 효과를 기반으로 확인될 수 있는 식별 인자를 코딩하는 핵산을 의미하며, 여기서 효과는 관심 대상 핵산의 유전을 추적하고/거나 관심 대상 핵산을 유전한 세포 또는 유기체를 확인하고/거나 유전자 발현 유도 또는 전사를 측정하기 위해 사용된다. 당업계에 공지되고 사용되는 리포터 유전자의 예는 루시페라제 (Luc), 녹색 형광 단백질 (GFP), 알칼리성 포스파타제 (ALP), 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제 (CAT),  $\beta$ -갈락토시다제 (LacZ),  $\beta$ -글루쿠로니다제 (Gus) 등을 포함한다. 선택 마커 유전자는 또한 리포터 유전자로 간주될 수 있다. 프로모터-리포터 유전자 구축물은 세포 내로 전달되거나 형질감염된 플라스미드 또는 발현 벡터에 함유될 수 있다. 리포터 유전자의 발현은 유전자 산물의 활성, 예를 들어 상기 예시된 리포터 유전자를 사용하는 경우에 효소 활성을 결정함으로써 검출될 수 있다.

[0221] 용어 "플라스미드"는 종종 세포의 중심 대사의 부분이 아닌 유전자를 운반시키고, 통상적으로 원형 이중-가닥 DNA 분자의 형태인 염색체 외 요소를 지칭한다. 상기 요소는 다수의 뉴클레오타이드 서열이, 선택된 유전자 산물에 대한 프로모터 단편 및 DNA 서열을 적절한 3' 비번역된 서열과 함께 세포 내로 도입할 수 있는 고유한 구조 내로 연결되거나 재조합된, 임의의 공급원으로부터 유래된 선형, 원형 또는 초나선형의 단일- 또는 이중-가닥 DNA 또는 RNA의 자율 복제 서열, 계능 통합 서열, 파지 또는 뉴클레오타이드 서열일 수 있다. 용어 "발현 벡터"는 숙주 내로의 형질전환 후에 삽입된 핵산 서열의 발현을 가능하게 하도록 설계된 벡터, 플라스미드 또는 비히클을 의미한다. 벡터는 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 형질감염, 전기천공, 미세주사, 형질도입, 세포 융합, DEAE 텍스트란, 인산칼슘 침전, 리포펙션 (리포솜 융합), 유전자 건의 사용 또는 DNA 벡터 수송체에 의해



목적 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 임의의 세포, 예컨대 원핵 세포 또는 진핵 세포가 리포터 검정을 수행하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 세포는 박테리아 세포, 진균 세포, 효모 세포, 선충류 세포, 곤충 세포, 어류 세포, 식물 세포, 조류 세포, 동물 세포 및 포유동물 세포일 수 있다. 세포는 일차 세포일 수 있거나, 또는 세포주로서 계속적으로 계대배양될 수 있다. 예시적인 세포 및 세포주는 당업자에게 공지된다.

[0222] DNA 서열에 결합하는 하나 이상의 크립토크롬의 활성 또는 능력을 측정하는 다른 방법은 염색질 면역침전 검정, 전기영동 이동성 변화 검정, DNA 풀-다운 검정, 마이크로플레이트 포획 및 검출 등을 포함한다.

[0223] 이어서, 크립토크롬 단백질, 핵산, 다형성, 대사물 또는 다른 분석물의 유효량의 수준, 또는 크립토크롬 단백질, 또는 크립토크롬 단백질에 직접 또는 간접적으로 결합하는 표적의 활성이 결정될 수 있고, 참조 값, 예를 들어 질환 상태가 공지된 대조군 대상체 또는 집단, 또는 지수 값 또는 기준선 값과 비교될 수 있다. 참조 샘플 또는 지수 값 또는 기준선 값은 치료에 노출된 하나 이상의 대상체로부터 얻거나 유도될 수 있거나, Cry-매개 질환 또는 장애의 발생 위험이 낮은 하나 이상의 대상체로부터 얻거나 유도될 수 있거나, 또는 치료에 대한 노출의 결과로서 질환 위험 인자에서 개선을 나타낸 대상체로부터 얻거나 유도될 수 있다. 대안적으로, 참조 샘플 또는 지수 값 또는 기준선 값은 치료에 노출되지 않은 하나 이상의 대상체로부터 얻거나 유도될 수 있다. 예를 들어, 샘플은 치료의 진행을 모니터링하기 위해, Cry-매개 질환 또는 장애에 대한 초기 치료 및 상기 질환 또는 장애에 대한 후속 치료를 받은 대상체로부터 수집될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 샘플을 제1 기간에, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 사용하여 치료하기 전에 대상체로부터 채취하고, 이어서 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 크립토크롬 (또는 크립토크롬 표적)을 측정 또는 검출할 수 있다. 그 후에, 제2 샘플을 제2 기간에, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 사용하여 치료한 후에 대상체로부터 채취하고, 하나 이상의 크립토크롬 또는 크립토크롬 표적을 측정할 수 있다. 임의의 수의 샘플은 그의 유효성을 평가하기 위해 치료 과정 전반에 걸쳐 임의의 시간 간격을 두고 채취될 수 있다.

[0224] 참조 값은 또한 본원에 개시된 것들과 같은 집단 연구로부터의 위험 예측 알고리즘 또는 컴퓨터 지수로부터 유도된 값을 포함할 수 있다. 이러한 문맥에서 유사한 용어는, 예를 들어 Cry-매개 질환 또는 장애를 검출할 수 없는 대상체와 같은 정상 대상체 또는 비-질환 대상체에서의 정상 대상체의 필적하는 샘플 내에 존재하는 크립토크롬의 평균 또는 중앙 양일 수 있는 "대조군"이다. 대조군 양은 시험 양을 측정하는 것과 동일하거나 실질적으로 유사한 실험 조건 하에 측정된다. 상관관계는 시험 샘플 내의 크립토크롬의 존재 또는 부재 및 대조군 내의 동일한 분자의 검출 빈도를 고려할 수 있다. 상관관계는 질환 상태의 결정을 용이하게 하기 위해 이러한 인자를 둘 다 고려할 수 있다.

[0225] Cry-매개 질환 또는 장애를 앓지 않고 Cry-매개 질환 또는 장애가 발생할 것으로 예상되지 않는 대상체의 참조 프로파일은 또한 본원에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 하나 이상의 크립토크롬의 측정이 또한 Cry-매개 질환 또는 장애를 앓는 대상체로부터 얻은 "대상체 프로파일"을 생성하는데 사용될 수 있다. 대상체 프로파일은, Cry-매개 질환 또는 장애의 발생 위험에 있는 대상체를 진단 또는 확인하고, 질환의 진행 뿐만 아니라 질환의 진행 속도를 모니터링하고, 치료 양식 또는 대상체 관리의 유효성을 모니터링하기 위해 참조 프로파일과 비교될 수 있다.

[0226] 본 발명의 참조 및 대상체 프로파일은 기기-판독가능한 매체, 예컨대 비제한적으로 아날로그 또는 디지털 테이프, 예컨대 특히 VCR, CD-ROM, DVD-ROM, USB 플래쉬 매체에 의해 판독가능한 것들에 담길 수 있다. 이러한 기기-판독가능한 매체에는 또한 추가의 시험 결과, 예컨대 비제한적으로 임상적 파라미터의 측정치 및 종래 실험 위험 인자가 담길 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 기기-판독가능한 매체는 또한 대상체 정보, 예컨대 의학 적 병력 및 임의의 관련 가족력을 포함할 수 있다. 기기-판독가능한 매체에는 또한 다른 위험 알고리즘 및 컴퓨터 지수, 예컨대 본원에 기재된 것들과 관련된 정보가 담길 수 있다.

[0227] 본원에 개시된 임의의 방법에서, 샘플로부터의 데이터는 검출 수단으로부터 진단 알고리즘이 담겨있는 컴퓨터 내로 직접적으로 공급될 수 있다. 대안적으로, 획득된 데이터는 진단 알고리즘이 담긴 별도의 컴퓨터 내로 수동으로 또는 자동화된 수단을 통해 공급될 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시양태는 크립토크롬의 검출을 Cry-매개 질환 또는 장애의 진단 가능성과 상호관련시키는 것과 관련된 방법을 포함한다. 상관관계는 대조군 양 (크립토크롬의 상향 또는 하향 조절) (예를 들어, Cry-매개 질환 또는 장애를 검출할 수 없는 정상 대상체에서의 것)과 비교된, 샘플 내의 하나 이상의 크립토크롬의 양을 고려할 수 있다. 상관관계는 시험 샘플 내의 크립토크롬의 존재 또는 부재, 및 대조군 내의 동일한 분자의 검출 빈도를 고려할 수 있다. 상관관계는 대상체가 Cry-매개 질환 또는 장애를 앓거나 앓지 않는지의 여부의 결정을 용이하게 하기 위해 이러한 인자를 둘 다 고려

할 수 있다.

[0228] 데이터 분석은 검출된 마커의 신호 강도 (예를 들어, 피크의 높이)를 결정하는 단계 및 "극단치" (예정된 통계적 분포로부터 벗어나는 데이터)를 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 관측된 피크는 일부 참조에 대한 각각의 피크의 높이를 계산하는 과정에 의해 정규화될 수 있다. 예를 들어, 참조는 기기 및 규모가 0으로 설정된 화학 물질 (예를 들어, 에너지 흡수 분자)에 의해 생성된 배경 잡음일 수 있다. 각각의 관심 대상 분자에 대해 검출된 신호 강도는 바람직한 규모 (예를 들어, 100) 내에서의 상대 강도의 형태로 디스플레이될 수 있다. 대안적으로, 표준 (예를 들어, 혈청 단백질)이, 표준으로부터의 피크가 각각의 검출된 관심 대상 분자에 대해 관찰된 신호의 상대 강도를 계산하기 위한 참조로서 사용될 수 있도록 하는 샘플로 인정될 수 있다.

[0229] 생성된 데이터는 디스플레이를 위한 다양한 포맷으로 변형되거나 전환될 수 있다. "스펙트럼 뷰 또는 보유물 지도"로 지칭되는 한 포맷에서, 표준 스펙트럼 뷰가 디스플레이될 수 있으며, 여기서 뷰는 각각의 특정한 분자량에서 검출기에 도달하는 분자의 양을 도시한다. "피크 지도"로 지칭되는 또 다른 포맷에서, 피크 높이 및 질량 정보만이 스펙트럼 뷰로부터 유지되어, 클리너 이미지를 생성하고, 거의 동일한 분자량을 갖는 관심 대상 분자를 보다 용이하게 확인할 수 있게 한다. "겔 뷰"로 지칭되는 또 다른 포맷에서, 피크 뷰로부터의 각각의 질량은 각각의 피크의 높이를 기반으로 그레이스케일 이미지로 전환되어 전기영동 겔 상의 밴드와 유사한 외양을 생성할 수 있다. "3-D 오버레이"로 지칭되는 또 다른 포맷에서, 몇몇 스펙트럼이 상대적 피크 높이에서의 미묘한 변화를 연구하기 위해 오버레이될 수 있다. "차이 지도 뷰"로서 지칭되는 또 다른 포맷에서, 2개 이상의 스펙트럼을 비교하여 샘플 사이에서 상향- 또는 하향-조정되는 고유한 관심 대상 분자를 편리하게 강조할 수 있다. 임의의 2개의 샘플로부터의 프로파일 (스펙트럼)은 시각적으로 비교될 수 있다. 또 다른 포맷에서, 스팟파이어 스캐터 플롯(Spotfire Scatter Plot)이 사용될 수 있으며, 여기서 검출된 관심 대상 분자는 플롯의 도트로서 플롯팅되며, 여기서 플롯의 한 축은 검출된 크립토크롬의 겔보기 분자량을 나타내고 또 다른 축은 검출된 크립토크롬의 신호 강도를 나타낸다. 각각의 샘플에 대해, 검출된 관심 대상 분자, 및 샘플 내에 존재하는 분자의 양은 컴퓨터 관독가능한 매체에 저장될 수 있다. 이어서, 이러한 데이터는 대조군 또는 참조 프로파일 또는 참조 값 (예를 들어, 대조군, 예를 들어 Cry-매개 질환 또는 장애를 검출할 수 없는 대상체에서 검출된 분자의 프로파일 또는 양)과 비교될 수 있다.

[0230] 본원에 개시된 방법에서 생성된 데이터는 분류 모델을 사용하는 패턴 인식 프로세스를 사용하여 분류될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이어서, 샘플, 예컨대 "공지된 샘플"을 사용하여 생성된 데이터가 분류 모델을 "훈련"하는데 사용될 수 있다. "공지된 샘플"은 사전-분류된 (예를 들어, 질환 또는 비-질환) 샘플이다. 이어서, 공지된 샘플을 사용하여 생성된 데이터가 분류 모델을 "훈련"하는데 사용될 수 있다. "공지된 샘플"은 사전-분류된 샘플이다. 데이터는 분류 모델을 형성하는데 사용될 수 있으며, "훈련 데이터 세트"로 지칭될 수 있다. 훈련되면, 분류 모델은 미지의 샘플을 사용하여 생성된 데이터에서 패턴을 인식할 수 있다. 이어서, 분류 모델은 미지의 샘플을 클래스로 분류하는데 사용될 수 있다. 이는, 예를 들어 특정한 생물학적 샘플이 특정 생물학적 상태와 연관되는지의 여부 (예를 들어, 질환 대 비-질환)를 예측하는데 유용할 수 있다. 분류 모델을 형성하는데 사용된 훈련 데이터 세트는 미가공 데이터 또는 예비-가공된 데이터를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 미가공 데이터는 비행시간 스펙트럼 또는 질량 스펙트럼으로부터 직접적으로 획득될 수 있고, 이어서 임의의 적합한 방법으로 임의로 "예비-가공"될 수 있다. 이와 같은 예비-가공 단계는 분류 모델을 훈련하는데 사용되는 데이터의 양을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0231] 분류 모델은 데이터에 존재하는 객관적 파라미터를 기반으로 데이터 전체를 클래스로 분리하기 위해 계획된 임의의 적합한 통계적 분류 (또는 "학습") 방법을 사용하여 형성될 수 있다. 분류 방법은 감독 또는 무감독 방법일 수 있다. 감독 및 무감독 분류 프로세스의 예는 문헌 [Jain, "Statistical Pattern Recognition: A Review", IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, Vol. 22, number 1, January 2000]에 기재되어 있고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 감독 분류에서, 공지된 카테고리의 예를 함유하는 훈련 데이터는 것은 각각의 공지된 클래스를 규정하는 추가의 한 세트의 관계를 학습하는 학습 메카니즘으로 제시된다. 이어서, 새로운 데이터는 학습 메카니즘에 적용될 수 있고, 이는 이어서 학습된 관계를 사용하여 새로운 데이터를 분류한다.

[0232] 감독 분류 프로세스의 예는 선형 회귀 프로세스 (예를 들어, 다중 선형 회귀 (MLR), 부분 최소 제곱 (PLS) 회귀 및 주성분 회귀 (PCR)), 이진 결정 트리 (예를 들어, 재귀적 분할 프로세스, 예컨대 CART - 분류 및 회귀 트리), 인공 신경망, 예컨대 역전파망, 판별 분석 (예를 들어, 베이시안(Bayesian) 분류기 또는 피셔(Fischer) 분석), 로지스틱 분류기, 및 지지 벡터 분류기 (지지 벡터 기기)를 포함한다. 바람직한 감독 분류 방법은 재귀적 분할 프로세스 (미국 특허 출원 공개 번호 20020138208)이다. 무감독 분류는 훈련 데이터 세트가 유래된 스펙

트럼을 사전 분류하지 않으면서 훈련 데이터 세트에서의 유사성을 기반으로 분류를 학습하도록 계획된다. 무감독 학습 방법은 클러스터 분석을 포함한다. 클러스터 분석은, 이상적으로 서로 매우 유사하고 다른 클러스터의 구성원과 매우 다른 구성원을 가져야 하는 "클러스터" 또는 군으로 데이터를 나누도록 계획된다. 이어서, 데이터 항목 사이의 차이를 측정하는 일부 차이 측정법을 사용하여 유사성을 측정하고, 서로 보다 가까운 데이터 항목을 함께 클러스터링한다. 클러스터링 기술은 맥퀸(MacQueen) K-평균 알고리즘 및 코호넨(Kohonen) 자기-조직화 지도 알고리즘을 포함한다. 생물학적 정보를 분류하는데 사용하기 위해 주장된 학습 알고리즘은 예를 들어 국제 출원 공개 번호 WO 01/31580 및 미국 특허 출원 공개 번호 20020193950, 20030004402 및 20030055615에 기재되어 있다. 또 다른 분류 방법은 통합 최대 분리성 분석 ("USMA") 분류기의 비-선형 버전을 사용하는 다변량 예측 모델을 포함한다. USMA 분류기의 상세사항은 미국 특허 출원 공개 번호 20030055615에 기재되어 있다.

[0233] 다른 분류 알고리즘 및 공식은 특히 주성분 분석 (PCA), 교차-상관관계, 요인 회전, 로지스틱 회귀 (LogReg), 선형 판별 분석 (LDA), 고유유전자 선형 판별 분석 (ELDA), 랜덤 포레스트 (Random Forest: RF), 재귀적 분할 트리 (RPART), 뿐만 아니라 다른 관련된 결정 트리 분류 기술, 수렴된 센트로이드(Shrunken Centroid: SC), StepAIC, Kth-최근린, 부스팅, 결정 트리, 신경망, 베이지안 네트워크, 지지 벡터 기기, 리브-원-아웃 (Leave-One-Out: LOO), 10배 교차-확인 (10배 CV) 및 은닉 마르코프 모델을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0234] 하나 이상의 크립토크롬의 검출 및 상관관계는 또한 임의의 적합한 수단, 예를 들어 소프트웨어 패키지, 예를 들어 어플라이드 매스(Applied Math), 진익스플로어(GenExplore)<sup>TM</sup>, 2-원 클러스터 분석, 주성분 분석, 판별 분석, 자기-조직화 지도; 바이오디스커버리, 인크.(BioDiscovery, Inc., 캘리포니아주 로스앤젤레스) (이미진 (ImaGene)<sup>TM</sup>, 특수 영상 프로세싱 및 데이터 추출 소프트웨어, 매트랩(MatLab)<sup>®</sup>에 의해 가동; 진사이트 (GeneSight): 계층적 클러스터링, 인공 신경망 (SOM), 주성분 분석, 시계열; 오토진(AutoGene)<sup>TM</sup>; 클론트래커 (CloneTracker)<sup>TM</sup>; 진데이터 아게(GeneData AG, 스위스 바젤); MIT 화이트헤드 게놈 센터(Whitehead Genome Center)의 분자 패턴 인식 웹 사이트; 로제타 인파마틱스(Rosetta Inpharmatics, 워싱턴주 커클랜드), 리솔버 (Resolver)<sup>TM</sup> 발현 데이터 분석 시스템; 스캔애널리틱스, 인크.(Scanalytics, Inc., 버지니아주 페어팩스) (그의 마이크로어레이 스위트는 연구원이 유전자 발현 마이크로어레이 데이터를 획득하고, 시각화하고, 가공하고 분석하는 것을 가능하게 함); 어레이 분석용 소프트웨어 툴을 제공하는 TIGR (The Institute for Genome Research)을 사용하여 분석될 수 있다. 또한, 예를 들어 문헌 [Eisen and Brown, (1999) Methods Enzymol. 303: 179-205]을 참조한다.

[0235] 질환 상태를 정성분석하는 방법의 특정 실시양태에서, 방법은 질환 또는 장애의 상태를 기반으로 대상체의 임상 치료를 관리 또는 변형시키는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 방법의 결과가 결정적이지 않거나 상태의 확인이 필요한 이유가 존재하는 경우에, 의사는 추가의 시험 (예를 들어, CT 스캔, PET 스캔, MRI 스캔, PET-CT 스캔, X선, 생검, 혈액 시험)을 지시할 수 있다. 대안적으로, 상태가 치료가 적절한 것으로 나타난 경우에, 의사는 치료를 위해 대상체를 스케줄링할 수 있다. 다른 경우에, 대상체는 치유적 치료 (예컨대, 수술 대신에 또는 그에 더하여 치료제를 (예컨대, 예를 들어, 본원에 정의된 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여) 투여하는 것)를 받을 수 있다. 어떠한 추가 조치도 보장될 수는 없다. 또한, 결과가 치료가 성공적이었음을 나타내는 경우에, 유지 요법이 필요할 수 있거나 또는 어떠한 추가 관리도 필요하지 않을 수 있다.

[0236] 또한 본원에 개시된 대상은 크립토크롬이 대상체의 임상 치료 후에 다시 측정되는 경우의 방법을 제공한다. 이들 경우에, 방법은 Cry-매개 질환 또는 장애의 상태, 예를 들어 치료에 대한 반응, 질환의 차도 또는 질환의 진행을 모니터링하기 위해 사용된다. 방법은 대상체가 각각의 치료를 받은 후에 반복될 수 있고, 이는 의사가 치료 과정의 유효성을 추적할 수 있게 한다. 결과가 치료가 효과적이지 않은 것으로 나타난 경우에, 치료 과정은 그에 따라 변경될 수 있다.

[0237] 본 발명은 질환 상태를 정성분석하고/거나 질환을 검출 또는 진단하기 위한 위한 키트 제공하며, 여기서 키트는 하나 이상의 크립토크롬을 검출하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 키트는 임의의 하나 이상의 본원에 기재된 크립토크롬을 검출하는데 사용될 수 있고, 상기 하나 이상의 크립토크롬은 질환 대상체 및 정상 대상체의 샘플에서 차별적으로 존재한다. 본 발명의 키트는 많은 적용을 갖는다. 예를 들어, 키트는 본원에 기재된 본 발명의 방법 중 어느 하나에, 예컨대 특히 대상체가 Cry-매개 질환 또는 장애를 앓는 경우 또는 음성 진단을 갖는 경우에 차별화되어 진단을 보조하도록 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 키트는 Cry-매개 질환 또는 장애에 대한 시험관내 또는 생체내 동물 모델을 사용하여 하나 이상의 크립토크롬의 발현을 조절하는 화합물, 하나 이상의 크립토크롬의 활성을 조절하는 (즉, 표적, 예컨대 Per1, Per2, 글루코코르티코이드 수용체 (GR), 또는 크립토크롬에 의해 인식되는 프로모터 서열, 예컨대 CLOCK-BMAL1 프로모터 또는 임의의 다른 프로모터 서열에 결합



하는 하나 이상의 크립토크롬의 능력에 영향을 미치는) 화합물을 확인하는데 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 키트는 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 크립토크롬 단백질의 결합 표적을 확인하는데 사용될 수 있다.

[0238] 본 발명의 키트는 검출 시약, 예를 들어 함께 패키징된 핵산에 의해 코딩된 단백질에 대한 항체, 또는 핵산의 부분에 상보적인 상동 핵산 서열, 예컨대 올리고뉴클레오타이드 서열, 프라이머 또는 앵타머를 가짐으로써 하나 이상의 크립토크롬 핵산을 특이적으로 확인하는 핵산을 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 유전자의 단편일 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 200, 150, 100, 50, 25, 10개 또는 그 미만의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 대안적으로, 검출 시약은 하나 이상의 크립토크롬 단백질 또는 그의 표적에 특이적으로 또는 선택적으로 결합하는 하나 이상의 항체일 수 있다. 키트는 개별 용기에 핵산 또는 항체 (이미 고체 매트릭스에 결합되거나, 또는 그를 매트릭스에 결합시키는 시약과 함께 별도로 패키징됨), 대조군 제제 (양성 및/또는 음성) 및/또는 검출가능한 표지, 예컨대 특히 플루오레세인, 녹색 형광 단백질, 로다민, 시아닌 염료, 알렉사 염료, 루시페라제, 방사성표지를 함유할 수 있다. 검정을 수행하기 위한, 및 질환 상태와의 상관관계에 대한 지침서 (예를 들어, 문서, 테이프, VCR, CD-ROM 등)가 키트에 포함될 수 있다.

[0239] 예를 들어, 검출 시약은 고체 매트릭스, 예컨대 다공성 스트립 상에 고정화되어 하나 이상의 검출 부위를 형성할 수 있다. 다공성 스트립의 측정 또는 검출 영역은 핵산을 함유하는 다수의 부위를 포함할 수 있다. 시험 스트립은 또한 음성 및/또는 양성 대조군에 대한 부위를 함유할 수 있다. 대안적으로, 대조군 부위가 시험 스트립과 분리된 스트립 상에 위치할 수 있다. 임의로, 상이한 검출 부위는 고정화된 핵산의 상이한 양을, 예를 들어 제1 검출 부위에서는 더 높은 양을, 후속 부위에서는 더 낮은 양을 함유할 수 있다. 시험 샘플의 첨가에, 검출가능한 신호를 디스플레이하는 다수의 부위는 샘플 내에 존재하는 크립토크롬의 양의 정량적 표시를 제공한다. 검출 부위는 임의의 적합하게 검출가능한 형상으로 구성될 수 있고, 전형적으로 시험 스트립의 폭에 걸친 바 또는 도트의 형상이다. 기질 어레이는 예를 들어 고체 기질, 예를 들어 미국 특허 번호 5,744,305에 기재된 바와 같은 "칩" 상에 있을 수 있다. 대안적으로, 기질 어레이는 용액 어레이, 예를 들어 xMAP (루미넥스(Luminex), 텍사스주 오스틴), 사이베라(Cyvera) (일루미나(Illumina), 캘리포니아주 샌디에고), 셀카드(CellCard) (비트라 바이오사이언스(Vitra Bioscience), 캘리포니아주 마운틴 뷰) 및 퀀텀 도츠 모자이크(Quantum Dots' Mosaic) (인비트로젠(Invitrogen), 캘리포니아주 칼스배드)일 수 있다. 키트는 또한 샘플 DNA를 증폭 또는 분리하기 위한 시약 및/또는 효소를 함유할 수 있다. 키트는 실시간 PCR용 시약, 예를 들어 택맨(TaqMan) 프로브 및/또는 프라이머, 및 효소를 포함할 수 있다.

[0240] 일부 실시양태에서, 키트는 (a) 흡착제를 그 위에 포함하는 기질 (여기서 흡착제는 크립토크롬의 결합을 유지하거나 또는 그에 달리 적합함) 및 (b) 샘플을 흡착제와 접촉시키고 흡착제에 의해 보유된 크립토크롬을 검출함으로써 크립토크롬을 검출하기 위한 지침서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 용리제 (대안으로서 또는 지침서와 조합하여) 또는 용리제의 제조를 위한 지침서를 포함할 수 있으며, 여기서 흡착제 및 용리제의 조합은 기체 상 이온 분광측정법을 사용한 크립토크롬의 검출을 가능하게 한다.

[0241] 다른 실시양태에서, 키트는 흡착제를 그 위에 포함하는 제1 기질 (예를 들어, 흡착제로 관능화된 입자), 및 제1 기질이 위치하여 프로브를 형성할 수 있고 제거되어 기기, 예컨대, 예를 들어 기체 상 이온 분광계로 삽입될 수 있는 제2 기질을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 키트는, 제거되어 기기에 삽입될 수 있는, 기질 상에 흡착제를 함유하는 프로브 형태인 단일 기질을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 키트는 사전-분획화 스핀 칼럼 (예를 들어, 시바크론 청색 아가로스 칼럼, 항-HSA 아가로스 칼럼, K-30 크기 배제 칼럼, Q-음이온 교환 스핀 칼럼, 단일 가닥 DNA 칼럼, 렉틴 칼럼 등)을 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 키트는 (a) 하나 이상의 크립토크롬에 특이적으로 결합하는 항체; 및 (b) 검출 시약을 포함한다. 항체는 예를 들어 크립토크롬 유전자의 유전자 산물에 대해 지시된 항체일 수 있다.

[0242] 임의로, 키트는, 시험 샘플을 대조군 정보 표준과 비교하여, 샘플에서 검출된 하나 이상의 크립토크롬의 시험 양이 Cry-매개 질환 또는 장애의 진단과 일치하는 진단 양인 경우를 결정할 수 있도록, 표준 또는 대조군 정보를 추가로 포함할 수 있다.

[0243] 몇몇 변형이 상기 상세히 기재되었지만, 다른 변형 또는 변경이 가능하다. 특히, 본원에 제시된 것들 이외에도 추가의 특징 및/또는 변형이 제공될 수 있다. 예를 들어, 상기 기재된 구현은 개시된 특징의 다양한 조합 및 하위조합 및/또는 상기 개시된 몇몇 추가 특징의 조합 및 하위조합에 관한 것일 수 있다. 또한, 본원에 기재된 로직 흐름은 바람직한 결과를 달성하기 위해, 제시된 특정 순서, 또는 순차적 순서를 요구하지 않는다. 다른 실시양태가 특허청구범위의 범주 내에 있을 수 있다.

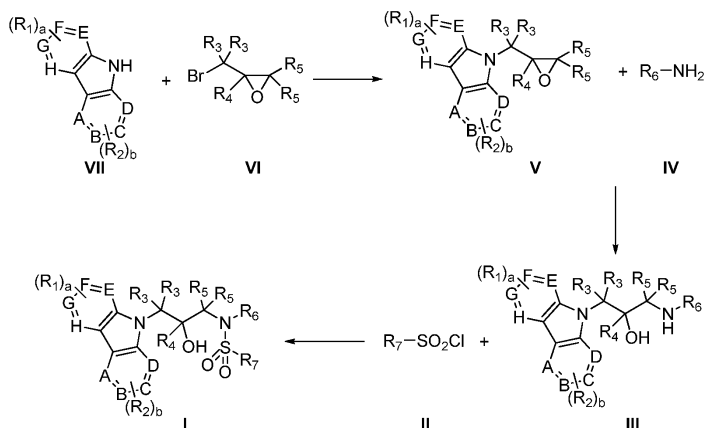
[0244] 실시예

[0245] 실시예 1: 화합물의 합성을 위한 반응식

[0246] 하기 반응식, 반응식 I, II 및 III은 화학식 I의 화합물에 대한 합성 방법을 도시한다. 화학식 I의 화합물의 일반적 제조 방법에서, 가변기  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , a 및 b는 달리 언급되지 않는 한 화학식 I 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다. 본원에 기재된 반응식은 주어진 많은 실시예의 제조에 사용된 방법론의 일반적 설명을 제공하도록 의도된다. 그러나, 이는, 사용된 제조 방식이 본원에 기재된 일반적 절차보다 더 확장된 실험 섹션에 주어진 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 특히, 반응식에 따라 제조된 화합물이 본 발명의 범주 내의 새로운 실시예를 제공하도록 추가로 변형될 수 있다는 것을 유념한다. 하기 실시예에 사용된 시약 및 중간체는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 유기 합성 분야의 당업자에 의해 표준 문헌 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0247] 하기 반응식 I은 화학식 I의 화합물의 합성을 도시한다. 화학식 VI의 적절하게 치환된 브로마이드 유도체를 적절한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드 중에서 대략 0℃ 내지 150℃ 범위의 온도에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 화학식 VII의 적절한 카르바졸로 처리하여, 화학식 V의 상응하는 옥시란 화합물을 제공한다. 화학식 VI의 브로마이드 화합물을 화학식 VII의 카르바졸과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 N,N-디메틸포름아미드 중에서 0℃ 내지 실온에서 수산화칼륨의 존재 하에 20 내지 24시간 동안 반응을 수행한 후에 추출 후처리를 수행하는 것을 포함한다. 화학식 V의 화합물을 적절한 용매, 예컨대 에탄올 중에서 대략 실온 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 화학식 IV의 적절한 아민으로 처리하여, 화학식 III의 상응하는 아미노 알콜 화합물을 제공한다. 화학식 V의 옥시란 화합물을 반응시켜 화학식 III의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 에탄올 중에서 40℃에서 20 내지 24시간 동안 반응을 수행한 후에 추출 후처리를 수행하는 것을 포함한다. 대안적으로, 화학식 V의 옥시란 화합물을 적절한 용매, 예컨대 에탄올 중에서 마이크로웨이브 조사 하에 화학식 IV의 아민과 반응시켜 화학식 III의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 III의 화합물을 적절한 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 중에서 0℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 화학식 II의 적절한 술폰일 클로라이드로 처리하여 화학식 I의 상응하는 술폰아미드 화합물을 제공한다. 화학식 III의 아미노 알콜 화합물을 화학식 II의 술폰일 클로라이드와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 메틸렌 클로라이드 중에서 0℃ 내지 실온에서 트리에틸아민 또는 피리딘의 존재 하에 1 내지 24시간 동안 반응을 수행한 후에 추출 후처리를 수행하는 것을 포함한다.

[0248] <반응식 I>



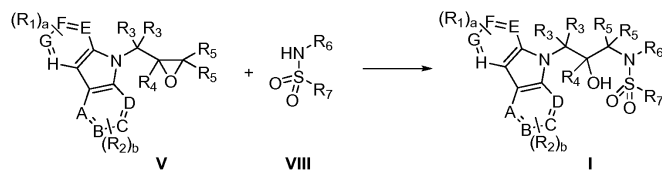
[0249]

[0250] 하기 반응식 II는 화학식 I의 화합물의 대안적 합성을 도시한다. 화학식 V의 적절하게 치환된 옥시란 유도체를 적절한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드 중에서 0℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 화학식 VIII의 적절한 술폰아미드로 처리하여 화학식 I의 상응하는 술폰아미드 화합물을 제공한다. 화학식 V의 옥시란 화합물을 화학식 VIII의 술폰아미드와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 N,N-디메틸포름아미드 중에서 실온 내지 70℃에서 수소화나트륨의 존재 하에 20 내지 24시간 동안 반응을 수행하는 것을 포함한다. 대안적으로, 화학식 V의 옥시란 화합물을 적절한 용매, 예컨대 N,N-디메틸아세트아미드 중에서 100℃에서 탄산세슘의 존재 하에 20 내지 24시간 동안 화학식 VIII



의 술폰아미드와 반응시킬 수 있다.

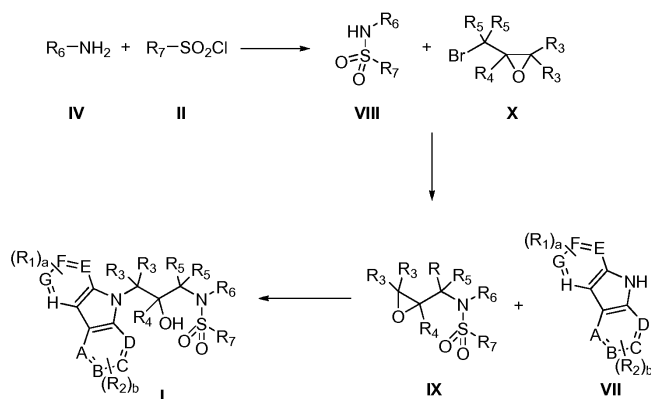
[0251] <반응식 II>



[0252]

[0253] 하기 반응식 III은 화학식 I의 화합물의 대안적 합성을 도시한다. 화학식 IV의 아민 화합물을 적절한 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 중에서 0℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 화학식 II의 적절한 술폰일 클로라이드로 처리하여 화학식 VIII의 상응하는 술폰아미드 화합물을 제공한다. 화학식 IV의 아민 화합물을 화학식 II의 술폰일 클로라이드와 반응시켜 화학식 VIII의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 메틸렌 클로라이드 중에서 0℃ 내지 실온에서 트리에틸아민 또는 피리딘의 존재 하에 1 내지 24시간 동안 반응을 수행한 후에 추출 후처리를 수행하는 것을 포함한다. 화학식 VIII의 화합물을 적절한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드 중에서 0℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 화학식 X의 적절한 브로마이드로 처리하여, 화학식 IX의 상응하는 옥시란 화합물을 제공한다. 화학식 VIII의 술폰아미드 화합물을 화학식 X의 브로마이드와 반응시켜 화학식 IX의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 N,N-디메틸포름아미드 중에서 실온 내지 70℃에서 수소화나트륨의 존재 하에 20 내지 24시간 동안 반응을 수행하는 것을 포함한다. 화학식 IX의 화합물을 적절한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드 중에서 0℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 화학식 VII의 적절한 카르바졸로 처리하여, 화학식 I의 상응하는 술폰아미드 화합물을 제공한다. 화학식 IX의 옥시란 화합물을 화학식 VII의 카르바졸과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 N,N-디메틸포름아미드 중에서 실온 내지 115℃에서 탄산세슘의 존재 하에 1 내지 24시간 동안 반응을 수행하는 것을 포함한다. 대안적으로, 화학식 IX의 옥시란 화합물을 적절한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 중에서 마이크로웨이브 조사 하에 화학식 VII의 카르바졸과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

[0254] <반응식 III>

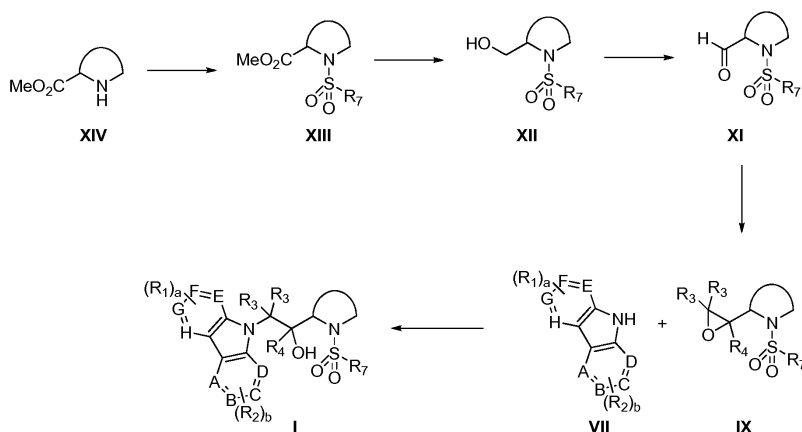


[0255]

[0256] 하기 반응식 IV는 화학식 I의 화합물의 대안적 합성을 도시한다. 화학식 XIV의 아미노 에스테르 화합물을 적절한 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 중에서 0℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 화학식 II의 적절한 술폰일 클로라이드로 처리하여, 화학식 XIII의 상응하는 술폰아미드 화합물을 제공한다. 화학식 XIV의 아미노 에스테르 화합물을 화학식 II의 술폰일 클로라이드와 반응시켜 화학식 XIII의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 메틸렌 클로라이드 중에서 0℃ 내지 실온에서 트리에틸아민의 존재 하에 1 내지 24시간 동안 반응을 수행한 후에 추출 후처리를 수행하는 것을 포함한다. 화학식 XIII의 화합물을 적절한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 0℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 적절한 환원제로 처리하여, 화학식 XII의 상응하는 알콜 화합물을 제공한다. 화학식 XIII의 에스테르 화합물을 환원시켜 화학식 XII의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 테트라히드로푸란 중에서 0℃ 내지 실온에서 수소화알루미늄리튬의 존재 하에 1 내지 24시간 동안 반응을 수행한 후에 추출 후처리를 수행하는 것을 포함한다. 화학식 XII의 화합물을 적절한 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 중에서 0℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지

24시간의 기간 동안 적절한 산화제로 처리하여 화학식 XI의 상응하는 알데히드 화합물을 제공한다. 화학식 XII의 알콜 화합물을 산화시켜 화학식 XI의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 메틸렌 클로라이드 중에서 0℃ 내지 실온에서 데스-마틴 피아이오디난의 존재 하에 24 내지 48시간 동안 반응을 수행한 후에 여과하는 것을 포함한다. 화학식 XI의 화합물을 적절한 용매, 예컨대 디메틸술폭스드 중에서 0℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 트리메틸술폭소늄 아이오다이드로 처리하여, 화학식 IX의 상응하는 옥시란 화합물을 제공한다. 화학식 XI의 알데히드 화합물을 전환시켜 화학식 IX의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 디메틸술폭스드 중에서 0℃ 내지 실온에서 트리메틸술폭소늄 아이오다이드 및 수소화나트륨의 존재 하에 2 내지 24시간 동안 반응을 수행한 후에 추출 후처리를 수행하는 것을 포함한다. 화학식 IX의 화합물을 적절한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드 중에서 0℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 화학식 VII의 적절한 카르바졸로 처리하여 화학식 I의 상응하는 술포아미드 화합물을 제공한다. 화학식 IX의 옥시란 화합물을 화학식 VII의 카르바졸과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 N,N-디메틸포름아미드 중에서 실온 내지 115℃에서 탄산세슘의 존재 하에 1 내지 24시간 동안 반응을 수행하는 것을 포함한다. 대안적으로, 화학식 IX의 옥시란 화합물을 적절한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 중에서 마이크로웨이브 조사 하에 화학식 VII의 카르바졸과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

[0257] <반응식 IV>

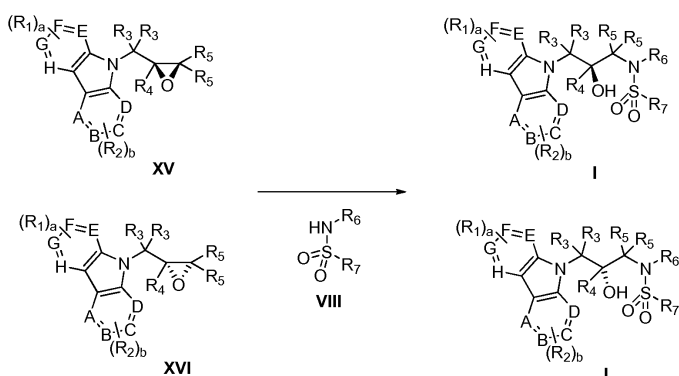


[0258]

[0259]

하기 반응식 V는 화학식 I의 화합물의 대안적 합성을 도시한다. 화학식 XV 또는 XVI의 적절하게 치환된 옥시란 유도체를 적절한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아세트아미드 중에서 0℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 대략 5분 내지 24시간의 기간 동안 화학식 VIII의 적절한 술포아미드로 처리하여, 화학식 I의 상응하는 술포아미드 화합물을 제공한다. 화학식 XV 또는 XVI의 옥시란 화합물을 화학식 VIII의 술포아미드와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공하기에 바람직한 조건은 N,N-디메틸포름아미드 중에서 실온 내지 70℃에서 수소화나트륨의 존재 하에 20 내지 24시간 동안 반응을 수행하는 것을 포함한다. 대안적으로, 화학식 XV 또는 XVI의 옥시란 화합물을 적절한 용매, 예컨대 N,N-디메틸아세트아미드 중에서 100℃에서 탄산세슘의 존재 하에 20 내지 24시간 동안 화학식 VIII의 술포아미드와 반응시킬 수 있다.

[0260] <반응식 V>



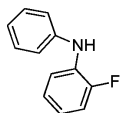
[0261]

[0262] 본원에 기재된 반응식 I의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체 내의 히드록실 기를 필요에 따라 당업자에게 공지된 통상의 기로 보호할 수 있다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 히드록실 기를 함유하는 중간체는 상응하는 tert-부틸디메틸실릴 에테르로서 보호될 수 있고, 후속으로 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드로의 처리에 의해 탈보호되어 유리 히드록실 유도체를 제공할 수 있다. 적합한 보호기 및 그의 제거 방법은 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>rd</sup> Ed., T. W. Greene and P. G. M. Wuts (Wiley & Sons, 1999)]에 예시되어 있다.

[0263] <sup>1</sup>H 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 모든 경우에, 제안된 구조와 일치하였다. 특징적인 화학적 이동 (δ)은 주요 피크의 명칭에 대한 하기 통상의 약어를 사용하여 테트라메틸실란으로부터의 백만분율 다운필드로 제시하였다: 예를 들어 s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br. 넓음. 질량 스펙트럼 (m/z)은 전기분무 이온화 (ESI) 또는 대기압 화학적 이온화 (APCI)를 사용하여 기록하였다. 박층 크로마토그래피 (TLC)가 사용된 경우에, 이는 실리카 겔 60 F<sub>254</sub> 플레이트를 사용하는 실리카 겔 TLC를 지칭하며, R<sub>f</sub>는 TLC 플레이트 상에서 전방으로 화합물이 이동한 거리를 용매가 이동한 거리로 나눈 것이다. HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피를 지칭한다.

[0264] 하기 구체적 실시예는 예시적 목적을 위해 포함되며, 본 개시내용을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0265] 제조예 1: 2-플루오로-N-페닐아닐린

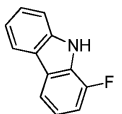


[0266]

[0267] 반응 용기에 무수 톨루엔 (18 mL) 중 아이오도벤젠 (1.42 g, 7 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.079 g, 0.35 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸 (0.217 g, 0.35 mmol), 탄산세슘 (6.8 g, 21 mmol), 2-플루오로아닐린 (0.777 g, 7 mmol)을 채웠다. 질소 분위기 하에, 혼합물을 115℃에서 24시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물 및 에테르로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 잔류물로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-30% 에틸 아세이트)에 의해 정제하여 목적 생성물을 투명한 오일 (1.1 g, 81%)로서 수득하였다.

[0268] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.36-7.29 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 5.82 (br s, 1H). ESI m/z: 188.2 (M+H).

[0269] 제조예 2: 1-플루오로-9H-카르바졸



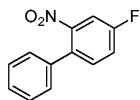
[0270]

[0271] 반응 용기에 2-플루오로-N-페닐아닐린 (0.4 g, 2.1 mmol), 팔라듐 디아세테이트 (0.025 g, 0.1 mmol), 탄산칼륨 (0.030 g, 0.21 mmol), 및 피발산 (1.8 g)을 채우고, 산소 풍선 하에 두고, 120℃에서 가열하였다. 추가 분량의 팔라듐 디아세테이트 (0.025 g, 0.1 mmol)를 48시간 및 72시간에 첨가하고, 혼합물을 4일 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 수성 탄산나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 5-30% 메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (0.181 g, 46%)로서 수득하였다.

[0272] <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ 11.65 (s, 1H), 8.13-8.11 (dd, 1H, J=0.6, 7.5 Hz), 7.94-7.91 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.25-7.07 (m, 3H).

[0273] HPLC 분석 (C18, H<sub>2</sub>O 중 5-95% 아세토니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 20분에 걸침: 체류 시간, 254 nm에 서의 % 면적): 9.65분, 100%.

[0274] 제조예 3: 4-플루오로-2-니트로-1,1'-비페닐



[0275]

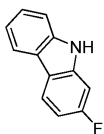
[0276] 마이크로웨이브 반응 용기에 물 (2 mL) 중 2-클로로-5-플루오로니트로벤젠 (0.175 g, 1 mmol), 페닐보론산 (0.134 g, 1.1 mmol), 탄산나트륨 (0.317 g, 3 mmol), 팔라듐 디아세테이트 (0.009 g, 0.04 mmol), 테트라부틸 암모늄 브로마이드 (0.322 g, 1 mmol)를 채웠다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 165℃로 7.5분 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 에테르 및 0.1N 수성 수산화나트륨에 부었다. 에테르 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 5-30% 메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여 목적 생성물을 연황색 오일 (0.179 g, 82%)로 수득하였다.

[0277]

[0278] HPLC 분석 (C18, H<sub>2</sub>O 중 5-95% 아세토니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 20분에 걸침: 체류 시간, 254 nm에서의 % 면적): 9.95 min, 96.3%.

[0279]

제조예 4: 2-플루오로-9H-카르바졸



[0280]

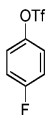
[0281] 무수 1,2-디클로로벤젠 (1.5 mL) 중 4-플루오로-2-니트로-1,1'-비페닐 (0.170 g, 0.78 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.513 g, 1.9 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 반응기에서 175℃로 8시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 7-50% 메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여 회백색 고체 (0.129 g, 89%)를 수득하였다.

[0282]

[0283] HPLC 분석: (C18, H<sub>2</sub>O 중 5-95% 아세토니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 20분에 걸침: 체류 시간, 254 nm에서의 % 면적): 9.67분, 98.8%.

[0284]

제조예 5: 4-플루오로페닐 트리플루오로메탄술포네이트



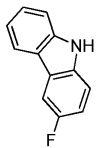
[0285]

[0286] 무수 메틸렌 클로라이드 (44 mL) 중 4-플루오로페놀 (1.5 g, 13.3 mmol)의 0℃ 용액에 피리딘 (2.2 mL, 27 mmol) 및 트리플루오로메탄술포닉산 무수물 (2.7 mL, 16 mmol)을 첨가하였다. 용액을 천천히 주위 온도로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 용액을 에테르로 희석하고, 1N 수성 염산 (2회), 포화 수성 중탄산나트륨 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 황갈색 액체 (3.2 g, 99%)를 수득하였다.

[0287]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.28-7.24 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H).

[0288] 제조예 6: 3-플루오로-9H-카르바졸



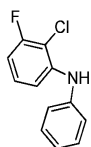
[0289]

[0290] 무수 톨루엔 (7.5 mL) 중 4-플루오로페닐 트리플루오로메탄술포네이트 (0.753 g, 3 mmol) 아닐린 (0.307 g, 3.3 mmol), 아세트산팔라듐 (0.067 g, 0.3 mmol), 탄산세슘 (1.17 g, 3.6 mmol), 및 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐 (0.215 g, 0.45 mmol)의 혼합물을 질소 환경 하에 두고, 배기시키고 질소로 재충전하고 (2회), 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물에 아세트산 (25 mL)을 첨가하고, 반응물을 산소 분위기 (풍선) 하에 두고, 100℃에서 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 잔류물로 농축시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 황갈색 고체 (0.1 g, 18%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ 11.26 (s, 1H), 8.11-8.08 (d, 1H, *J*=7.5 Hz), 7.94-7.90 (dd, 1H, *J*=2.4, 9.3 Hz), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.23-7.10 (m, 2H).

[0291]

[0292] 제조예 7: 2-클로로-3-플루오로-N-페닐아닐린



[0293]

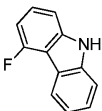
[0294] 반응 용기에 무수 톨루엔 (28 mL) 중 2-클로로-3-플루오로아닐린 (1.5 g, 10.3 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.140 g, 0.62 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸 (0.386 g, 0.62 mmol), 탄산세슘 (6.7 g, 20.6 mmol), 및 아이오도벤젠 (2.1 g, 10.3 mmol)을 채웠다. 용기를 질소로 퍼징하고, 혼합물을 환류 하에 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 실리카 패드를 통해 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% 메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여 목적 생성물을 투명한 액체 (1.24 g, 54%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 2H), 7.16-6.98 (m, 3H), 6.67-6.61 (m, 1H), 6.17 (br s, 1H). ESI *m/z*: 222.1 (M+H).

[0295]

[0296] HPLC 분석: (C18, H<sub>2</sub>O 중 5-95% 아세트오니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 20분에 걸침: 체류 시간, 254 nm에서의 % 면적): 11.03분, 98.6%.

[0297] 제조예 8: 4-플루오로-9H-카르바졸



[0298]

[0299] 무수 N,N-디메틸아세트아미드 (6.7 mL) 중 2-클로로-3-플루오로-N-페닐아닐린 (0.300 g, 1.3 mmol), 탄산칼륨 (0.374 g, 2.7 mmol), 팔라듐 디아세테이트 (0.024 g, 0.1 mmol), 트리스클로헥실포스포늄 테트라플루오로보레이트 (0.079 g, 0.2 mmol)의 혼합물을 배기시키고 아르곤으로 재충전하고, 150℃에서 45분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 유기 층을 물 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 7-50% 에테르)에 의해 정제하여 회백색 고체 (0.06 g, 24%)를 수득하였다.



<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.23-8.20 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 8.10 (br s, 1H), 7.48-7.25 (m, 4H), 7.20-7.17 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 6.95-6.89 (dd, 1H, *J*=7.8, 9.9 Hz).

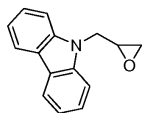
[0300]

[0301]

HPLC 분석: (C18, H<sub>2</sub>O 중 5-95% 아세트니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 20분에 걸침: 체류 시간, 254 nm에서의 % 면적): 9.84분, 96.5%.

[0302]

제조예 9: 9-(옥시란-2-일메틸)-9H-카르바졸



[0303]

[0304]

분말화 수산화칼륨 (3.36 g, 60 mmol)을 무수 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 카르바졸 (8.36 g, 50 mmol)의 용액에 첨가하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 에피브로모히드린 (10.3 mL, 125 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 헥산으로 연화처리하고, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여, 목적 생성물을 백색 침상물 (6.41 g, 58% 수율)로서 수득하였다. 결정의 제2 수확물을 모액으로부터 결정화하여 추가의 생성물 (1.2 g, 11%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 2H), 4.68-4.62 (dd, 1H, *J*= 3.1, 15.8 Hz) 4.45-4.38 (dd, 1H, *J*= 4.8, 15.9 Hz), 3.37 (m, 1H), 2.84-2.81 (dd, 1H, *J*=4.2, 4.3 Hz), 2.60-2.57 (dd, 1H, *J*=2.5, 5.0 Hz).

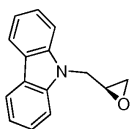
[0305]

[0306]

HPLC 분석: (C18, H<sub>2</sub>O 중 5-95% 아세트니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 20분에 걸침: 체류 시간, 254 nm에서의 % 면적): 7.83분, 98.7%.

[0307]

제조예 10: (S)-9-(옥시란-2-일메틸)-9H-카르바졸



[0308]

[0309]

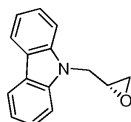
무수 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 카르바졸 (2.0 g, 12 mmol)의 교반 용액에 85% 수성 수산화칼륨 (0.95 g, 14.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, (R)-(-)-2-(클로로메틸)옥시란 (2.77 g, 29.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 결정 (0.8 g, 30%)으로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, 2H, *J*=7.5 Hz), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H, *J*=15.9, 3.3 Hz), 4.43 (dd, 1H, *J*=15.9, 4.8 Hz), 3.38 (m, 1H), 2.83 (t, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.60 (dd, 1H, *J*=4.8, 2.4 Hz).

[0310]

[0311]

제조예 11: (R)-9-(옥시란-2-일메틸)-9H-카르바졸



[0312]

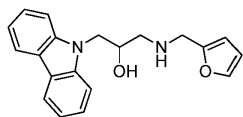
[0313]

무수 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 카르바졸 (5.0 g, 29.9 mmol)의 교반 용액에 85% 수성 수산화칼륨 (2.171 g, 32.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, (S)-(+)-에피클로로히드린 (4.68 mL, 59.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물과 에

틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (30% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (3.9 g, 58%)로서 수득하였다.

$[\alpha]_D -10.4$  (c 1.92,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d, 2H,  $J=7.5$  Hz), 7.60-7.40 (m, 4H), 7.35-7.20 (m, 2H), 4.64 (dd, 1H,  $J=15.9, 3.3$  Hz), 4.41 (dd, 1H,  $J=15.9, 4.8$  Hz), 3.37 (m, 1H), 2.82 (t, 1H,  $J=4.2$  Hz), 2.59 (dd, 1H,  $J=4.5, 2.4$  Hz).

제조예 12: 1-(9H-카르바졸-9-일)-3-((푸란-2-일메틸)아미노)프로판-2-올

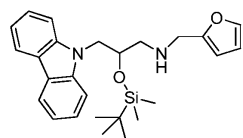


푸르푸릴아민 (5.3 mL, 60 mmol) 및 에탄올 (11 mL)의 용액 중 9-(옥시란-2-일메틸)-9H-카르바졸 (2.97 g, 13.3 mmol)의 현탁액을 바이오타지 이니시에이터(Biotage Initiator) 마이크로웨이브 반응기에서 110°C로 15분 동안 가열하였다. 생성된 용액을 메탄올로 희석하고, 빙조에서 냉각시켜 백색 고체를 침전시켰다. 고체를 최소 부피의 뜨거운 메탄올 중에 용해시켜 재결정화하고, 천천히 냉각시켜 목적 생성물을 깨끗한 결정질 백색 고체 (2.4 g, 57%)로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.10-8.08 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 4H), 6.29-6.27 (dd, 1H,  $J=1.8, 3.3$  Hz), 6.11-6.10 (d, 1H,  $J=3$  Hz), 4.39-4.38 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz), 4.37 (d, 1H,  $J=0.9$  Hz), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.85-2.79 (dd, 1H,  $J=3.8, 12.3$  Hz), 2.69-2.62 (dd, 1H,  $J=8.4, 12.3$  Hz), 2.00 (br s, 2H). ESI  $m/z$ : 321.1 (M+H).

HPLC 분석: (C18, 물 중 10-90% 아세토니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 10분에 걸침: 체류 시간, 254 nm에서의 % 면적): 6.1분, 99.0%.

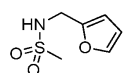
제조예 13: 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-(9H-카르바졸-9-일)-N-(푸란-2-일메틸)프로판-1-아민



무수 메틸렌 클로라이드 (50 mL) 중 1-(9H-카르바졸-9-일)-3-((푸란-2-일메틸)아미노)프로판-2-올 (1.80 g, 5.6 mmol) 및 이미다졸 (1.912 g, 28.1 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (2.117 g, 14.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화나트륨 및 포화 수성 탄산나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 농후한 오일 (2.4 g, 98%)로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d, 2H,  $J=7.8$  Hz), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.37 (d, 1H,  $J=1.5$  Hz), 7.22 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz), 6.32 (dd, 1H,  $J=3.3, 1.8$  Hz), 6.16 (d, 1H,  $J=3.3$  Hz), 4.56 (dd, 1H,  $J=14.4, 6.0$  Hz), 4.41-4.22 (m, 2H), 3.85 and 3.75 (dd, 2H,  $J=14.4, 14.4$  Hz), 2.74 (dd, 1H,  $J=12.0, 4.5$  Hz), 2.61 (dd, 1H,  $J=12.0, 3.6$  Hz), 1.60 (br s, 2H), 0.80 (s, 9H), -0.13 (s, 3H), -0.42 (s, 3H). ESI  $m/z$ : 435.2 [M+H].

제조예 14: N-(푸란-2-일메틸)메탄술폰아미드

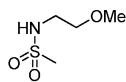


메탄술폰닐 클로라이드 (3.2 mL, 42 mmol)를 무수 메틸렌 클로라이드 (110 mL) 중 푸르푸릴아민 (4.2 g, 43.2

mmol) 및 트리에틸아민 (6 mL, 43 mmol)의 교반하는 용액에 천천히 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 용액을 1N 수성 염산 (3회), 포화 수성 중탄산나트륨 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하였다. 용액을 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 황갈색 액체 (6.6g, 89 %)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.39-7.38 (m, 1H), 6.33-6.31 (m, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.33-4.31 (d, 2H,  $J=6$  Hz).

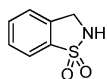
제조예 15: N-(2-메톡시에틸)메탄술폰아미드



0℃에서 무수 메틸렌 클로라이드 (100 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸 아민 (8.54 mL, 51.7 mmol) 중 2-메톡시에틸아민 (2.67 mL, 31.0 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (2.0 mL, 25.8 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일 (2.8 g, 71%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.66 (br s, 1H), 3.54 (t, 2H,  $J=4.8$  Hz), 3.39 (s, 3H), 6.37-3.29 (m, 2H), 3.00 (s, 3H).

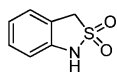
제조예 16: 2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드



외부 빙조를 사용하여 0℃에서 유지된 무수 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 수소화알루미늄리튬 (0.414 g)의 차가운 용액에 술폰벤즈이미드 (1 g, 5.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 물 및 2.5M 수성 황산의 첨가로 토크하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 층을 1M 수성 황산으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산마그네슘), 여과하고, 농축시켜 회백색 고체 (0.75 g, 81%)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.81-7.78 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.64-7.59 (dt, 1H,  $J=1.2, 7.5$  Hz), 7.52-7.49 (dt, 1H,  $J=0.75, 7.5$  Hz), 7.41-7.37 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 4.8 (br s, 1H), 4.55-4.54 (d, 1H,  $J=3.6$  Hz).

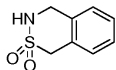
제조예 17: 1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸 2,2-디옥시드



표제 화합물을 WO 98/32438 A1에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다. 무수 에틸 아세테이트 (250 mL) 중 2-니트로-알파-톨루엔술폰닐 클로라이드 (5.1 g, 21.6 mmol)의 용액에 염화주석 (II) (19.3 g, 86 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 밤새 교반한 다음, 얼음에 붓고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 농축시켰다. 조 잔류물에 무수 메틸렌 클로라이드 (200 mL) 및 트리에틸아민 (5 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-100% 에틸 아세테이트)에 의해 수득하고, 이어서 메틸렌 클로라이드/헥산으로부터 재결정화하여, 백색 고체 (0.24 g, 6.5%)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.30-7.22 (m, 2H), 7.07-7.02 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz), 6.89-6.86 (dd, 1H,  $J=0.6, 8.1$  Hz), 6.66 (br s, 1H), 4.39 (s, 1H).

[0340] 제조예 18: 3,4-디히드로-1H-벤조[d][1,2]티아진 2,2-디옥시드

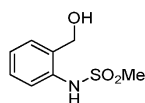


[0341]

[0342] 표제 화합물을 문헌 [Bravo, R. D. et al. Synth. Commun. 2002, 32, 3675]에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 플라스크에 무수 디클로로에탄 (23 mL) 중 알파-톨루엔술포나미드 (1 g, 5.8 mmol) 및 1,3,5-트리옥산 (0.175 g, 1.9 mmol), 및 앰버리스트 15 H+ 수지 (3.7 g)를 채웠다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한 후, 수지를 여과하고, 메틸렌 클로라이드로 세척하였다. 유기 용액을 농축시켜 백색 고체 (0.848 g, 79%)를 수득하였다.

[0343]

[0344] 제조예 19: N-(2-(히드록시메틸)페닐)메탄술포나미드

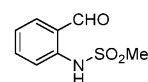


[0345]

[0346] 표제 화합물을 WO 2008/073956 A2에 기재된 방법에 따라 합성하였다. 무수 메틸렌 클로라이드 (40 mL) 중 메탄술포닐 클로라이드 (3.4 mL, 44 mmol)의 용액을 무수 메틸렌 클로라이드 (80 mL) 중 2-아미노벤질알콜 (5 g, 40.6 mmol) 및 무수 피리딘 (16 mL, 203 mmol)의 교반하는 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 1/3 부피로 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 용액을 1N 수성 염산 (2회), 물, 포화 수성 중탄산나트륨, 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 세척하면서 실리카 겔의 패드를 통해 통과시켜 황색 오일 (6.1 g, 75%)을 수득하였다.

[0347]

[0348] 제조예 20: N-(2-포르밀페닐)메탄술포나미드

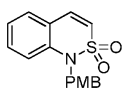


[0349]

[0350] 표제 화합물을 WO 2008/073956 A2에 기재된 방법에 따라 합성하였다. 무수 메틸렌 클로라이드 (68 mL) 중 N-(2-(히드록시메틸)페닐)메탄술포나미드 (3.44 g, 17.1 mmol)의 용액에 이산화망가니즈 (85% 알드리치(Aldrich), 17 g)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 추가의 이산화망가니즈 (1.6 g)를 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 유기 용액을 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 40-60% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 백색 고체 (2.1 g, 62%)를 수득하였다.

[0351]

[0352] 제조예 21: 1-(4-메톡시벤질)-1H-벤조[c][1,2]티아진 2,2-디옥시드



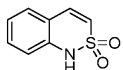
[0353]

[0354] 표제 화합물을 WO 2008/073956 A2에 기재된 방법에 따라 합성하였다. 무수 아세토니트릴 (45 mL) 중 N-(2-포르밀페닐)메탄술포나미드 (2.0 g, 10 mmol)의 용액에 탄산세슘 (6.5 g, 20 mmol) 및 4-메톡시벤질클로라이드

(2.7 mL, 20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고, 48시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 50-100% 메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여 생성물 (0.9 g, 31%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.40-7.32 (m, 2H),  
7.28-7.24 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

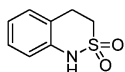
제조예 22: 1H-벤조[c][1,2]티아진 2,2-디옥시드



표제 화합물을 WO 2008/073956 A2에 기재된 방법에 따라 합성하였다. 무수 메틸렌 클로라이드 중 1-(4-메톡시벤질)-1H-벤조[c][1,2]티아진 2,2-디옥시드 (0.9 g, 3 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (18 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-70% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 백색 고체 (0.6 g, 72%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.20-7.14 (dt, 1H, J=1.2, 7.5 Hz), 7.02-6.99 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.78-6.75 (dd, 1H, J=2.4, 10.5Hz).

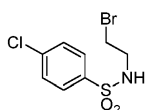
제조예 23: 3,4-디히드로-1H-벤조[c][1,2]티아진 2,2-디옥시드



무수 메탄올 (6 mL) 중 1H-벤조[c][1,2]티아진 2,2-디옥시드 (0.381 g, 2.1 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐 (0.05 g)의 용액을 수소 충전 풍선 하에 두고, 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 백색 고체 (0.366 g, 95%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.25-7.16 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.76-6.73 (d, 1H, J=8.4 Hz), 3.51-3.46 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.34-3.29 (br t, 1H, J=6.9 Hz).

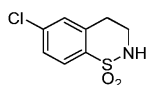
제조예 24: N-(2-브로모에틸)-4-클로로벤젠술폰아미드



0℃에서 무수 메틸렌 클로라이드 (50 mL) 중 4-클로로벤젠술폰닐 클로라이드 (5.0 g, 23.7 mmol) 및 2-브로모에틸아민 히드로브로마이드 (5.4 g, 26.3 mmol)의 교반 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸 아민 (8.6 mL, 52.1 mmol)을 천천히 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물, 2N 수성 염산, 포화 수성 탄산나트륨, 및 포화 수성 염화나트륨으로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켜 백색 고체 (7 g, 99%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.7 Hz), 4.96 (s, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H).

제조예 25: 6-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[e][1,2]티아진 1,1-디옥시드



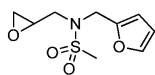
응축기 및 고무 격막이 구비된 2-구 플라스크에 N-(2-브로모에틸)-4-클로로벤젠술폰아미드 (2.80 g, 9.4 mmol) 및 무수 벤젠 (50 mL)을 채웠다. 반응 용기를 탈기하고, 아르곤으로 재충전하고, 이어서 환류 하에



가열하였다. 환류 하에, 무수 벤젠 (25 mL) 중 트리부틸주석 히드라이드 (5.05 mL, 18.8 mmol) 및 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴) (0.77 g, 4.7 mmol)의 용액을 시린지 펌프를 사용하여 8시간에 걸쳐 천천히 첨가하고, 혼합물을 추가로 12시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드 중 0-40% 에틸 아세테이트)에 이어서 정제용 TLC (헥산 중 1:2 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 순수한 생성물을 백색 발포체 (0.085 g, 4%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.37 (dd, 1H,  $J=8.1, 2.1$  Hz), 7.26 (s, 1H), 4.47 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz), 3.83 (dt, 2H,  $J=7.5, 6.0$  Hz), 3.00 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz).

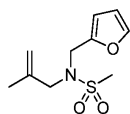
제조예 26: N-(푸란-2-일메틸)-N-(옥시란-2-일메틸)메탄술폰아미드



수소화나트륨 (60% 미네랄 오일 분산액, 0.524 g, 13.1 mmol)을 38 ml 무수 N,N-디메틸포름아미드 (38 mL) 중 N-(푸란-2-일메틸)메탄술폰아미드 (2.0 g, 11.4 mmol)의 0°C 용액에 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 에피브로모히드린 (1.2 mL, 14.3 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 (2회) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (1회)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-60% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 연황색 액체 (2.2 g, 84%)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.40-7.39 (m, 1H), 6.37-6.35 (m, 2H), 4.64-4.50 (br dd, 2H,  $J=25.8, 16.5$  Hz), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H). ESI (m/z): 232.0 (M+H).

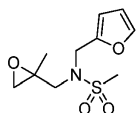
제조예 27: N-(푸란-2-일메틸)-N-(2-메틸알릴)메탄술폰아미드



수소화나트륨 (60% 미네랄 오일 분산액, 0.284 g, 7.1 mmol)을, 외부 빙조에 의해 0°C에서 유지된 무수 N,N-디메틸포름아미드 (12 mL) 중 N-(푸란-2-일메틸)메탄술폰아미드 (1.0 g, 5.7 mmol)의 교반하는 용액에 조금씩 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 주위 온도에서 50분 동안 교반하였다. 3-브로모-2-메틸프로판 (1.15 g, 8.6 mmol)을 한 번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 65°C에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 투명한 액체 (1.24 g, 95%)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.41-7.40 (m, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 6.29-6.28 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.77 (s, 3H).

제조예 28: N-(푸란-2-일메틸)-N-((2-메틸옥시란-2-일)메틸)메탄술폰아미드



무수 메틸렌 클로라이드 (20 mL) 중 N-(푸란-2-일메틸)-N-(2-메틸알릴)메탄술폰아미드 (1.0 g, 4.3 mmol)의 교반하는 용액에 3-클로로퍼벤조산 (70%, 2.1 g, 8.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 40°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 수성 아황산나트륨, 포화 수성 중탄산나트륨, 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-60%

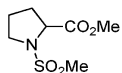
에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 투명한 오일 (0.278 g, 26%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.40-7.35 (dd, 1H, *J*=0.9, 1.8 Hz), 6.33-6.30 (m, 2H), 4.52-4.51(m, 2H), 3.48-3.43 (d, 1H, *J*=15 Hz), 3.13-3.09 (d, 1H, *J*=15 Hz), 2.73-2.72 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.70 (s, 3H), 2.62-2.61 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 1.35 (s, 3H).

[0383]

제조예 29: 메틸 1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-카르복실레이트



[0385]

메탄술포닐 클로라이드 (2.3 mL, 30 mmol)를 무수 메틸렌 클로라이드 (75 mL) 중 D/L-프롤린 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (5.0 g, 30.2 mmol) 및 트리에틸아민 (8.4 mL, 60 mmol)의 교반하는 용액에 천천히 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 물, 1N 수성 염산 (2 회), 포화 수성 중탄산나트륨, 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산 나트륨), 여과하였다. 용액을 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 황갈색 액체 (4.45 g, 72%)로서 수득하였다.

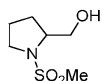
[0386]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4.53-4.49 (dd,

1H, *J*=8.7, 3.6 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 3H).

[0387]

제조예 30: (1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메탄올



[0389]

무수 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 메틸 1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (1.1 g, 4.6 mmol)를 외부 빙조를 사용하여 0℃에서 유지된 무수 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 수소화알루미늄리튬 (0.259 g, 6.8 mmol)의 교반하는 현탁액에 천천히 첨가하였다. 15분 후, 빙조를 제거하고, 반응물을 주위 온도로 가온되도록 하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 (1 mL)에 이어서 15% 수성 수산화나트륨 (1 mL), 및 물 (3 mL)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 이어서 황산마그네슘을 첨가하고, 추가로 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에테르로 3회 세척하고, 합한 유기 분획을 감압 하에 농축시켜 황색 오일 (0.7 g, 77%)을 수득하였다.

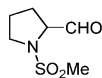
[0390]

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.78-3.57 (m, 3H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.64 (br s, 1H), 2.09-1.82 (m, 4H).

[0391]

제조예 31: 1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-카르브알데히드



[0393]

데스-마르틴 피아이오디난 (1.7 g, 4 mmol)을 무수 메틸렌 클로라이드 (20 mL) 중 (1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메탄올 (0.570 g, 3.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 24시간 동안 교반하고, 제2 분량의 데스-마르틴 피아이오디난 (1 g, 2.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 24시간 동안 교반하고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드 중 1-15% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 백색 왁스상 고체 (0.44 g, 78%)를 수득하였다.

[0394]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.58 (d, 1H, *J*=1.2 Hz), 4.25-4.20 (td, 1H, *J*=

6.9, 1.2 Hz), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H).

[0395]

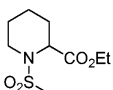
[0396] 제조예 32: 1-(메틸술폰닐)-2-(옥시란-2-일)피롤리딘



[0397]

[0398] 무수 디메틸술폰시드 (0.750 mL)를 트리메틸술폰소늄 아이오다이드 (0.187 g, 0.85 mmol) 및 수소화나트륨 (60% 미네랄 오일 분산액, 0.034 g, 0.85 mmol)에 첨가하고, 생성된 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 교반하는 용액에 무수 테트라히드로푸란 (1 mL) 중 1-(메틸술폰닐)피롤리딘-2-카르보알데히드 (0.100 g, 0.56 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화나트륨 (3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 함유하는 디메틸술폰시드 용액 (0.473 g)을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0399] 제조예 33: 에틸 1-(메틸술폰닐)피페리딘-2-카르복실레이트



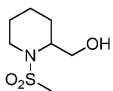
[0400]

[0401] 메탄술폰닐 클로라이드 (4.0 g, 35 mmol)를 무수 메틸렌 클로라이드 (88 mL) 중 에틸 피페콜리네이트, (5.5 g, 35 mmol) 및 트리에틸아민 (4.9 mL, 35 mmol)의 교반하는 용액에 천천히 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 물, 1N 수성 염산 (2회), 포화 수성 중탄산나트륨, 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하였다. 용액을 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 황갈색 액체 (6.9 g, 84%)로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.72-4.71(br d, 1H,  $J=3.6$  Hz), 4.24-4.16 (qd, 2H,  $J=6.9$ , 2.6 Hz), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.22-3.13 (td, 1H,  $J=12.3$ , 3.0 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 1.83-1.51 (m, 5H), 1.32-1.27 (td, 3H,  $J=7.0$ , 0.6 Hz), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 3H). ESI ( $m/z$ ): 235.9 (M+H).

[0402]

[0403] 제조예 34: (1-(메틸술폰닐)피페리딘-2-일)메탄올



[0404]

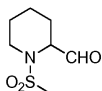
[0405] 무수 테트라히드로푸란 (40 mL) 중 에틸 1-(메틸술폰닐)피페리딘-2-카르복실레이트 (6.9 g, 29.3 mmol)를 외부 빙조를 사용하여 0°C에서 유지된 무수 테트라히드로푸란 (80 mL) 중 수소화알루미늄리튬 (1.5 g, 40 mmol)의 교반하는 현탁액에 천천히 첨가하였다. 15분 후, 빙조를 제거하고, 반응물을 주위 온도로 가온되도록 하고, 추가로 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물 (1.5 mL)에 이어서 수성 수산화나트륨 (1.5 mL), 및 물 (4.5 mL)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 이어서 황산마그네슘을 첨가하고, 추가로 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에테르로 3회 세척하고, 합한 유기 분획을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트로 세척하면서 실리카 겔의 패드에 통과시켜 목적 생성물을 투명한 액체 (4.9 g, 87%)로서 수득하였다.

$^1\text{H}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.06-4.03 (m, 1H), 3.96-3.92 (dd, 1H,  $J=11.1$ , 9.3 Hz), 3.73-3.68 (br d, 1H,  $J=14.1$  Hz), 3.61-3.56 (dd, 1H,  $J=11.1$ , 4.8 Hz), 3.12-3.03 (br t, 1H,  $J=12.1$  Hz), 2.96 (s, 3H), 2.17 (br s, 1H), 1.74-1.47 (m, 6H).

[0406]

[0407] 제조예 35: 1-(메틸술폰닐)피페리딘-2-카르보알데히드



[0408]

[0409] 테스-마르틴 피아이오디난 (21 g, 50 mmol)을 무수 메틸렌 클로라이드 (125 mL) 중 (1-(메틸술폰닐)피페리딘-2-

일)메탄올 (4.9 g, 25.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 24시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-75% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 백색 왁스상 고체 (1.1 g, 24% 수율)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$

9.56 (s, 1H), 4.61-4.58 (br d, 1H,  $J=6.3$  Hz), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.13-3.04 (td, 1H,  $J=12.0$ , 3.2 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.89-1.55 (m, 4H), 1.27-1.21 (m, 1H).

[0410]

[0411]

제조예 36: 1-(메틸술포닐)-2-비닐피페리딘



[0412]

[0413]

n-부틸리튬 (헥산 중 2.5N, 1.96 mL, 4.92 mmol)을 외부 냉각 조를 사용하여  $-78^\circ\text{C}$ 에서 유지된 무수 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 트리페닐포스포늄 브로마이드 (1.76 g, 4.92 mmol)의 차가운 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반한 다음,  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 무수 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 1-(메틸술포닐)피페리딘-2-카르보알데히드 (0.626 g, 3.28 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 교반하고, 이어서  $0^\circ\text{C}$ 로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화나트륨 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-70% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 투명한 오일 (0.369 g, 60%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.08-5.97 (m,

1H), 5.33-5.26 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.86-1.55 (m, 6H).

[0414]

[0415]

제조예 37: 1-(메틸술포닐)-2-(옥시란-2-일)피페리딘



[0416]

[0417]

무수 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중 1-(메틸술포닐)-2-비닐피페리딘 (0.369 g, 2.0 mmol)의 용액에 정제된 3-클로로피벤조산 (100%, 1.0 g, 6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 65시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 포화 수성 아황산나트륨을 첨가하고, 2상 용액을 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-60% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 백색 반고체 (0.128 g, 31%)를 수득하였다.

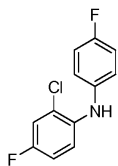
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.78-3.74

(br d, 1H,  $J=13.2$  Hz), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.88-2.85 (dd, 1H,  $J=4.8$ , 4.2 Hz), 2.68-2.66 (dd, 1H,  $J=4.8$ , 2.6 Hz), 1.81-1.60 (m, 6H). ESI (m/z): 205.9 (M+H).

[0418]

[0419]

제조예 38: 2-클로로-4-플루오로-N-(4-플루오로페닐)아닐린



[0420]

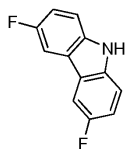
[0421]

둥근 바닥 플라스크에 1-브로모-4-플루오로벤젠 (6.011 g, 34.4 mmol), 2-클로로-4-플루오로아닐린 (5.000 g, 34.3 mmol), 크산트포스 (0.795 g, 1.4 mmol), 무수 톨루엔 (200 mL), 및 소듐 tert-부톡사이드 (4.952 g, 51.5 mmol)를 채웠다. 혼합물을 탈기하고 질소로 충전한 후, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.944 g, 1.0 mmol)를 첨가하고, 반응물을  $100^\circ\text{C}$ 에서 질소 하에 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을

셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 메틸렌 클로라이드로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-20% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 황색빛 오일 (5.63 g, 68%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (dd, 1H,  $J = 8.4, 3.0$  Hz), 7.12-6.98 (m, 5H), 6.88 (td, 1H,  $J = 8.7, 3.0$  Hz), 5.80 (br s, 1H).

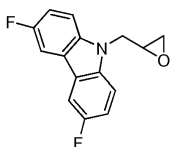
제조예 39: 3,6-디플루오로-9H-카르바졸



반응 튜브에 소듐 tert-부톡사이드 (7.218 g, 75.1 mmol), 2-클로로-4-플루오로-N-(4-플루오로페닐)아닐린 (3.600 g, 15.0 mmol), 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (0.305 g, 1.1 mmol), 팔라듐 디아세테이트 (0.169 g, 0.8 mmol), 및 무수 1,4-디옥산 (80 mL)을 채웠다. 튜브를 질소 하에 밀봉하고, 오일 조에서 110°C에서 20시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 2M 수성 염산 (90 mL)으로 처리하고, 메틸렌 클로라이드 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하였다. 고체를 헥산으로 행구고, 건조시켜 순수한 화합물을 백색 분말 (1.1 g, 36%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (br s, 1H), 7.67 (dd, 2H,  $J = 8.7, 2.4$  Hz), 7.36 (dd, 2H,  $J = 8.7, 4.2$  Hz), 7.19 (td, 2H,  $J = 9.0, 2.4$  Hz).

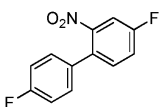
제조예 40: 3,6-디플루오로-9-(옥시란-2-일메틸)-9H-카르바졸



0°C에서 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 3,6-디플루오로-9H-카르바졸 (0.500 g, 2.5 mmol)의 교반 용액에 85% 수산화칼륨 (0.195 g, 3.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 에피브로모히드린 (0.407 mL, 4.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (0.575 g, 90%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (dd, 2H,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 7.39 (dd, 2H,  $J = 9.0, 3.9$  Hz), 7.24 (td, 2H,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 4.68 (dd, 1H,  $J = 15.9, 3.0$  Hz), 4.33 (dd, 1H,  $J = 15.9, 5.1$  Hz), 3.35 (m, 1H), 2.84 (t, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.55 (dd, 1H,  $J = 4.8, 2.4$  Hz).

제조예 41: 4,4'-디플루오로-2-니트로-1,1'-비페닐



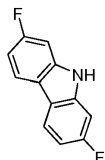
마이크로웨이브 반응 용기에 물 (10 mL) 중 2-클로로-5-플루오로니트로벤젠 (0.878 g, 5.0 mmol), 4-플루오로페닐보론산 (0.770 g, 5.5 mmol), 탄산나트륨 (1.590 g, 15.0 mmol), 팔라듐 디아세테이트 (0.045 g, 0.2 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (1.612 g, 5.0 mmol)를 채웠다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 165°C로 10



분 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르 및 0.1N 수성 수산화나트륨에 부었다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-30% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 황색 고체 (0.61 g, 52%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.61 (dd, 1H,  $J = 8.1, 2.7$  Hz), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 2H).

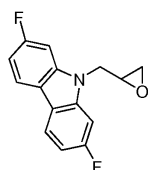
제조예 42: 2,7-디플루오로-9H-카르바졸



무수 1,2-디클로로벤젠 (5 mL) 중 4,4'-디플루오로-2-니트로-1,1'-비페닐 (0.580 g, 2.5 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.617 g, 6.2 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 반응기에서 175°C로 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고진공 하에 농축시켜 흑색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 담갈색 분말 (0.41 g, 82%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.10 (br s, 1H), 7.93 (dd, 2H,  $J = 8.7, 5.4$  Hz), 7.11 (dd, 2H,  $J = 9.3, 2.4$  Hz), 6.99 (ddd, 2H,  $J = 9.6, 9.0, 2.4$  Hz).

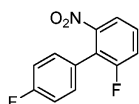
제조예 43: 2,7-디플루오로-9-(옥시란-2-일메틸)-9H-카르바졸



0°C에서 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 2,7-디플루오로-9H-카르바졸 (0.400 g, 2.0 mmol)의 교반 용액에 85% 수산화칼륨 (0.156 g, 2.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 에피브로모히드린 (0.326 mL, 3.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (0.47 g, 92%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (dd, 2H,  $J = 8.4, 5.4$  Hz), 7.14 (dd, 2H,  $J = 9.9, 2.4$  Hz), 6.99 (td, 2H,  $J = 9.0, 2.4$  Hz), 4.60 (dd, 1H,  $J = 15.9, 2.7$  Hz), 4.25 (dd, 1H,  $J = 15.9, 5.1$  Hz), 3.35 (m, 1H), 2.86 (t, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.57 (dd, 1H,  $J = 4.8, 2.7$  Hz).

제조예 44: 2,4'-디플루오로-6-니트로-1,1'-비페닐



마이크로웨이브 반응 용기에 물 (10 mL) 및 1,4-디옥산 (1 mL) 중 2-클로로-3-플루오로니트로벤젠 (1.500 g, 8.5 mmol), 4-플루오로페닐보론산 (1.315 g, 9.4 mmol), 탄산나트륨 (2.717 g, 25.6 mmol), 팔라듐 디아세테이트 (0.077 g, 0.3 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (2.755 g, 8.5 mmol)를 채웠다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 100°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르 및 0.1N 수성 수산화나트륨에 부었다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-30% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정

제하여 목적 생성물을 황색 고체 (1.15 g, 57%)로서 수득하였다.

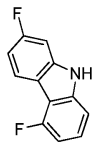
<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.70 (dt, 1H, *J* = 8.4, 1.5 Hz), 7.51 (td, 1H, *J* = 8.4, 5.4 Hz), 7.41 (td, 1H, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 2H).

[0446]

[0447]

제조예 45: 2,5-디플루오로-9H-카르바졸



[0448]

[0449]

무수 1,2-디클로로벤젠 (2 mL) 중 2,4'-디플루오로-6-니트로-1,1'-비페닐 (1.100 g, 4.7 mmol) 및 트리페닐포스핀 (3.067 g, 11.7 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 반응기에서 175℃로 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (0.84 g, 88%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.17 (br s, 1H), 8.12 (dd, 1H, *J* = 8.7, 5.1 Hz), 7.33 (td, 1H, *J* = 8.1, 5.1 Hz), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.12 (dd, 1H, *J* = 9.3, 2.4 Hz), 7.02 (td, 1H, *J* = 9.3, 2.4 Hz), 6.93 (dd, 1H, *J* = 9.6, 7.8 Hz).

[0450]

[0451]

제조예 46: 2,5-디플루오로-9-(옥시란-2-일메틸)-9H-카르바졸



[0452]

[0453]

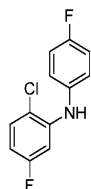
0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 2,5-디플루오로-9H-카르바졸 (0.530 g, 2.6 mmol)의 교반 용액에 85% 수산화칼륨 (0.207 g, 3.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 에피브로모히드린 (0.432 mL, 5.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (0.59 g, 87%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (dd, 1H, *J* = 8.7, 5.7 Hz), 7.38 (td, 1H, *J* = 8.1, 5.4 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.15 (dd, 1H, *J* = 9.6, 2.1 Hz), 7.03 (ddd, 1H, *J* = 9.6, 9.0, 2.4 Hz), 6.95 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 8.1, 0.6 Hz), 4.64 (dd, 1H, *J* = 15.9, 3.0 Hz), 4.31 (dd, 1H, *J* = 15.9, 5.1 Hz), 3.36 (m, 1H), 2.85 (t, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.57 (dd, 1H, *J* = 4.5, 2.4 Hz).

[0454]

[0455]

제조예 47: 2-클로로-5-플루오로-N-(4-플루오로페닐)아닐린



[0456]

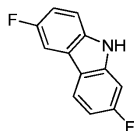
[0457]

둥근 바닥 플라스크에 1-브로모-4-플루오로벤젠 (4.809 g, 27.5 mmol), 2-클로로-5-플루오로아닐린 (4.000 g, 27.5 mmol), 크산트포스 (0.636 g, 1.1 mmol), 무수 톨루엔 (100 mL), 및 소듐 tert-부톡사이드 (3.961 g, 41.2 mmol)를 채웠다. 혼합물을 탈기하고 아르곤으로 충전한 후, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.755 g, 0.8 mmol)을 첨가하고, 반응물을 110℃에서 아르곤 하에 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 처리하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고

(무수 황산마그네슘), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-20% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일 (5.75 g, 87%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (dd, 1H,  $J = 9.0, 5.4$  Hz), 7.23-7.03 (m, 4H), 6.71 (dd, 1H,  $J = 10.8, 2.4$  Hz), 6.47 (td, 1H,  $J = 8.1, 3.0$  Hz), 6.09 (br s, 1H).

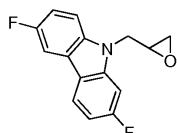
제조예 48: 2,6-디플루오로-9H-카르바졸



소듐 tert-부톡시드 (11.429 g, 118.9 mmol), 2-클로로-5-플루오로-N-(4-플루오로페닐)아닐린 (5.700 g, 23.8 mmol) 및 무수 1,4-디옥산 (120 mL)의 혼합물을 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (0.483 g, 1.7 mmol) 및 팔라듐 디아세테이트 (0.267 g, 1.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 오일 조 중에서 110°C에서 20시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 2M 수성 염산 (90 mL)으로 처리하고, 메틸렌 클로라이드 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하였다. 고체를 헥산으로 행구고, 건조시켜 순수한 화합물을 백색 분말 (0.80 g, 17%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (br s, 1H), 7.94 (dd, 1H,  $J = 8.7, 5.7$  Hz), 7.67 (dd, 1H,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 7.35 (dd, 1H,  $J = 9.0, 4.5$  Hz), 7.14 (td, 1H,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.11 (dd, 1H,  $J = 9.3, 2.4$  Hz), 6.98 (ddd, 1H,  $J = 9.3, 8.4, 2.4$  Hz).

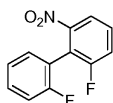
제조예 49: 2,6-디플루오로-9-(옥시란-2-일메틸)-9H-카르바졸



0°C에서 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 2,6-디플루오로-9H-카르바졸 (0.460 g, 2.3 mmol)의 교반 용액에 85% 수산화칼륨 (0.179 g, 2.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 에피브로모히드린 (0.375 mL, 4.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (0.55 g, 94%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (dd, 1H,  $J = 8.7, 5.7$  Hz), 7.68 (dd, 1H,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 7.38 (dd, 1H,  $J = 8.7, 4.2$  Hz), 7.20 (td, 1H,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.13 (dd, 1H,  $J = 9.9, 2.1$  Hz), 6.98 (ddd, 1H,  $J = 9.6, 9.0, 2.4$  Hz), 4.64 (dd, 1H,  $J = 15.9, 2.7$  Hz), 4.29 (dd, 1H,  $J = 15.9, 5.1$  Hz), 3.35 (m, 1H), 2.85 (t, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.56 (dd, 1H,  $J = 4.8, 2.4$  Hz).

제조예 50: 2,2'-디플루오로-6-니트로-1,1'-비페닐

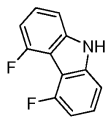


아르곤 하에 2-브로모-3-플루오로니트로벤젠 (1.500 g, 6.8 mmol), 2-플루오로페닐보론산 (1.145 g, 8.2 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (50 mL), 및 2.0 M 수성 탄산칼륨 (10 mL)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (0.394 g, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각

시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-30% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 연황색 고체 (0.780 g, 49%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (dt, 1H,  $J = 7.8, 1.2$  Hz), 7.56 (td, 1H,  $J = 8.1, 5.7$  Hz), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 3H).

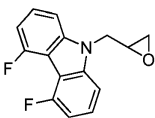
제조예 51: 4,5-디플루오로-9H-카르바졸



무수 1,2-디클로로벤젠 (1.5 mL) 중 2,2'-디플루오로-6-니트로-1,1'-비페닐 (0.740 g, 3.1 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (2.063 g, 7.9 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 반응기에서 175°C로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (5-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (0.28 g, 44%)로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.26 (br s, 1H), 7.39 (tt, 2H,  $J = 8.1, 2.4$  Hz), 7.22 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 6.97 (dt, 2H,  $J = 8.1, 5.1$  Hz).

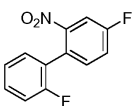
제조예 52: 4,5-디플루오로-9-(옥시란-2-일메틸)-9H-카르바졸



0°C에서 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 4,5-디플루오로-9H-카르바졸 (0.270 g, 1.3 mmol)의 교반 용액에 85% 수산화칼륨 (0.105 g, 1.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 에피브로모히드린 (0.220 mL, 2.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (0.315 g, 91%)로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (tt, 2H,  $J = 8.1, 2.4$  Hz), 7.25 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 6.99 (dt, 2H,  $J = 9.9, 4.2$  Hz), 4.68 (dd, 1H,  $J = 15.9, 3.0$  Hz), 4.38 (dd, 1H,  $J = 15.9, 5.1$  Hz), 3.37 (m, 1H), 2.85 (t, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.57 (dd, 1H,  $J = 4.5, 2.4$  Hz).

제조예 53: 2',5-디플루오로-2-니트로-1,1'-비페닐

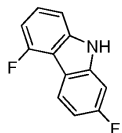


아르곤 하에 2-브로모-4-플루오로니트로벤젠 (1.500 g, 6.8 mmol), 2-플루오로페닐보론산 (1.145 g, 8.2 mmol), N,N-디메틸아세트아미드 (50 mL), 및 2.0 M 수성 탄산칼륨의 용액 (10 mL)에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.394 g, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-30% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 담황색 오일 (1.5 g, 94%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (dd, 1H,  $J = 9.0, 5.1$  Hz), 7.44 (m, 1H), 7.34 (td, 1H,  $J = 7.5, 2.1$  Hz), 7.31-7.10 (m, 4H).



[0483] 제조예 54: 3,5-디플루오로-9H-카르바졸



[0484]

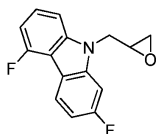
[0485] 무수 1,2-디클로로벤젠 (5 mL) 중 2',5-디플루오로-2-니트로-1,1'-비페닐 (1.400 g, 6.0 mmol) 및 트리페닐포스핀 (3.903 g, 14.9 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 반응기에서 175℃로 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (5-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 밝은 갈색 고체 (0.62 g, 51%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.12

(br s, 1H), 7.87 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.4 Hz), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H, *J* = 10.2, 8.1 Hz).

[0486]

[0487] 제조예 55: 3,5-디플루오로-9-(옥시란-2-일메틸)-9H-카르바졸



[0488]

[0489] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 3,5-디플루오로-9H-카르바졸 (0.300 g, 1.5 mmol)의 교반 용액에 85% 수산화칼륨 (0.117 g, 1.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 에피브로모히드린 (0.244 mL, 3.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 회백색 고체 (0.36 g, 94%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.7 Hz), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H, *J* = 9.9, 7.8 Hz), 4.68 (dd, 1H, *J* = 15.9, 3.0 Hz), 4.35 (dd, 1H, *J* = 15.9, 5.1 Hz), 3.36 (m, 1H), 2.85 (t, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.56 (dd, 1H, *J* = 4.5, 2.7 Hz).

[0490]

[0491] 제조예 56: 6-메틸-1,2-티아지난 1,1-디옥시드

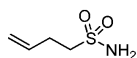


[0492]

[0493] 0℃에서 무수 아세트니트릴 (60 mL) 및 tri에틸아민 (7.056 mL, 50.8 mmol) 중 3-클로로프로필아민 히드로클로라이드 (3.000 g, 23.1 mmol)의 교반 용액에 에탄술포닐 클로라이드 (2.967 g, 23.1 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. tri에틸아민 히드로클로라이드를 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 테트라히드로푸란으로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 할로술포나미드 중간체 (4.35 g)를 수득하였으며, 이를 무수 테트라히드로푸란 (60 mL) 중에 용해시키고, -30℃로 냉각시켰다. 디이소프로필아민 (0.584 g, 5.8 mmol) 및 1,10-페난트롤린 (0.010 g)을 첨가한 후, 헥산 중 용액 n-BuLi (50 mmol, 2.5 M)를, -30℃ 내지 -10℃ 범위의 내부 온도를 유지하면서 30분의 기간에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃로 2시간에 걸쳐 천천히 가온하였다. 0℃에서 추가로 2시간 후, 반응물을 2N 수성 염산의 첨가에 의해 퀀칭하였다 (pH 5로 조정됨). 포화 수성 염화나트륨을 첨가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산마그네슘), 여과하고, 농축시켜 생성물을 황색 오일 (2.73 g, 79%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20 (br s, 1H), 3.54-3.28 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.41 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz).

제조예 57: 부트-3-엔-1-술폰아미드



물 (15 mL) 중 4-브로모-1-부텐 (3.000 g, 22.2 mmol) 및 아황산나트륨 (3.356 g, 26.6 mmol)의 혼합물을 환류 하에 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 수용액을 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에 농축시켜 백색 분말을 수득하였으며, 이를 100℃에서 진공 하에 건조시켜 조 부트-3-엔-1-술폰산 및 염 (약 6.2 g)의 혼합물을 수득하였고, 이어서 이를 옥시염화인 (20.7 mL, 222.2 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 130℃에서 6시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 (50 mL)로 처리하고, 암모니아 기체를 0℃에서 천천히 도입하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 황색 오일 (2.1 g, 70%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.85 (m, 1H), 5.19 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz), 5.15 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 4.69 (br s, 2H), 3.24 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.65 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz).

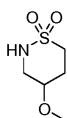
제조예 58: 2-티아-1-아자비시클로[3.1.0]헥산 2,2-디옥시드



실온에서 아르곤 하에 부트-3-엔-1-술폰아미드 (1.300 g, 9.6 mmol), 아이오도소벤젠 디아세테이트 (3.252 g, 10.1 mmol), 산화알루미늄 (1.030 g, 10.1 mmol), 및 메틸렌 클로라이드 (50 mL)의 혼합물에 아세트산로듐(II) (0.80 g)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 40℃에서 5시간 동안 격렬히 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 메틸렌 클로라이드로 세척하였다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (0.61 g, 48%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.21 (m, 1H), 3.15 (dt, 1H, *J* = 13.2, 4.5 Hz), 2.82 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.49 (dd, 1H, *J* = 5.1, 2.4 Hz), 2.31 (dd, 1H, *J* = 4.5, 3.0 Hz).

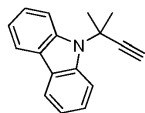
제조예 59: 4-메톡시-1,2-티아지난 1,1-디옥시드



2-티아-1-아자비시클로[3.1.0]헥산 2,2-디옥시드 (0.600 g, 4.5 mmol), p-톨루엔술폰산 수화물 (0.086 g, 0.5 mmol) 및 메탄올 (50 mL)의 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (0.56 g, 75%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.43 (br s, 1H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.36-3.23 (m, 2H), 3.08 (dt, 1H, *J* = 13.5, 3.9 Hz), 2.50-2.23 (m, 2H).

[0507] 제조예 60: 9-(2-메틸부트-3-인-2-일)-9H-카르바졸



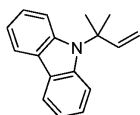
[0508]

[0509] 0℃에서 무수 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 카르바졸 (2.500 g, 15.0 mmol)의 교반 용액에 미네랄 오일 중 60% 수소화나트륨 (0.718 g, 17.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 3-클로로-3-메틸-1-부틴 (2.300 g, 22.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-70% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 밝은 갈색 고체 (1.7 g, 49%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 8.04 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.41 (td, 2H,  $J = 8.1, 1.5$  Hz), 7.24 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 2.67 (s, 1H), 2.28 (s, 6H).

[0510]

[0511] 제조예 61: 9-(2-메틸부트-3-엔-2-일)-9H-카르바졸



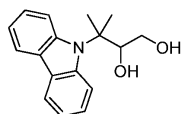
[0512]

[0513] 9-(2-메틸부트-3-인-2-일)-9H-카르바졸 (1.600 g, 6.9 mmol), 퀴놀린 (0.810 mL, 6.9 mmol), 벤젠 (70.0 mL) 및 황산바륨 상 5% 팔라듐 (0.190 g)의 혼합물을 수소의 분위기 하에 실온에서 교반하였다. 목적하는 양의 수소가 소비되면 (~45분), 반응을 멈추고 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-20% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 무색 오일 (1.55 g, 96%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 7.81 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.35 (t, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.21 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 6.41 (dd, 1H,  $J = 17.7, 10.5$  Hz), 5.32-5.20 (m, 2H), 2.06 (s, 6H).

[0514]

[0515] 제조예 62: 3-(9H-카르바졸-9-일)-3-메틸부탄-1,2-디올



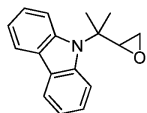
[0516]

[0517] 아세트니트릴 (10 mL) 및 물 (3 mL) 중 9-(2-메틸부트-3-엔-2-일)-9H-카르바졸 (0.400 g, 1.7 mmol), 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (0.398 g, 3.4 mmol)의 교반 용액에 4% 사산화오스륨 용액 (0.540 mL, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 황색 고체 (0.43 g, 94%)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 7.84 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.37 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 7.23 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 4.84 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.82 (br s, 1H). ESI  $m/z$ : 269.8 (M+H).

[0518]

[0519] 제조예 63: 9-(2-(옥시란-2-일)프로판-2-일)-9H-카르바졸



[0520]

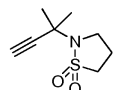
[0521] 0℃에서 피리딘 (5.0 mL, 61.8 mmol) 및 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중 3-(9H-카르바졸-9-일)-3-메틸부탄-1,2-디올 (0.430 g, 1.6 mmol)의 교반 용액에 p-톨루엔설포닐 클로라이드 (0.609 g, 3.2 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨, 1N 수성 염산에 이어서 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 조 토실레이트 (0.650 g)를 수득하였다. 0℃에서 메탄올 (20 mL) 중 조 토실레이트 (0.650 g, 1.5 mmol)의 교반 혼합물에 탄산칼륨 (0.255 g, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (0.295 g, 76%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.39 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.23 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.66 (m, 1H), 3.09 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 2.98 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

[0522]

[0523] 제조예 64: 2-(2-메틸부트-3-인-2-일)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



[0524]

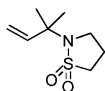
[0525] 0℃에서 무수 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 1,3-프로판설포탐 (2.000 g, 16.5 mmol)의 교반 용액에 미네랄 오일 중 60% 수소화나트륨 (1.981 g, 49.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 3-클로로-3-메틸-1-부틴 (2.300 g, 22.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 조심스럽게 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-70% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 황색 오일 (1.35 g, 44%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.52 (t, 2H, J = 6.6 Hz),

3.23 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.46 (s, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 1.74 (s, 6H).

[0526]

[0527] 제조예 65: 2-(2-메틸부트-3-엔-2-일)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



[0528]

[0529] 2-(2-메틸부트-3-인-2-일)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드 (1.350 g, 7.2 mmol), 퀴놀린 (0.852 mL, 7.2 mmol), 벤젠 (70.0 mL) 및 황산바륨 상 5% 팔라듐 (0.20 g)의 혼합물을 수소의 분위기 하에 실온에서 교반하였다. 목적하는 양의 수소가 소비되면 (~1시간), 반응을 멈추고 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-70% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 약 40% 퀴놀린을 함유하는 황색빛 오일 (2.22 g)로서 수득하였다.

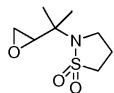
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.04 (dd, 1H, J = 17.4,

10.5 Hz), 5.16 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 5.15 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 3.29 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.21

(t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.56 (s, 6H).

[0530]

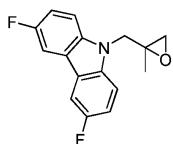
[0531] 제조예 66: 2-(2-(옥시란-2-일)프로판-2-일)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



[0532]

[0533] 아세트니트릴 (10 mL) 및 물 (3 mL) 중 60% 2-(2-메틸부트-3-엔-2-일)이소티아졸리딘 1,1-디옥시드 (1.0 g, 3.2 mmol), 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (0.743 g, 6.3 mmol)의 교반 용액에 4% 사산화오스튬 용액 (1.007 mL, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 조 디올을 수득하였다. 0℃에서 피리딘 (1.0 mL, 12.4 mmol) 및 메틸렌 클로라이드 (2 mL) 중 2-(3,4-디히드록시-2-메틸부탄-2-일)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드 (0.065 g, 0.3 mmol)의 교반 용액에 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (0.111 g, 0.6 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨, 1N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 조 토실레이트 (0.040 g)를 수득하였다. 0℃에서 메탄올 (5 mL) 중 조 토실레이트 (0.040 g, 0.1 mmol)의 교반 혼합물에 탄산칼륨 (0.048 g, 0.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 조 에폭시드 (0.02 g)를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0534] 제조예 67: 3,6-디플루오로-9-((2-메틸옥시란-2-일)메틸)-9H-카르바졸



[0535]

[0536] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 3,6-디플루오로-9H-카르바졸 (2.0 g, 9.8 mmol)의 교반 용액에 85% 수산화칼륨 (0.780 g, 11.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 2-(클로로메틸)-2-메틸옥시란 (2.098 g, 19.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-50% 메틸렌 클로라이드/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (1.7 g, 63%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (dd, 2H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, J = 9.0, 2.4 Hz), 4.62 and 4.22 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 2.71 & 2.66 (AB, 2H, J = 4.5 Hz), 1.33 (s, 3H).

[0537]

[0538] 제조예 68: N-이소프로필메탄술포나미드



[0539]

[0540] 0℃에서 메틸렌 클로라이드 (30 mL) 중 2-아미노프로판 (1.200 g, 20.3 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (3.355 mL, 20.3 mmol) 및 피리딘 (1.642 mL, 20.3 mmol)의 교반 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (1.571 mL, 20.3 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-80% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 저융점 고체 (2.7 g, 97%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.25 (br s, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.27 (d, 6H, J = 6.6 Hz).

[0541]



[0542] 제조예 69: N-시클로프로필메탄술폰아미드



[0543]

[0544] 0℃에서 메틸렌 클로라이드 (30 mL) 중 시클로프로필아민 (1.200 g, 21.0 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (3.474 mL, 21.0 mmol) 및 피리딘 (1.700 mL, 21.0 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (1.627 mL, 21.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-80% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 저융점 고체 (2.7 g, 95%)로서 수득하였다.

[0545]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.86 (br s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 0.85-0.65 (m, 4H).

[0546] 제조예 70: N-시클로부틸메탄술폰아미드



[0547]

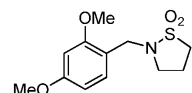
[0548] 0℃에서 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중 시클로부틸아민 (0.400 g, 5.6 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.930 mL, 5.6 mmol) 및 피리딘 (0.455 mL, 5.6 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.435 mL, 5.6 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-80% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 저융점 고체 (0.82 g, 98%)로서 수득하였다.

$^1\text{H}$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.62 (br s, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H).

[0549]

[0550] 제조예 71: 2-(2,4-디메톡시벤질)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



[0551]

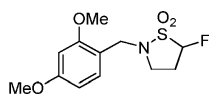
[0552] 무수 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 1,1-(아조디카르보닐) 디피페리딘 (1.874 g, 7.4 mmol)의 용액을 무수 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 1,3-프로판술포 (0.6 g, 4.95 mmol), 트리페닐포스핀 (1.95 g, 7.4 mmol), 및 2,4-디메톡시벤질 알콜 (1.0 g, 6.2 mmol)의 0℃ 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트/헥산 중에 현탁시켜 백색 고체를 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 실리카 겔 크로마토그래피 (25-70% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 연황색 오일 (0.505 g)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$

( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.31-7.28 (dd, 1H,  $J = 0.6, 7.8$  Hz), 6.49-6.44 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 4H), 2.32-2.23 (m, 2H).

[0553]

[0554] 제조예 72: 2-(2,4-디메톡시벤질)-5-플루오로-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



[0555]

[0556] 질소의 분위기 하에, -78℃로 냉각된 무수 테트라히드로푸란 (200 mL) 중 2-(2,4-디메톡시벤질)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드 (4.0 g, 14.7 mmol)의 용액에 n-부틸 리튬 (11.5 mL, 헥산 중 2.5 N)을 천천히 첨가하고, 생성된 용액을 1.5시간 동안 교반하였다. 0℃로 냉각된 무수 테트라히드로푸란 (60 mL) 중 N-플루오로벤젠 술폰아미드 (10.5 g, 33 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 천천히 첨가하고, -78℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 실온

으로 가온하고, 추가로 2.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 (250 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 디에틸 에테르로 추출하고, 소결 유리 필터를 통해 여과하여 불용성 생성물을 제거하였다. 고체를 소량의 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 여과물을 실리카 겔 플러그 (50% 에틸 아세테이트/헥산으로 세척하면서)에 통과시키고, 디에틸 에테르 추출물과 합하였다. 합한 유기 용액을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (20-60% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하였다. 이 물질을 정제용 HPLC, (C18 칼럼, 아세토니트릴/물 구배 사용)에 의해 추가로 정제하여 저융점 황갈색 고체 (0.519 g)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.24-7.21 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 6.49-6.44 (m, 2H), 5.51-5.31 (ddd, 1H,  $J = 1.8, 5.1, 54$  Hz), 4.44-4.39 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz), 4.20-4.15 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.65-2.35 (m, 2H).

[0557]

[0558] HPLC 분석: (C18, 물 중 25-95% 아세토니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 10분에 걸침: 체류 시간, 254 nm에서의 % 면적): 7.51분, 97%.

[0559] 제조예 73: 5-플루오로-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



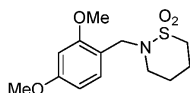
[0560]

[0561] 0°C로 냉각시킨 메틸렌 클로라이드 (50 mL) 중 2-(2,4-디메톡시벤질)5-플루오로-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드 (0.519 g, 1.9 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (25 mL)을 첨가하였다. 용액을 0°C에서 2.5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20-70% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 황갈색 고체 (0.212 g)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.52-5.50 (ddd, 1H,  $J = 1.5, 4.5, 53.1$  Hz), 4.57 (br s, 1H), 3.57-3.33 (m, 2H), 2.78-2.48 (m, 2H).

[0562]

[0563] 제조예 74: 2-(2,4-디메톡시벤질)-1,2-티아지난-1,1-디옥시드



[0564]

[0565] 무수 디에틸 에테르 중 2,4-디메톡시벤질 알콜 (4.94 g, 29.3 mmol)의 0.5 M 용액에 무수 피리딘 (4.75 mL, 58.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 티오닐 클로라이드 (5.98 mL, 80.7 mmol)를 5-10분에 걸쳐 천천히 첨가하고, 반응물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (120 mL)에 붓고, 층을 분리하였다. 수성 층을 디에틸 에테르 (2 x 60 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 빙수 (60 mL) 및 5:1 포화 수성 염화나트륨:포화 수성 중탄산나트륨의 용액 (2 x 60mL)으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, ~5mL의 액체로 농축시켰다. 조 용액을 벤젠 (200 mL) 중에 용해시키고, 10-15 mL의 액체로 재농축시키고, 이를 즉시 후속 단계에 사용하였다. 무수 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 1,4-부탄술포 (2.800 g, 20.7 mmol)을 0°C로 냉각시키고, 수소화나트륨을 소량씩 첨가하고, 0°C에서 5분 동안 및 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물은 슬러리가 되었고, 이를 0°C로 냉각시키고, 벤젠 중 1-(클로로메틸)-2,4-디메톡시벤젠의 용액을 첨가하고, 0°C에서 교반하고, 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (300 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (15-60% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 백색 고체 (4.78 g)를 수득하였다.

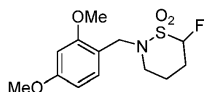
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.25 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.48-6.45 (dd, 1H,  $J = 2.4, 8.1$  Hz), 6.43-6.42 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 4.29 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H).

[0566]

[0567] HPLC 분석: (C18, 물 중 25-99% 아세토니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 10분에 걸침: 체류 시간, 254 nm

에서의 % 면적): 6.93분, 98%.

[0568] 제조예 75: 2-(2,4-디메톡시벤질)-6-플루오로-1,2-티아지난-1,1-디옥시드



[0569]

[0570] 무수 테트라히드로푸란 (250 mL) 중 2-(2,4-디메톡시벤질)-1,2-티아지난-1,1-디옥시드 (4.780 g, 16.8 mmol)를 -78℃로 냉각시키고, n-부틸리튬 (13 mL, 헥산 중 2.5N)을 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 무수 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 N-플루오로벤젠 술폰이미드 (11.885 g, 37.7 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 -78℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄에 붓고, 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 추출하고, 고체 침전물을 여과하고, 용액을 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (20-60% 에틸 아세테이트/헥산)에 이어서 정제용 HPLC (C18, 25-95% 아세토니트릴/물 + 0.1% 디에틸 아민)에 의해 정제하여 연황색 오일 (0.99 g)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.24 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 6.49-6.46 (dd, 1H,  $J = 8.1, 2.4$  Hz), 6.44-6.43 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 5.35-5.16 (m, 1H), 4.55-4.37 (dd, 2H,  $J = 15.0, 38.4$  Hz), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  -156.7 (t, 1F,  $J = 42$  Hz).

[0571]

[0572] HPLC 분석: (C18, 물 중 10-95% 아세토니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 20분에 걸침: 체류 시간, 254 nm에서의 % 면적): 13.5분, 97%.

[0573] 제조예 76: 6-플루오로-1,2-티아지난-1,1-디옥시드



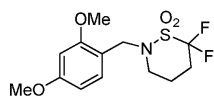
[0574]

[0575] 메틸렌 클로라이드 (40 mL) 중 2-(2,4-디메톡시벤질)-6-플루오로-1,2-티아지난-1,1-디옥시드 (0.532 g, 1.8 mmol)를 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 (25 mL)을 첨가하고, 생성된 적색 용액을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20-70% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 투명한 액체 (0.213 g, 79%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.35-5.33 (dd, 0.5H,  $J = 5.0, 2.4$  Hz), 5.19-5.17 (t, 0.5H,  $J = 3.6$  Hz), 4.76 (br s, 1H), 3.52-3.32 (m, 2H), 2.56-2.40 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 1H).

[0576]

[0577] 제조예 77: 2-(2,4-디메톡시벤질)-6,6-디플루오로-1,2-티아지난-1,1-디옥시드



[0578]

[0579] -78℃로 냉각된 무수 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 2-(2,4-디메톡시벤질)-6-플루오로-1,2-티아지난-1,1-디옥시드 (0.500 g, 1.8 mmol)의 용액에 헥산 중 2.5 N n-부틸 리튬 (1.262 mL, 3.2 mmol)을 천천히 첨가하였다. 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 무수 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 N-플루오로벤젠 술폰이미드 (1.243 g, 3.9 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 천천히 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄에 붓고, 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (15-60% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 황색 오일 (0.09 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.25-7.21 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.50-6.47 (dd, 1H, *J* = 2.4, 8.4 Hz), 6.45-6.44 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 4.43 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.38-3.37 (t, 2H, *J* = 5.1 Hz), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H).

[0580]

[0581] 제조예 78: 6,6-디플루오로-1,2-티아지난-1,1-디옥시드



[0582]

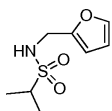
[0583] 메틸렌 클로라이드 (7 mL) 중 2-(2,4-디메톡시벤질)-6,6-디플루오로-1,2-티아지난-1,1-디옥시드 (0.090 g, 0.3 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (4 mL)을 첨가하고, 생성된 적색 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-60% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 투명한 오일 (0.034 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 4.85 (br s, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H).

[0584]

[0585] 제조예 79: N-(푸란-2-일메틸)프로판-2-술폰아미드



[0586]

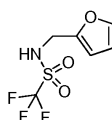
[0587] 0℃에서 피리딘 (10 mL) 중 푸르푸릴아민 (1.040 g, 10.7 mmol)의 교반 용액에 2-프로판술폰닐 클로라이드 (1.0 mL, 8.9 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 층을 1N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물 (0.84 g, 46%)을 황색빛 농후한 오일로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (dd, 1H, *J* = 1.8,

0.9 Hz), 6.35 (dd, 1H, *J* = 3.3, 1.8 Hz), 6.29 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 4.42 (br s, 1H), 4.33 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.08 (m, 1H), 1.35 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz).

[0588]

[0589] 제조예 80: 1,1,1-트리플루오로-N-(푸란-2-일메틸)메탄술폰아미드



[0590]

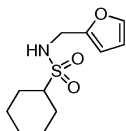
[0591] 0℃에서 피리딘 (10 mL) 중 푸르푸릴아민 (0.899 g, 9.3 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로메탄술폰닐 클로라이드 (1.300 g, 7.7 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 층을 1N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물 (1.5 g, 85%)을 황색빛 오일로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (dd, 1H, *J* = 1.8,

0.9 Hz), 6.38 (dd, 1H, *J* = 3.3, 1.8 Hz), 6.36 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 5.10 (br s, 1H), 4.48 (s, 2H).

[0592]

[0593] 제조예 81: N-(푸란-2-일메틸)시클로헥산술폰아미드

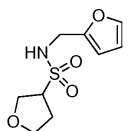


[0594]

[0595] 0℃에서 피리딘 (5 mL) 중 푸르푸릴아민 (0.319 g, 3.3 mmol)의 교반 용액에 시클로헥산술폰일 클로라이드 (0.500 g, 2.7 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 층을 1N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물 (0.325 g, 49%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0596]

[0597] 제조예 82: N-(푸란-2-일메틸)테트라히드로푸란-3-술폰아미드



[0598]

[0599] 0℃에서 피리딘 (2 mL) 중 푸르푸릴아민 (0.171 g, 1.8 mmol)의 교반 용액에 테트라히드로푸란-3-술폰일 클로라이드 (0.250 g, 1.5 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 층을 1N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물 (0.220 g, 65%)을 농후한 오일로서 수득하였다.

[0600]

[0601] 제조예 83: 1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드



[0602]

[0603] 피리딘 (20 mL) 중 1,3-디아미노프로판 (1.0 mL, 11.9 mmol)의 교반 혼합물에 술폰아미드 (2.282 g, 23.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 오일 조에서 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 염화나트륨 사이에 분배하였다. 유기 층을 1N 수성 염산, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 백색 고체 (0.085 g, 5%)를 수득하였다.

[0604]

[0605] 제조예 84: 2-메틸-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드



[0606]

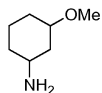
[0607] 피리딘 (20 mL) 중 N-메틸-1,3-디아미노프로판 (1.70 mL, 16.3 mmol)의 교반 혼합물에 술폰아미드 (1.877 g,



19.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 오일 조에서 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 염화나트륨 사이에 분배하였다. 유기 층을 1N 수성 염산, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 무색 오일 (1.3 g, 53%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.11 (br s, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.32 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 2.78 (s, 3H), 1.85-1.72 (m, 2H).

제조예 85: 3-메톡시시클로헥산아민



무수 톨루엔 (65 mL) 중 3-메톡시시클로헥산카르복실산 (시스 및 트랜스 97%의 혼합물) (1.50 g, 9.5 mmol), 디페닐포스포릴 아지드 (2.043 mL, 9.5 mmol), 및 트리에틸아민 (1.582 mL, 11.4 mmol)의 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 소듐 트리메틸실란올레이트 (테트라히드로푸란 중 1 M 용액 18.964 mL, 19.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 5% 수성 시트르산 (100 mL)으로 켄칭하고, 교반하고, 감압 하에 대략 절반 부피로 농축시키고, 디에틸 에테르 (2x)로 세척하고, 수산화나트륨을 사용하여 염기성 pH로 조정하고, 메틸렌 클로라이드 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-12% 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 부분적으로 정제된 물질을 수득하였다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 1 N 수성 염산 (3x)으로 추출하였다. 합한 수성 층을 15% 수성 수산화나트륨을 사용하여 염기성 pH로 조정하고, 메틸렌 클로라이드 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시키고, 헥산/메틸렌 클로라이드 중에 현탁시키고, 여과하였다. 유기부를 농축시켜 황색 액체 (0.272 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (부분임제이성질체의 혼합물) δ 3.52 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 1.95-1.00 (m, 10H).

제조예 86: 7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-아민



무수 톨루엔 (10 mL), 트리에틸아민 (0.273 mL, 2.0 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드 (0.353 mL, 1.6 mmol) 중 7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2 카르복실산 (0.233 g, 1.6 mmol)의 혼합물을 환류 온도 하에 3시간 동안 가열한 다음, 0℃로 냉각시키고, 소듐 트리메틸실란올레이트 (테트라히드로푸란 중 1 M 용액 3.278 mL, 3.3 mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 5% 수성 시트르산의 용액 (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 대략 절반 부피로 농축시켰다. 혼합물을 디에틸 에테르 (2x), 및 에틸 아세테이트 (1회)로 세척하고, 수성 층을 15% 수성 수산화나트륨을 사용하여 염기성 pH로 조정하고, 메틸렌 클로라이드 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨 (+3 방울 수산화나트륨)으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 투명한 액체 (0.121 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (부분임제이성질체의 혼합물) δ 4.6-4.14 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.21-0.86 (m, 8H).

제조예 87: 벤질 (3,3-디플루오로시클로부틸)카르바메이트



무수 메틸렌 클로라이드 (9 mL) 중 벤질 (3-옥소시클로부틸)카르바메이트 (0.900 g, 4.1 mmol)의 용액에 디에틸 아미노황 트리플루오라이드 (2.170 mL, 16.4 mmol)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각 포화 수성 중탄산나트륨에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드

(3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 포화 수성 염화나트륨으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산 나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-30% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 황갈색 고체 (0.6 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.34 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.99 (br m, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.48 (m, 2H).

[0620]

[0621] 제조예 88: 3,3-디플루오로시클로부탄아미늄 클로라이드

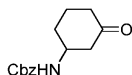


[0622]

[0623] 메탄올 (8 mL) 중 벤질 (3,3-디플루오로시클로부틸)카르바메이트 (0.600 g, 2.5 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐 (0.350 g, 50% 습윤)의 현탁액을 수소의 분위기 하에 두었다. 24시간 후, 추가의 탄소상 10% 팔라듐 (0.25 g, 50% 습윤)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 진한 염산 (0.3 mL)을 메탄올성 용액에 첨가하였다. 조 용액을 진공 하에 농축시켜 회백색 반고체 (0.303 g)를 수득하였다.

[0624] <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz) δ 8.61 (br s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 4H).

[0625] 제조예 89: 벤질 (3-옥소시클로헥실)카르바메이트



[0626]

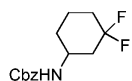
[0627] 무수 메틸렌 클로라이드 (15 mL) 중 2-시클로헥센-1-온 (1.442 g, 15.0 mmol)의 용액에 비스(아세트니트릴)디클로로-팔라듐(II) (0.231 g, 1.0 mmol) 및 벤질 카르바메이트 (1.497 g, 9.9 mmol)를 첨가하고, 질소 하에 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하면서 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20-65% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 연황색 저융점 고체 (1.9 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 7.34 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.81 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 2H). ESI *m/z*: 248.0 (M+H).

[0628]

[0629] 제조예 90: 벤질 (3,3-디플루오로시클로헥실)카르바메이트



[0630]

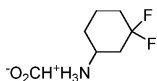
[0631] 무수 디클로로에탄 (8 mL) 중 벤질 (3-옥소시클로헥실)카르바메이트 (1.0 g, 4 mmol)의 용액에 데옥소-플루오르 (Deoxo-Fluor)<sup>®</sup> (1.1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 바이알 중에서 65°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 냉각 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-40% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 백색 고체 (0.435 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.89 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.05-1.67 (m, 6H), 1.40 (m, 1H). ESI (*m/z*): 269.9 (M+H).

[0632]

[0633] 제조예 91: 3,3-디플루오로시클로헥산아미늄 포르메이트



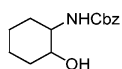
[0634]

[0635] 메탄올 (25 mL) 중 4% 포름산 중 벤질 (3,3-디플루오로시클로헥실)카르바메이트 (0.43 g, 1.6 mmol)의 현탁액에 탄소 상 10% 팔라듐 (0.4 g, 50% 습윤)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소의 분위기 하에 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메탄올로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 회백색 고체 (0.3 g)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (d6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$  8.36 (s, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.97-1.63 (m, 5H), 1.39-1.22 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (d6-DMSO, 400 MHz) -60.33--60.97 (d, 1F,  $J$  = 252 Hz), -70.73--71.54 (dt, 1F,  $J$  = 252, 36 Hz). ESI ( $m/z$ ) 136.2 (M+H).

[0636]

[0637] 제조예 92: 벤질 2-히드록시시클로헥실카르바메이트



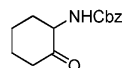
[0638]

[0639] 무수 테트라히드로푸란 (85 mL) 중 2-아미노시클로헥산을 (3.524 g, 30.6 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 트리에틸아민 (3.402 mL, 24.5 mmol)에 이어서 벤질옥시카르보닐 N-숙신이미드 (6.100 g, 24.5 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 교반하고, 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 1 N 수성 염산 (2x), 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (25-60% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 백색 고체 (4.2 g)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (m, 5H), 5.09 (m, 3H), 3.96 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 1.82-1.28 (m, 8H).

[0640]

[0641] 제조예 93: 벤질 (2-옥소시클로헥실)카르바메이트



[0642]

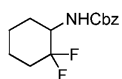
[0643] 존스(Jones) 시약을 황산 (1.7 mL) 중에 현탁된 삼산화크로뮴 (1.7g)을 사용하여 제조하고, 이를 냉수 (13 mL)에 첨가하고, 활성 용액을 제조하였다.

[0644] 아세톤 (15 mL) 중 벤질 (2-히드록시시클로헥실)카르바메이트 (4.200 g, 16.8 mmol)의 용액에 존스 시약을 몇 분에 걸쳐 (실온 수조를 사용하여 반응물을 냉각시키면서) 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 탄산나트륨의 용액에 이어서 포화 수성 중탄산나트륨을 용액이 중성 pH로 조정될 때까지 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 투명한 액체 (3.3 g)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.29 (m, 5H), 5.75 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 3H), 1.48-1.34 (m, 1H). ESI ( $m/z$ ): 248.0 (M+H).

[0645]

[0646] 제조예 94: 벤질 (2,2-디플루오로시클로헥실)카르바메이트



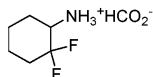
[0647]

[0648] 무수 메틸렌 클로라이드 (20 mL) 중 벤질 (2-옥소시클로헥실)카르바메이트 (1.25 g, 5.0 mmol)의 용액에 디에틸

아미노황 트리플루오라이드 (2 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 냉각 포화 수성 중탄산나트륨에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하고, 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-55% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였다. 이 물질을 디에틸 에테르/헥산으로부터 재결정화하여 백색 고체 (0.227 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.41-7.25 (m, 5H), 5.17-5.07 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.78-1.38 (m, 6H). ESI (*m/z*): 269.9 (M+H).

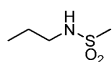
제조예 95: 2,2-디플루오로시클로헥산아미늄 포르메이트



메탄올 (10 mL) 중 4% 포름산 중 벤질 (2,2-디플루오로시클로헥실)카르바메이트 (0.200 g, 0.7 mmol)의 용액에 탄소 상 10% 팔라듐 (0.15 g, 50% 습윤)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소의 분위기 하에 18시간 동안 교반하고, 메탄올로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 회백색 고체 (0.1 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.76-1.34 (m, 7H). ESI (*m/z*): 136.2 (M+H).

제조예 96: N-프로필메탄술폰아미드



무수 메틸렌 클로라이드 (30 mL) 중 1-프로필아민 (1.0 g, 16.9 mmol) 및 트리에틸아민 (2.587 mL, 18.6 mmol)의 냉각된 (0℃) 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (1.309 mL, 16.9 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 순수한 생성물 (1.730 g, 75%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4.49 (br s, 1H), 3.12-3.08 (q, 2H, *J*=7.5 Hz), 1.67-1.54 (sext, 2H, *J*=7.5 Hz), 0.99-0.94 (t, 3H, *J*=7.5 Hz).

제조예 97: N-에틸메탄술폰아미드



무수 메틸렌 클로라이드 (20 mL) 중 에틸아민 (0.763 g, 16.9 mmol)의 냉각된 (0℃) 용액에 트리에틸아민 (2.587 mL, 18.6 mmol) 및 메탄술폰닐 클로라이드 (1.309 mL, 16.9 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N 수성 염산 (2x), 포화 수성 중탄산나트륨, 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 반고체 (0.633 g, 30%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4.60 (br s, 1H), 3.21-3.12 (qd, 2H, *J*=6.0, 7.2 Hz), 1.28-1.19 (t, 3H, *J*=7.2 Hz).

제조예 98: 2-메틸-1,2,5-티아디아졸리딘-1,1-디옥시드



[0664] 피리딘 (20 mL) 중 N-메틸에틸렌디아민 (1.200 g, 16.2 mmol)의 교반 혼합물에 술폰아미드 (1.867 g, 19.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 오일 조에서 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 염화나트륨 사이에 분배하였다. 유기 층을 1 N 수성 염산, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 무색 오일 (0.61 g, 28%)을 수득하였다.

[0665]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.30 (br s, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.76 (s, 3H).

[0666] 제조예 99: 2-벤질-1,2,5-티아디아졸리딘-1,1-디옥시드



[0667]

[0668] 피리딘 (20 mL) 중 N-벤질에틸렌디아민 (2.000 g, 13.3 mmol)의 교반 혼합물에 술폰아미드 (1.919 g, 20.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 오일 조에서 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 염화나트륨 사이에 분배하였다. 유기 층을 1 N 수성 염산, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-80% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 담황색 농후한 오일 (1.4 g, 50%)로서 수득하였다.

[0669]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.30 (m, 5H), 4.38 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.50 (q, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 3.29 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz).

[0670] 제조예 100: 1,2,5-티아디아졸리딘-1,1-디옥시드

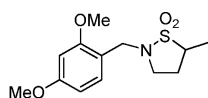


[0671]

[0672] 메탄올 (20 mL) 중 2-벤질-1,2,5-티아디아졸리딘-1,1-디옥시드 (1.000 g, 4.7 mmol) 및 20% 수산화팔라듐 (0.200 g)의 혼합물을 수소 분위기 (1 atm) 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 백색 고체 (0.570 g, 99%)를 수득하였다.

[0673]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  6.68 (s, 2H), 3.30-3.25 (m, 4H).

[0674] 제조예 101: 2-(2,4-디메톡시벤질)-5-메틸이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



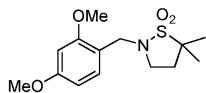
[0675]

[0676] 무수 테트라히드로푸란 (29 mL) 중 2-(2,4-디메톡시벤질)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드 (0.600 g, 2.2 mmol)의 -78℃ 용액에 n-부틸 리튬 (헥산 중 2.5 N 용액 1.725 mL, 4.3 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 아이오도메탄 (0.688 mL, 11.1 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 2.5시간 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 염화암모늄에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (20-60% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 투명한 오일 (0.3 g)로서 수득하였다.

[0677]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.25-7.22 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 6.48-6.43 (m, 2H), 4.27-4.13 (q, 2H,  $J=14.1$  Hz), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.25-3.02 (m, 3H), 2.43-2.32 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.42-1.40 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz).



[0678] 제조예 102: 2-(2,4-디메톡시벤질)-5,5-디메틸이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



[0679]

[0680] 상기 절차를 사용하여, 표제 화합물을 또한 투명한 오일 (0.237 g)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.26-7.23 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.48-6.43 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.07-3.03 (t, 2H, J=7.1 Hz), 2.10-2.05 (t, 2H, J=6.9 Hz), 1.42 (s, 3H).

[0681]

[0682] 제조예 103: 5-메틸이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



[0683]

[0684] 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중 2-(2,4-디메톡시벤질)-5-메틸이소티아졸리딘-1,1-디옥시드 (0.292 g, 1.0 mmol)의 0℃ 용액에 트리플루오로아세트산 (5.000 mL, 67.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 적색 용액을 0℃에서 3시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (30-75% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 투명한 오일 (0.117 g, 90%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 4.38 (br s, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.43-1.40 (d, 3H, J=7.2 Hz).

[0685]

[0686] 제조예 104: 5,5-디메틸이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



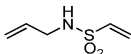
[0687]

[0688] 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중 2-(2,4-디메톡시벤질)-5,5-디메틸이소티아졸리딘-1,1-디옥시드 (0.220 g, 0.7 mmol)의 0℃ 용액에 트리플루오로아세트산 (3.591 mL, 48.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 적색 용액을 0℃에서 3시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20-80% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 투명한 오일 (0.087 g, 86%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.61 (br s, 1H), 3.32-3.26 (td, 2H, J=5.1, 7.1 Hz), 2.25-2.20 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.43 (s, 6H).

[0689]

[0690] 제조예 105: N-알릴에텐술폰아미드



[0691]

[0692] 무수 메틸렌 클로라이드 (50 mL) 중 알릴아민 (1.926 g, 33.7 mmol) 및 트리에틸아민 (12.789 mL, 92.0 mmol)의 냉각된 (0℃) 용액에 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중 2-클로로에탄술폰닐 클로라이드 (5.000 g, 30.7 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N 수성 염산 (2x), 물, 포화 수성 염화나트륨으로 연속적으로 추출하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜, 황색 액체를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.57-6.48 (dd, 1H, J=9.9, 16.8 Hz), 6.28-6.22 (d, 1H, J=16.8 Hz), 5.96-5.92 (d, 1H, J=9.6 Hz), 5.90-5.77 (m, 1H), 5.30-5.29 (m, 1H), 5.24-5.17 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.69-3.64 (tt, 2H, J=1.5, 6.0 Hz).

[0693]

[0694] 제조예 106: 2,3-디히드로이소티아졸-1,1-디옥시드



[0695]

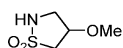
[0696] 무수 메틸렌 클로라이드 (7 mL) 중 용액 N-알릴에탄술폰아미드 (0.700 g, 4.8 mmol)를 아르곤 하에 두고, (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀)루테늄 (0.02 g)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 가열하고, 추가 분량 (각각 0.02 g)의 (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀)루테늄을 총 0.1 g (2.5 mol %)이 첨가될 때까지 30분 간격으로 첨가하였다. 반응물을 총 6시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (50-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 갈색 오일 (0.46 g)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.90-6.86 (dt, 1H,  $J=2.4$ , 6.6 Hz),

6.75-6.671 (dt, 1H,  $J=2.4$ , 6.3 Hz), 4.92 (br s, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H).

[0697]

[0698] 제조예 107: 4-메톡시이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



[0699]

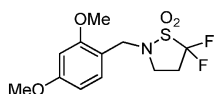
[0700] 메탄올 (1 mL) 중 2,3-디히드로이소티아졸-1,1-디옥시드 (0.100 g, 0.8 mmol)의 용액에 메탄올 중 25% 소듐 메톡시드 (0.181 g, 0.8 mmol)를 첨가하고, 용액을 60°C에서 2시간 동안 교반하고, 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 1 N 수성 염산 중에 현탁시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하고, 유기 층을 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-6% 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여 생성물 (0.011 g, 13%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.53 (br s, 1H),

4.33-4.29 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  80.8, 57.1, 53.3, 48.7.

[0701]

[0702] 제조예 108: 2-(2,4-디메톡시벤질)-5,5-디플루오로이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



[0703]

[0704] -78°C로 냉각된 무수 테트라히드로푸란 (225 mL) 중 2-(2,4-디메톡시벤질)-5-플루오로이소티아졸리딘-1,1-디옥시드 (5.700 g, 19.7 mmol)의 용액에 n-부틸 리튬 (헥산 중 2.5 N 용액 14.973 mL, 37.4 mmol)을 천천히 첨가하고, 생성된 어두운 오렌지색/적색 용액을 1시간 동안 교반하였다. 무수 테트라히드로푸란 (60 mL) 중 N-플루오로벤젠 술폰아미드 (14.6 g, 46.3 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 천천히 첨가하고, -78°C에서 3시간 동안, 및 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄에 붓고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 메틸렌 클로라이드 중에 현탁시키고, 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 메틸렌 클로라이드로 세척하고, 용액으로 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (20-75% 에틸 아세테이트/헥산)에 이어서 정제용 HPLC (C18, 32-95% 아세토니트릴/물, 17분에 걸침)에 의해 정제하여 황갈색 오일 (0.106 g, 2%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

$\delta$  7.21-7.18 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 6.49-6.45 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H).

[0705]

[0706] 제조예 109: 5,5-디플루오로이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



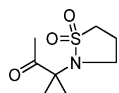
[0707]

[0708] 메틸렌 클로라이드 (6 mL) 중 2-(2,4-디메톡시벤질)-5,5-디플루오로이소티아졸리딘-1,1-디옥시드 (0.100 g, 0.3 mmol)의 0°C 용액에 트리플루오로아세트산 (2.182 mL, 29.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 적색/자주색 용액을 0°C에서 3.5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (30-75% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 황갈색 오일 (0.036 g)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.78 (br s, 1H), 3.46-3.40 (q, 2H,  $J=6.6$  Hz), 2.79-2.65 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz) -105.96--106.07 (t,  $J=15.4$  Hz).

[0709]

[0710] 제조예 110: 3-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)-3-메틸부탄-2-온



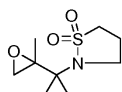
[0711]

[0712] 메탄올 (100 mL) 및 2 N 수성 황산 (50 mL) 중 2-(2-메틸부트-3-인-2-일)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드 (3.500 g, 18.7 mmol) 및 산화수은(II) (0.810 g, 3.7 mmol)의 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 황색 오일 (1.65 g, 43%)로서 수득하였다.

[0713]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.38 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 3.21 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).

[0714]

[0714] 제조예 111: 2-(2-(2-메틸옥시란-2-일)프로판-2-일)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드



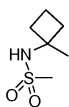
[0715]

[0716] 질소 하에 무수 디메틸 술폭시드 (5 mL) 중 미네랄 오일 중 60% 수소화나트륨 (0.039 g, 1.0 mmol)의 교반 현탁액에 트리메틸술폭소늄 아이오다이드 (0.214 g, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 3-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)-3-메틸부탄-2-온 (0.100 g, 0.5 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 70°C에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-80% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 농후한 오일 (0.065 g, 61%)로서 수득하였다.

[0717]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.52-3.12 (m, 4H), 2.76 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.54 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.42-2.20 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[0718]

[0718] 제조예 112: N-(1-메틸시클로부틸)메탄술폰아미드



[0719]

[0720] 피리딘 (1 mL) 중 1-메틸-시클로부틸아민 히드록로라이드 (0.100 g, 0.8 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.095 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 2 N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 생성물을 갈색 오일 (0.090 g, 67%)로서 수득하였다.

[0721]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.49 (br s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.58 (s, 3H).

[0722] 제조예 113: N-(1-메틸시클로프로필)메탄술폰아미드



[0723]

[0724] 피리딘 (1 mL) 중 1-메틸시클로프로판-1-아민 히드로클로라이드 (0.100 g, 0.9 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.108 mL, 1.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 2 N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 생성물을 황색 오일 (0.105 g, 76%)로서 수득하였다.

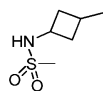
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

[0725]

CDCl<sub>3</sub>) δ 4.68 (br s, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.71-0.64 (m, 2H).

[0726]

제조예 114: N-(3-메틸시클로부틸)메탄술폰아미드

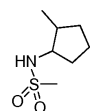


[0727]

[0728] 피리딘 (1 mL) 중 3-메틸시클로부탄아민 히드로클로라이드 (0.100 g, 0.8 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.095 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 2 N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 생성물을 갈색 고체 (0.125 g, 93%)로서 수득하였다. 물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0729]

제조예 115: N-(2-메틸시클로펜틸)메탄술폰아미드



[0730]

[0731] 피리딘 (1 mL) 중 2-메틸시클로펜탄아민 히드로클로라이드 (0.100 g, 0.7 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.095 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 2 N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 생성물을 갈색 고체 (0.100 g, 84%)로서 수득하였다. 물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0732]

제조예 116: N-(2-메틸알릴)에텐술폰아미드



[0733]

[0734] 0°C에서 메틸렌 클로라이드 (20 mL) 중 2-메틸프로프-2-엔-1-아민 (0.500 g, 7.0 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (3.486 mL, 21.1 mmol) 및 N,N-4-디메틸아미노피리딘 (0.043 g, 0.4 mmol)의 교반 용액에 2-클로로에탄술폰닐 클로라이드 (0.734 mL, 7.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-80% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일 (0.59 g, 52%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.54 (dd, 1H, *J* = 16.5, 9.6 Hz), 6.27 (d, 1H,

[0735]

*J* = 16.5 Hz), 5.96 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.97 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.60 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz), 1.79 (s, 3H).

[0736]

제조예 117: 4-메틸-2,3-디히드로이소티아졸-1,1-디옥시드



[0737]

[0738] 무수 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중 N-(2-메틸알릴)에탄술폰아미드 (0.700 g, 4.3 mmol)의 용액을 아르곤 하에 교반하고, (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리텐)디클로로(페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀) 루테늄 (0.02 g)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 가열하고, 추가 분량 (각각 0.02 g)의 (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리텐)디클로로(페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀)루테늄을 총 0.1 g (2.5 mol %)이 첨가될 때까지 30분 간격으로 첨가하였다. 반응물을 총 72시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 갈색 오일 (0.380 g, 66%)로서 수득하였다.

[0739]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.45 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.99 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

[0740] 제조예 118: 4-메틸이소티아졸리딘-1,1-디옥시드

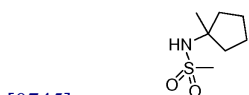


[0742] 메탄올 (10 mL) 중 4-메틸-2,3-디히드로이소티아졸-1,1-디옥시드 (0.380 g, 2.9 mmol) 및 탄소 상 20% 수산화 팔라듐 (0.050 g)의 혼합물을 수소 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 생성물을 갈색 오일 (0.385 g, 100%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.25 (br s, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H,  $J = 12.0, 7.5$  Hz), 3.05-2.70 (m, 3H), 1.27 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz).

[0743]

[0744] 제조예 119: N-(1-메틸시클로펜틸)메탄술폰아미드

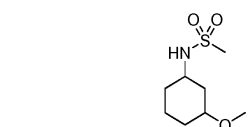


[0745]

[0746] 피리딘 (1 mL) 중 1-아미노-1-메틸시클로펜탄 히드로클로라이드 (0.165 g, 1.2 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.169 mL, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 생성물을 갈색 오일 (0.100 g, 46%)로서 수득하였다.

[0747]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.27 (br s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.50 (s, 3H).

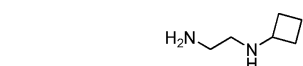
[0748] 제조예 120: N-(3-메톡시시클로헥실)메탄술폰아미드



[0749]

[0750] 피리딘 (1 mL) 중 3-메톡시시클로헥산아민 (0.200 g, 1.5 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.144 mL, 1.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 생성물을 갈색 오일 (0.140 g, 44%)로서 수득하였다. 물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0751] 제조예 121: N1-시클로부틸에탄-1,2-디아민



[0752]

[0753] 무수 메탄올 (250 mL) 중 시클로부타논 (5.830 g, 83.2 mmol), 에틸렌디아민 (39.711 mL, 594.0 mmol), 아세트산 (34.006 mL, 594.0 mmol), 및 4Å 분자체 (25 g)의 용액에 소듐 시아노보로하이드라이드 (7.466 g, 118.8

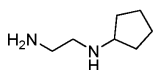


mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 교반하고, 여과하여 고체를 제거하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 3 N 수성 수산화나트륨 (300 mL) 중에 용해시키고, 메틸렌 클로라이드 (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염기성 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 물질을 진공 증류시켜 목적 생성물을 투명한 액체 (4.8 g, 50%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.24-3.17 (m, 1H), 2.76-2.72 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 2.57-2.53 (td, 2H,  $J=0.8, 6.0$  Hz), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.22 (br s, 3H).

[0754]

[0755] 제조예 122: N1-시클로펜틸에탄-1,2-디아민



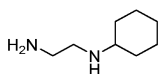
[0756]

무수 메탄올 (113 mL) 중 시클로펜타논 (2.000 mL, 22.6 mmol), 에틸렌디아민 (10.860 g, 180.7 mmol), 아세트산 (10.345 mL, 180.7 mmol), 및 4Å 분자체 (10 g)의 용액에 소듐 시아노보로히드라이드 (2.839 g, 45.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 교반하고, 여과하여 고체를 제거하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 3 N 수성 수산화나트륨 (150 mL) 중에 용해시키고, 메틸렌 클로라이드 (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염기성 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 물질을 진공 증류시켜 목적 생성물을 투명한 액체 (1.0 g, 35%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.08-2.99 (quint, 1H,  $J=6.8$  Hz), 2.80-2.76 (t, 2H,  $J=5.9$  Hz), 2.65-2.61 (t, 2H,  $J=5.9$  Hz), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 5H).

[0758]

[0759] 제조예 123: N1-시클로헥실에탄-1,2-디아민



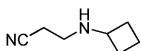
[0760]

무수 메탄올 (250 mL) 중 시클로헥사논 (6.260 g, 63.8 mmol), 에틸렌디아민 (42.640 mL, 637.8 mmol), 아세트산 (36.515 mL, 637.8 mmol), 및 4Å 분자체 (25 g)의 용액에 소듐 시아노보로히드라이드 (8.017 g, 127.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 교반하고, 여과하여 고체를 제거하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 3 N 수성 수산화나트륨 (150 mL) 중에 용해시키고, 메틸렌 클로라이드 (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염기성 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 물질을 진공 증류시켜 목적 생성물을 투명한 액체 (4.1 g, 45%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80-2.76 (td, 2H,  $J=0.9, 6.0$  Hz), 2.68-2.64 (td, 2H,  $J=0.9, 6.0$  Hz), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.32-0.98 (m, 8H).

[0762]

[0763] 제조예 124: 3-(시클로부틸아미노)프로판나이트릴



[0764]

실온에서, 시클로부틸아민 (5.90 mL, 59.8 mmol)을 메탄올 (7 mL) 중 아크릴로니트릴 (4.76 g, 89.7 mmol)의 용액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 및 환류 하에 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 목적 생성물을 진공 하에 증류에 의해 수득하여 투명한 액체 (7.7 g, 98%)를 제공하였다.

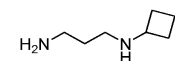
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.29-3.21 (m, 1H), 2.88-2.83 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 2.50-2.46 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.30 (br s, 1H).

[0766]

[0767] 제조예 125: N1-시클로부틸프로판-1,3-디아민

[0768]

[0769]



무수 디에틸 에테르 (120 mL) 중 수소화알루미늄리튬 (3.056 g, 80.5 mmol)의 냉각된 (0℃) 현탁액에 무수 디에틸 에테르 (40 mL) 중 3-(시클로부틸아미노)프로판니트릴 (5.000 g, 40.3 mmol)의 용액을 45분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 및 환류 하에 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 격렬히 교반하였으며, 그 동안 물 (3.1 mL), 이어서 15% 수성 수산화나트륨 (3.1 mL), 및 최종적으로 물 (9.3 mL)을 적가하였다. 생성된 슬러리를 실온으로 가온하고, 15분 동안 교반하고, 무수 황산마그네슘을 첨가하고, 추가로 15분 동안 교반하였다. 고체 물질을 여과에 의해 제거하고, 따뜻한 메틸렌 클로라이드로 수회 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 연황색 액체 (3.44 g, 66%)로서 수득하였다.

[0770]

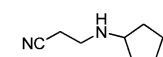
[0771]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 3.14 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.33 (br s, 3H).

제조예 126: 3-(시클로펜틸아미노)프로판니트릴

[0772]

[0773]



실온에서, 시클로펜틸아민 (5.794 mL, 58.7 mmol)을 메탄올 (7 mL) 중 아크릴로니트릴 (5.79 mL, 88.1 mmol)의 용액에 적가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 및 환류 하에 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 진공 하에 증류에 의해 목적 생성물을 수득하여, 투명한 액체 (7.4 g, 91%)를 제공하였다.

[0774]

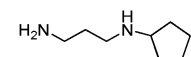
[0775]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.14-3.04 (quint, 1H,  $J=6.3$  Hz), 2.91-2.87 (t, 2H,  $J=6.9$  Hz), 2.53-2.48 (td, 2H,  $J=0.9, 6.9$  Hz), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.73-1.49 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.19 (br s, 1H).

제조예 127: N1-시클로펜틸프로판-1,3-디아민

[0776]

[0777]



무수 디에틸 에테르 (150 mL) 중 수소화알루미늄리튬 (3.295 g, 86.8 mmol)의 냉각된 (0℃) 현탁액에 무수 디에틸 에테르 (40 mL) 중 3-(시클로펜틸아미노)프로판니트릴 (6.000 g, 43.4 mmol)의 용액을 45분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 및 환류 하에 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 격렬히 교반하였으며, 그 동안에 물 (3.4 mL)에 이어서 15% 수성 수산화나트륨 (3.4 mL), 및 최종적으로 물 (10.2 mL)을 적가하였다. 생성된 슬러리를 실온으로 가온하고, 15분 동안 교반하고, 무수 황산마그네슘을 첨가하고, 추가로 15분 동안 교반하였다. 고체 물질을 여과에 의해 제거하고, 따뜻한 메틸렌 클로라이드로 수회 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 투명한 오일 (4.5 g, 73%)로서 수득하였다.

[0778]

[0779]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.05-2.96 (quint, 1H,  $J=6.6$  Hz), 2.74-2.71 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 2.68-2.58 (t, 2H,  $J=6.9$  Hz), 1.85-1.68 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 6H), 1.34 (br s, 3H), 1.30-1.21 (m, 2H).

제조예 128 내지 138

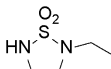
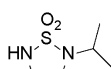
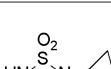
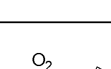
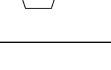
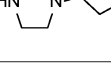
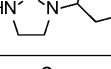
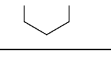
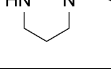
[0780]

제조예 128 내지 138을 다음의 일반적 절차에 따라 제조하였다:

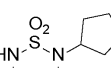
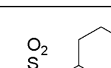
[0781]

무수 피리딘 중 디아민 (1.0 당량, 0.5 M)의 교반 용액에 술파미드 (1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 120-125℃에서 18-24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 1 N 수성 염산 (2x), 포화 수성 염화나트륨으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 수득

하였다. 생성물을 전형적으로 후속 단계에 임의의 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

제조예 #	구조	명칭	<sup>1</sup> H NMR
128		2-에틸-1,2,5-티아디아졸리딘-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.45 (br s, 1H), 3.54-3.48 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.42-3.37 (t, 2H, J=6.9 Hz), 3.15-3.08 (q, 2H, J=6.9 Hz), 1.30-1.25 (t, 3H, J=7.2 Hz)
129		2-이소프로필-1,2,5-티아디아졸리딘-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.54 (br m, 1H), 3.70-3.61 (quint, 1H, J=6.6 Hz), 3.52-3.36 (m, 4H), 1.29-1.27 (d, 6H, J=6.0 Hz)
130		2-시클로프로필-1,2,5-티아디아졸리딘-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.53 (br s, 1H), 3.50-3.46 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 1H), 0.80-0.69 (m, 4H)
131		2-시클로부틸-1,2,5-티아디아졸리딘-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.38 (br s, 1H), 3.81-3.70 (quint, 1H, J=7.8 Hz), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 2H)
132		2-시클로펜틸-1,2,5-티아디아졸리딘-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.32 (br s, 1H), 3.51-3.41 (m, 5H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 6H)
133		2-시클로헥실-1,2,5-티아디아졸리딘-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.29 (br s, 1H), 3.53-3.40 (m, 4H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.51-1.14 (m, 5H)
134		2-에틸-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.17 (br s, 1H), 3.51-3.47 (q, 2H, J=6.1 Hz), 3.33-3.31 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.19-3.11 (m, 2H), 1.80-1.72 (quint, 2H, J=5.6 Hz), 1.21-1.16 (m, 3H)
135		2-이소프로필-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.22-4.13 (sept, 1H, J=6.8 Hz), 3.94 (br s, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.62-3.22 (t, 2H, J=6.0 Hz), 1.83-1.76 (quint, 2H, J=5.6 Hz), 1.18-1.16 (d, J=6.9 Hz)
136		2-시클로부틸-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.17 (br s, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.21-2.05 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 4H)

[0782]

137		2-시클로펜틸-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.19-4.10 (quint, 1H, J=7.8 Hz), 3.99-3.96 (br t, 1H, J=6.9 Hz), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.28-3.24 (t, 2H, J=5.7 Hz), 1.91-1.78 (m, 4H), 1.76-1.51 (m, 6H)
138		2-시클로헥실-1,2,6-티아디아지난-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.96-3.91 (t, 1H, J=7.5 Hz), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 3.16-3.27 (t, 2H, J=5.7 Hz), 1.87-1.59 (m, 7H), 1.43-1.28 (m, 4H), 1.13-1.00 (m, 1H)

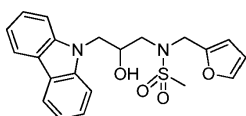
[0783]

[0784]

실시예 2: 화학식 I의 화합물의 제조

[0785]

화합물 1: N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)메탄술폰아미드



[0786]

[0787]

메탄술포닐 클로라이드 (0.650 mL, 8.4 mmol)를 외부 빙조를 사용하여 0-5℃에서 유지된 무수 메틸렌 클로라이드 (55 mL) 중 1-(9H-카르바졸-9-일)-3-((푸란-2-일메틸)아미노)프로판-2-올 (2.7 g, 8.4 mmol) 및 트리에틸아

민 (1.3 mL, 9.2 mmol)의 차가운 교반하는 용액에 적가하였다. 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 메틸렌 클로라이드로 희석하고 0.25N 수성 염산 (2회), 물, 및 포화 수성 염화나트륨으로 연속적으로 세척하였다. 유기부를 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드 중 0-10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (1.5 g, 45%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ

8.09-8.06 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.42-7.37 (m, 5H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.37-6.35 (dd, 1H, *J* = 1.8, 3 Hz), 6.31-6.30 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 4.52-4.39 (dd, 2H, *J* = 15.9, 24.6 Hz), 4.39-4.30 (dd, 1H, *J* = 3.3, 14.4 Hz), 4.22-4.10 (m, 1H), 4.20-4.05 (br m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H) 3.26-3.17 (m, 1H), 2.90 (s, 3H). ESI (*m/z*): 398.9 (M+H).

[0788]

[0789]

HPLC 분석: (C18, 물 중 10-90% 아세토니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 10분에 걸침: 체류 시간, 254 nm에서의 % 면적): 8.6분, 97.9 %.

[0790]

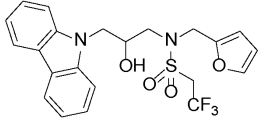
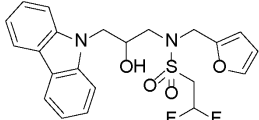
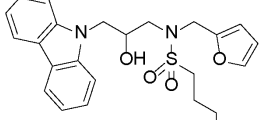
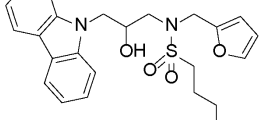
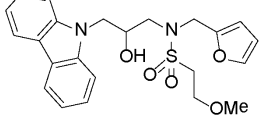
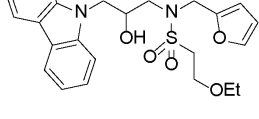
화합물 2 내지 12

[0791]

화합물 2 내지 12를 화합물 1에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 의해 또는 트리에틸아민 대신에 피리딘 (4 당량)을 사용하여 제조하였다

화합물 #	구조	명칭	<sup>1</sup> H NMR	ESI ( <i>m/z</i> )
2		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)에탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.27 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.19 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 6.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz), 5.86 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 4.52-4.25 (m, 5H), 3.47 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 7.5 Hz), 3.27 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 2.4 Hz), 3.03 (m, 2H), 2.77 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz), 1.33 (t, 3H, <i>J</i> = 7.5 Hz)	413.0 (M+H)
3		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)프로판-1-술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.27 (td, 2H, <i>J</i> = 7.2, 1.5 Hz), 7.19 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 2.1 Hz), 5.86 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 4.52-4.24 (m, 5H), 3.46 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 7.5 Hz), 3.26 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 2.7 Hz), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.76 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.03 (t, 3H, <i>J</i> = 7.5 Hz)	427.0 (M+H)
4		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)벤젠술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.75 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.59 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.53-7.41 (m, 4H), 7.38 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.03 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 6.04 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz), 5.85 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 4.42-4.25 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 8.1 Hz), 3.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 3.6 Hz), 2.78 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz)	460.9 (M+H)
5		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)-1H-피라졸-4-술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.20 (br s, 1H), 8.10 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.74 (s, 2H), 7.50-7.36 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.10 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz), 5.94 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 4.40-4.30 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 3.32 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 7.8 Hz), 3.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 3.6 Hz), 2.82 (br s, 1H)	451.0 (M+H)
6		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-3,3,3-트리플루오로-N-(푸란-2-일메틸)프로판-1-술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.49 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.42 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.0, 2.1 Hz), 5.96 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 4.53 (dd, 1H, <i>J</i> = 16.2, 16.2 Hz), 4.46-4.28 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.36-3.15 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.48 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz)	481.0 (M+H)

[0792]

7		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-2,2,2-트리플루오로-N-(푸란-2-일메틸)에탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.49 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.41 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.23 (dd, 1H, J=3.3, 2.1 Hz), 6.05 (d, 1H, J=2.7 Hz), 4.60 및 4.45 (dd, 2H, J=15.6, 15.6 Hz), 4.42-4.26 (m, 3H), 3.88 (q, 2H, J=9.3 Hz), 3.59 (dt, 1H, J=15.3, 3.9 Hz), 3.35 (d, 1H, J=15.6 Hz), 2.32 (s, 1H)	467.2 (M+H)
8		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-2,2-디플루오로-N-(푸란-2-일메틸)에탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.49 (t, 2H, J=7.2 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.21 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 6.18 (tt, 1H, J=54.9, 4.5 Hz), 6.01 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.55 및 4.42 (dd, 2H, J=15.9, 15.9 Hz), 4.42-4.24 (m, 3H), 3.68-3.48 (m, 3H), 3.30 (dd, 1H, J=15.9, 2.4 Hz), 2.43 (d, 1H, J=2.4 Hz)	449.0 (M+H)
9		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)-3-메톡시프로판-1-술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.12 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 5.86 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.52-4.24 (m, 5H), 3.53-3.40 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H, J=15.0, 2.7 Hz), 3.11 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.85 (d, 1H, J=3.0 Hz), 2.12-1.98 (m, 2H)	457.1 (M+H)
10		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-3-플루오로-N-(푸란-2-일메틸)프로판-1-술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.15 (dd, 1H, J=3.3, 2.1 Hz), 5.89 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.66-4.26 (m, 7H), 3.48 (dd, 1H, J=15.0, 7.2 Hz), 3.27 (dd, 1H, J=15.0, 2.4 Hz), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.67 (d, 1H, J=2.7 Hz), 2.30-2.08 (m, 2H)	445.0 (M+H)
11		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)-2-메톡시에탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.13 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 5.92 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.50-4.20 (m, 5H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.50 (dd, 1H, J=15.3, 8.7 Hz), 3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.18 (dd, 1H, J=15.3, 2.4 Hz)	443.0 (M+H)
12		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-2-에톡시-N-(푸란-2-일메틸)에탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.09 (dd, 1H, J=3.0, 1.8 Hz), 5.87 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.52-4.20 (m, 5H), 3.90-3.73 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 5H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, J=15.0, 2.1 Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.2 Hz)	457.0 (M+H)

[0793]

[0794]

화합물 13 내지 19

[0795]

화합물 13 내지 19를 다음의 일반적 방법에 의해 제조하였다:

[0796]

무수 피리딘 (1 mL) 중 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-(9H-카르바졸-9-일)-N-(푸란-2-일메틸)프로판-1-아민 (0.100 g, 0.2 mmol)의 교반 용액에 상응하는 술포닐 클로라이드 (0.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨 및 포화 수성 탄산나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-80% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 TBS-보호 생성물을 수득하였다. 생성물을 무수 테트라히드로푸란 (5 mL) 중에 용해시키고, 물 중 수성 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.040 g, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 순수한 생성물을 수득하였다.



화합물 #	구조	명칭	<sup>1</sup> H NMR	ESI (m/z)
13		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)-2-메틸프로판-1-술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.13 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 5.85 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.50-4.25 (m, 5H), 3.44 (dd, 1H, J=15.0, 7.8 Hz), 3.24 (dd, 1H, J=15.0, 2.4 Hz), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.13-1.05 (m, 6H)	441.0 (M+H)
14		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)-1-페닐메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.46 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.42-7.18 (m, 8H), 7.11 (d, 2H, J=7.2 Hz), 6.16 (dd, 1H, J=3.3, 2.1 Hz), 5.79 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.43-4.00 (m, 7H), 2.95 (m, 2H), 2.69 (d, 1H, J=2.4 Hz).	474.9 (M+H)
15		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1-시클로프로필-N-(푸란-2-일메틸)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.12 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 5.80 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.51-4.22 (m, 5H), 3.53 (dd, 1H, J=15.0, 7.8 Hz), 3.28 (dd, 1H, J=15.0, 2.7 Hz), 3.01 (dd, 1H, J=14.4, 6.6 Hz), 2.87 (dd, 1H, J=14.4, 7.8 Hz), 2.81 (d, 1H, J=2.7 Hz), 1.04 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.26 (m, 1H), 0.15 (m, 1H).	439.0 (M+H)
16		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)시클로프로판술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.26 (t, 2H, J=7.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.13 (dd, 1H, J=3.0, 1.8 Hz), 5.93 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.50-4.20 (m, 5H), 3.50 (dd, 1H, J=15.0, 7.8 Hz), 3.30 (dd, 1H, J=15.0, 3.3 Hz), 2.74 (d, 1H, J=2.7 Hz), 2.30 (m, 1H), 1.18 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).	425.0 (M+H)
17		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)-1-(테트라히드로푸란-3-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.54-4.25 (m, 5H), 4.02-3.70 (m, 3H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.25 (d, 1H, J=15.0 Hz), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.71 (m, 1H).	469.0 (M+H)

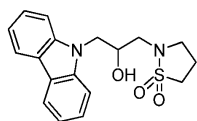
[0797]

18		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체 혼합물) δ 8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.51-7.38 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.18 및 7.07 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.13 및 6.07 (dd, 1H, J=3.3, 2.1 Hz), 5.99 및 5.86 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.60-2.95 (m, 13H), 1.88 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 5H).	483.1 (M+H)
19		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)-1-(테트라히드로푸란-2-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체 혼합물) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.52-7.39 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.17 및 7.10 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.13 및 6.08 (dd, 1H, J=3.0, 1.8 Hz), 5.96 및 5.87 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.62-3.00 (m, 13H), 2.15 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (m, 1H).	469.1 (M+H)

[0798]

[0799]

화합물 20: N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)이소티아졸리딘 1,1-디옥시드



[0800]

[0801]

무수 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 1,3-프로판술포 (0.80 g, 6.6 mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%, 0.053 g, 1.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 9-(옥시란-2-일메틸)-9H-카르바졸 (1.622 g, 7.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응

물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-70% 에틸 아세테이트)에 의해 정제한 다음, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 순수한 화합물을 백색 고체 (1.6 g, 70%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.48 (d, 4H, J=3.9 Hz), 7.30-7.22 (m, 2H), 4.55-4.35 (m, 3H), 3.42-3.12 (m, 6H), 2.59 (d, 1H, J=3.0 Hz), 2.37 (m, 2H). ESI (m/z): 344.9 (M+H).

[0802]

[0803]

HPLC 분석: (C18, 물 중 10-90% 아세토니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 10분에 걸침: 체류 시간, 254 nm에서의 % 면적): 11.8분, >98%.

[0804]

화합물 21 내지 235

[0805]

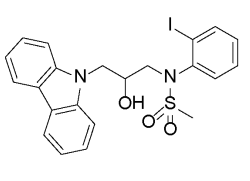
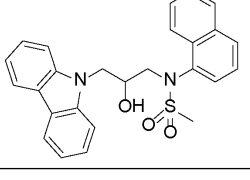
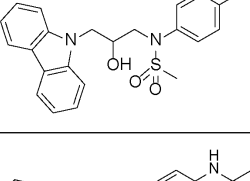
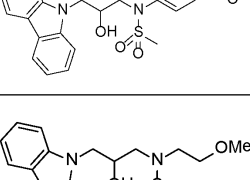
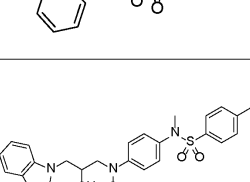
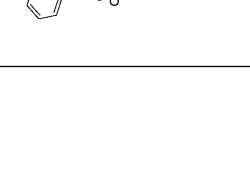
화합물 21 내지 235를 화합물 20에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 의해 또는 N,N-디메틸아세트아미드 중 탄산 세슘 (1 당량)을 사용하여 100℃에서 밤새 제조하였다.

[0806]

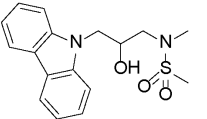
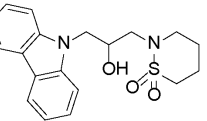
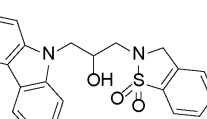
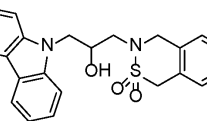
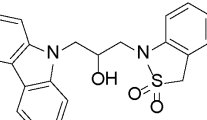
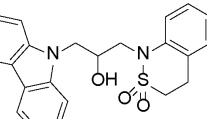
광학 활성 실시예의 거울상이성질체 과잉물을 키랄팩(Chiralpak) AD-H 칼럼, 0.46 cm x 25 cm, 헥산 중 25% 이소프로판올로 0-30분 용리; 유량: 1 mL/분, UV 254 nm를 사용하여 HPLC에 의해 수득하였다.

화합물 #	구조	명칭	<sup>1</sup> H NMR	ESI (m/z)
21		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(4-메톡시페닐)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (dt, 2H, J=0.9, 7.5 Hz), 7.45-7.74 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.37-7.35 (br d, 2H, J=7.8 Hz), 7.29-7.26 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.90-6.87 (d, 2H, J=8.7 Hz), 4.48-4.42 (dd, 1H, J=4.1, 14.7 Hz), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.96-3.89 (dd, 1H, J=6.9, 17.1 Hz), 3.8 (s, 3H), 3.80-3.74 (dd, 1H, J=5.0, 14 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.29-2.28 (d, 1H, J=3.6 Hz).	424.9 (M+H)
22		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(4-클로로페닐)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.08-8.08 (br d, 2H, J=7.5 Hz), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 4H), 4.45-4.24 (m, 3H), 3.96-3.89 (dd, 1H, J=6.9, 14.2 Hz), 3.81-3.75 (dd, 1H, J=4.2, 14.4 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.27-2.26 (d, 1H, J=3.3 Hz).	N/A
23		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-페닐메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.08-8.08 (br d, 2H, J=7.5 Hz), 7.47-7.33 (m, 8H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.45-4.44 (dd, 1H, J=3.3, 14.1 Hz), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.00-3.94 (dd, 1H, J=6.9, 14.4 Hz), 3.88-3.82 (dd, 1H, J=5.1, 14.1 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.27-2.26 (d, 1H, J=3.6 Hz).	395.0 (M+H)
24		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(4-플루오로페닐)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.08-8.08 (dt, 2H, J=0.9, 7.6 Hz), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.09-7.03 (dd, 2H, J=8.1, 8.7 Hz), 4.47-4.24 (m, 3H), 3.97-3.90 (dd, 1H, J=7.8, 14.1 Hz), 3.80-3.74 (dd, 1H, J=4.5, 14.5 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.27-2.26 (d, 1H, J=3.3 Hz).	413.0 (M+H)
25		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-p-톨릴메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.08-8.08 (br d, 2H, J=7.5 Hz), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.37-7.34 (br d, 2H, J=8.4 Hz), 7.25-7.18 (m, 6H), 4.49-4.43 (dd, J=3.7, 14.5 Hz), 4.38-4.24 (m, 2H), 3.98-3.91 (dd, 1H, J=6.9, 14.1 Hz), 3.85-3.78 (dd, 1H, J=5.1, 14.1 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27-2.26 (d, 1H, J=3.6 Hz).	409.0 (M+H)

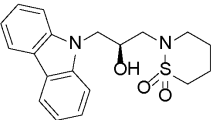
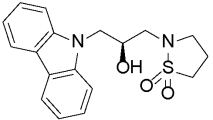
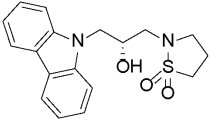
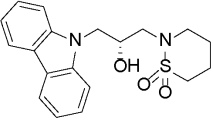
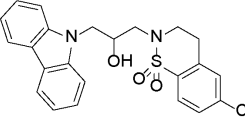
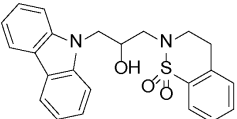
[0807]

26		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(2-아이오도페닐)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (회전이성질체) δ 8.12-8.05 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.50-7.18 (m, 8H), 7.05 (m, 1H), 4.52-4.18 (m, 3H), 4.01 (dd, 0.6H, J=15.0, 9.0 Hz), 3.90-3.72 (m, 1.4H), 3.13 및 3.12 (s, 3H), 2.72 (d, 0.6H, J=4.2 Hz), 2.52 (d, 0.4H, J=3.3 Hz).	520.9 (M+H)
27		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-나프탈렌-1-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (회전이성질체) δ 8.27 및 8.22 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.94 및 7.89 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.70-7.18 (m, 10H), 4.50-3.80 (m, 5H), 3.15 및 3.05 (s, 3H), 2.52 (d, 0.4H, J=3.6 Hz), 2.29 (d, 0.6H, J=2.7 Hz).	444.9 (M+H)
28		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(4-브로모페닐)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.55-7.20 (m, 10H), 4.52-4.24 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H, J=14.4, 7.2 Hz), 3.81 (dd, 1H, J=14.4, 4.5 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.26 (d, 1H, J=3.6 Hz).	N/A
29		N-(4-(N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(2-아이오도페닐)아세트아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.58-7.18 (m, 11H), 4.50-4.22 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H, J=14.1, 7.2 Hz), 3.81 (dd, 1H, J=14.1, 4.8 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.31 (d, 1H, J=3.6 Hz), 2.21 (s, 3H).	451.8 (M+H)
30		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(2-메톡시에틸)메탄술폰아미드	N/A	N/A
31		N-(4-(N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(2-(디메틸벤젠설포닐)페닐)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.50-7.10 (m, 14H), 4.50-4.22 (m, 3H), 3.98 (dd, 1H, J=14.4, 7.5 Hz), 3.84 (dd, 1H, J=14.4, 4.5 Hz), 3.15 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (d, 1H, J=3.6 Hz).	578.0 (M+H)

[0808]

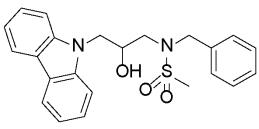
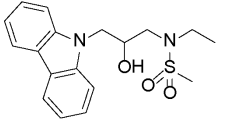
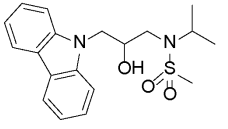
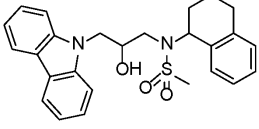
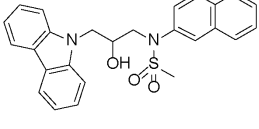
32		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-메틸메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.53-7.44 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 2H), 4.54-4.36 (m, 3H), 3.45 (dd, 1H, J=14.4, 7.5 Hz), 3.25 (dd, 1H, J=15.0, 3.3 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.41 (d, 1H, J=3.0 Hz).	333.1 (M+H)
33		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2-디아지난 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H, J=14.4, 4.2 Hz), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.47 (d, 1H, J=3.3 Hz), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H).	359.0 (M+H)
34		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (dt, 2H, J=0.9, 8.4 Hz), 7.85-7.83 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.63-7.4 (m, 6H), 7.36-7.34 (d, 1H, J=6.9 Hz), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.60-4.47 (m, 5H), 3.62-3.54 (dd, 1H, J=14.4, 6.9 Hz), 2.64-2.63 (d, 1H), J=3.3 Hz).	393.1 (M+H)
35		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-3,4-디히드로-1H-벤조[d][1,2]티아진 2,2-디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.10-8.07 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.46-7.45 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.37-4.36 (d, 2H, J=3.3 Hz), 3.43-3.41 (d, 2H, J=4.2 Hz), 2.28-2.27 (d, 1H, J=2.7 Hz).	407.1 (M+H)
36		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸 2,2-디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.12-8.10 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.20-7.17 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.08-7.03 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.95-6.90 (t, 1H, J=7.4 Hz), 6.24-6.21 (d, 1H, J=8.1 Hz), 4.58 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.86-3.79 (dd, 1H, J=7.1, 15.5 Hz), 3.67 (dd, 1H, J=3.0, 15.3 Hz), 2.81-2.80 (d, 1H, J=3.0 Hz).	393.0 (M+H)
37		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-3,4-디히드로-1H-벤조[c][1,2]티아진 2,2-디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.12-8.09 (dt, 2H, J=0.9, 7.5 Hz), 7.46-7.42 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.60-6.57 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.49-4.67 (d, 2H, J=6.6 Hz), 4.07-3.99 (dd, 1H, J=8.3, 15.5 Hz), 3.88-3.83 (dd, 1H, J=3.2, 15.6 Hz), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.52-2.51 (d, 1H, J=3.9 Hz).	407.0 (M+H)

[0809]

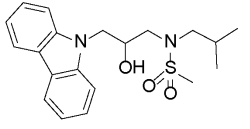
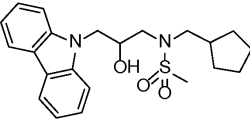
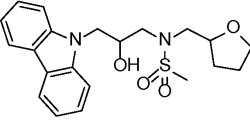
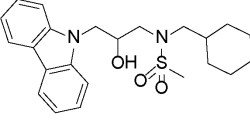
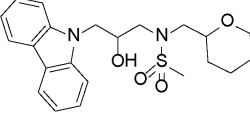
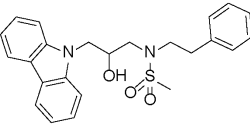
38		(S)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,1-디옥시드 (61.7% ee)	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H, J=14.4, 3.9 Hz), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.44 (d, 1H, J=3.0 Hz), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H).	359.0 (M+H)
39		(S)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)이소티아졸리딘 1,1-디옥시드 (>99% ee)	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.47 (d, 4H, J=3.3 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.55-4.35 (m, 3H), 3.42-3.12 (m, 6H), 2.60 (d, 1H, J=3.0 Hz), 2.35 (m, 2H).	345.0 (M+H)
40		(R)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)이소티아졸리딘 1,1-디옥시드 (78.7% ee)	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.47 (d, 4H, J=3.9 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.55-4.35 (m, 3H), 3.40-3.10 (m, 6H), 2.60 (d, 1H, J=3.0 Hz), 2.35 (m, 2H).	345.0 (M+H)
41		(R)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,1-디옥시드 (77.3% ee)	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H, J=14.4, 3.9 Hz), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.45 (d, 1H, J=3.0 Hz), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H).	359.1 (M+H)
42		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-6-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[e][1,2]티아진 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.80 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.39 (dd, 1H, J=8.1, 1.5 Hz), 7.32-7.20 (m, 3H), 4.60-4.35 (m, 3H), 3.98 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.52-3.32 (m, 2H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.38 (d, 1H, J=2.7 Hz).	440.9 (M+H)
43		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-3,4-디히드로-2H-벤조[e][1,2]티아진 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.87 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.56-7.36 (m, 6H), 7.33-7.18 (m, 3H), 4.49 (m, 3H), 3.98 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.44 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.43 (d, 1H, J=2.4 Hz).	407.0 (M+H)

[0810]

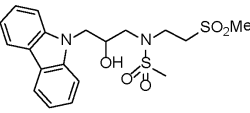
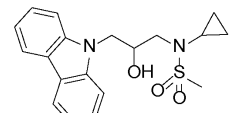
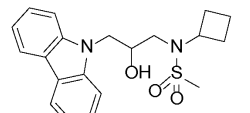
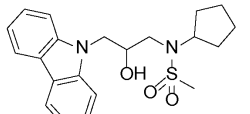
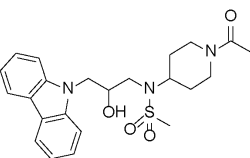
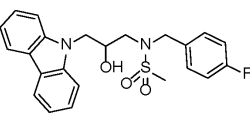


44		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-벤질메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.07 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.45-7.41 (t, 2H, J=7.7 Hz), 7.27-7.13 (m, 7H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.36-4.17 (m, 5H), 3.50-3.42 (dd, 1H, J=8.3, 15.2 Hz), 3.22-3.16 (dd, 1H, J=2.4, 15.0 Hz), 2.89 (s, 3H), 2.63-2.62 (d, 1H, J=2.7 Hz).	409.0 (M+H)
45		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-에틸메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.14-8.08 (dt, 2H, J=0.3, 7.8 Hz), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.41-4.06 (d, 2H, J=1.5 Hz), 4.41 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.30-3.23 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.29 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.67 (br s, 1H), 1.12-1.07 (t, 3H, J=7.2 Hz).	346.8 (M+H)
46		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-이소프로필메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (dd, 2H, J=0.6, 7.5 Hz), 7.5-7.44 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.42-4.33 (m, 3H), 3.98-3.89 (중첩선, 1H, J=6.8 Hz), 3.29 (br s, 1H), 3.29-3.22 (dd, 1H, J=7.2, 15.6 Hz), 3.18-3.12 (dd, 1H, J=2.4, 15.6 Hz), 2.86 (s, 3H), 0.91-0.89 (d, 3H, J=6.6 Hz), 0.82-0.79 (d, 3H, J=6.6 Hz).	360.9 (M+H)
47		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (부분입체이성질체 혼합물) δ 8.04-8.01 (br d, 2H, J=7.2 Hz), 7.41-7.14 (m, 2.5 H), 7.07-7.04 (m, 0.5H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.86-6.81 (br t, 0.5H, J=7.5 Hz), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.75-6.55 (br d, 0.5H, J=7.5 Hz), 5.04-4.99 (m, 0.5H), 4.92-4.87 (dd, 0.5H, J=5.7, 10.2 Hz), 4.33-3.93 (m, 3H), 3.56-3.55 (d, 5H, J=2.4 Hz), 3.36-3.09 (m, 2H), 3.08 (s, 1.5H), 3.03 (s, 1.5H), 2.97-2.92 (dd, 0.5H, J=1.2 Hz, 15.9 Hz), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.97-1.68 (m, 2H), 1.52-1.14 (m, 3H).	449.0 (M+H)
48		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(나프탈렌-2-일)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.05-8.03 (dd, 2H, J=0.9, 6.9 Hz), 7.85-7.77 (m, 4H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 3H), 4.51-4.34 (m, 3H), 4.10-4.34 (dd, 1H, J=6.9, 14.4 Hz), 3.98-3.92 (dd, 1H, J=5.1, 14.1 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.38 (br s, 1H).	444.9 (M+H)

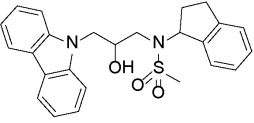
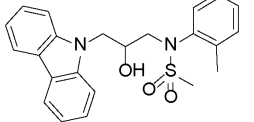
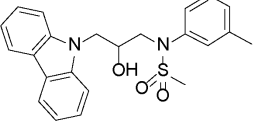
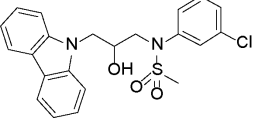
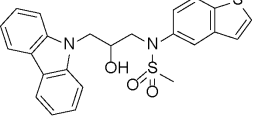
[0811]

49		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-이소부틸메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (br d, 2H, J=7.8 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 3H), 3.47-3.39 (dd, 1H, J=7.8, 15 Hz), 3.18-3.12 (dd, 1H, J=2.6, 15 Hz), 2.86-2.82 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.52-1.42 (꺾중선, 1H, J=6.8 Hz), 0.79-0.77 (d, 3H, J=6.6 Hz), 0.76-0.75 (d, 3H, J=6.6 Hz)	375.1 (M+H)
50		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(시클로펜틸메틸)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.08 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.45-4.34 (m, 3H), 3.45-3.38 (dd, 1H, J=7.5, 15.0 Hz), 3.14-3.08 (dd, 1H, J=2.1, 15.3 Hz), 3.03-3.02 (d, 1H, J=2.4 Hz), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.49-0.98 (m, 9H)	401.1 (M+H)
51		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-((테트라히드로퓨란-2-일)메틸)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임제이성질체 혼합물) δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.30-4.22 (dd, 1H, J=4.1, 20.1 Hz), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.76-3.53 (m, 4H), 3.48-3.42 (dd, 1H, J=2.0, 15.0 Hz), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.91 (s, 1.5H), 2.87 (s, 1.5H), 1.98-1.75 (m, 3H), 1.43-1.30 (m, 1H)	403.1 (M+H)
52		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(시클로헥실메틸)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.08 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.44-4.32 (m, 3H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.12-3.04 (dd, 1H, J=1.8, 8.1 Hz), 3.09 (s, 1H), 2.88-2.68 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.56-0.63 (m, 11H)	415.1 (M+H)
53		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임제이성질체 혼합물) δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.60-4.59 (d, 0.5H, J=3.0 Hz), 4.52-4.32 (m, 3H), 4.14-4.13 (d, 0.5H, J=4.2 Hz), 3.89-2.92 (m, 7H), 2.87 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 1.81-1.11 (m, 6H)	417.1 (M+H)
54		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-페닐메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12-8.10 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.30-7.17 (m, 5H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.43-4.32 (m, 3H), 3.45-3.32 (m, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.67 (s, 3H)	423.0 (M+H)

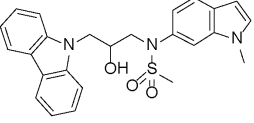
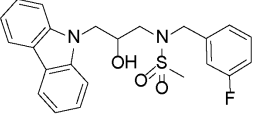
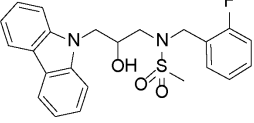
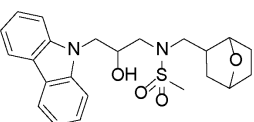
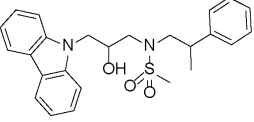
[0812]

55		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필)-N-(2-(메틸술폰닐)에틸)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.08 (d, 2H, <i>J</i> =7.5 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 2H), 4.48-4.35 (m, 3H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.50-3.31 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (br s, 1H)	425.1 (M+H)
56		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필)-N-(시클로프로필메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.08 (d, 2H, <i>J</i> =7.8 Hz), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.69-4.34 (d, 2H, <i>J</i> =6.0 Hz), 3.54-3.46 (dd, 1H, <i>J</i> =9.0, 15.0 Hz), 3.30-3.25 (dd, 1H, <i>J</i> =3.2, 14.4 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.60-2.59 (d, 1H, <i>J</i> =2.7 Hz), 2.41-2.34 (m, 1H), 0.81-0.76 (m, 4H)	359.1 (M+H)
57		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필)-N-(시클로부틸메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.07 (dt, 2H, <i>J</i> =0.9, 7.5 Hz), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.42-4.40 (d, 2H, <i>J</i> =6.9 Hz), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.02-3.01 (d, 1H, <i>J</i> =3.0 Hz), 2.78 (s, 3H), 1.97-1.74 (m, 3H), 1.58-1.31 (m, 3H)	373.0 (M+H)
58		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필)-N-(시클로펜틸메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.07 (br d, 2H, <i>J</i> =7.5 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.45-4.32 (m, 3H), 4.05-3.93 (quint, 1H, <i>J</i> =9.0 Hz), 3.49 (d, 1H, <i>J</i> =1.8 Hz), 3.22-3.14 (dd, 1H, <i>J</i> =6.9, 15.9 Hz), 3.05-2.99 (dd, 1H, <i>J</i> =2.4, 15.6 Hz), 2.83 (s, 3H), 1.68-0.89 (m, 7H), 0.61-0.48 (m, 1H)	387.0 (M+H)
59		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-(4-아세틸페리딘-4-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.06 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.45-4.24 (m, 4H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.35-3.10 (m, 3H), 2.89 (s, 1.5H), 2.88 (s, 1.5H), 2.83-2.65 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.98 (s, 1.5H), 1.92 (s, 1.5H), 1.60-1.38 (m, 2H), 1.26-1.09 (m, 0.5H), 0.97-0.70 (m, 1H), 0.53-0.40 (qd, 0.5H, <i>J</i> =4.5, 12.3 Hz)	444.2 (M+H)
60		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필)-N-(4-플루오로벤질)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 4H), 6.94-6.90 (dd, 2H, <i>J</i> =5.1, 8.7 Hz), 6.78-6.72 (t, 2H, <i>J</i> =8.4 Hz), 4.30-4.10 (m, 5H), 3.49-3.42 (dd, 1H, <i>J</i> =2.4, 15.3 Hz), 3.14-3.08 (dd, 1H, <i>J</i> =2.7, 15.0 Hz), 2.90 (s, 3H), 2.78-2.77 (d, 1H, <i>J</i> =2.4 Hz)	427.3 (M+H)

[0813]

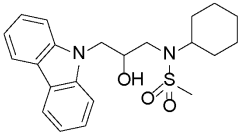
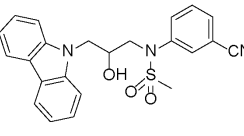
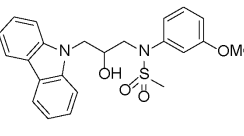
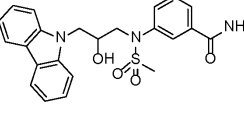
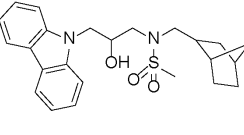
61		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필-N-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체 1) δ 8.04-8.01 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 4H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.82-6.80 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.32-4.09 (m, 3H), 3.23-3.12 (dd, 1H, J=7.8, 15.9 Hz), 3.09-3.08 (d, 1H, J=3.0 Hz), 3.04 (s, 3H), 2.97-2.91 (dd, 1H, J=2.4, 15.9 Hz), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H)	435.0 (M+H)
62		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필-N-2-톨릴메탄술폰아미드	(300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) (회전이성질체 혼합물) δ 8.10-8.08 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.17-7.12 (t, 2H, J=7.2 Hz), 5.42 (d, 0.6H, J=2.7 Hz), 5.15-5.13 (d, 0.4H, J=3.0 Hz), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.98-3.59 (m, 3H), 3.07 (s, 1.8H), 3.04 (s, 1.2H), 2.36 (s, 1.2H), 2.30 (s, 1.8H)	409.1 (M+H)
63		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필-N-3-톨릴메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08-8.05 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.45-7.14 (m, 10H), 4.49-4.43 (dd, 1H, J=6.6, 14.4 Hz), 4.37-4.20 (m, 2H), 3.96-3.89 (dd, 1H, J=7.1, 14.0 Hz), 3.85-3.79 (dd, 1H, J=5.1, 13.8 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31-2.30 (d, 1H, J=3.0 Hz)	409.2 (M+H)
64		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필-N-(3-클로로페닐)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.08-8.05 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.47-7.21 (m, 10H), 4.48-4.42 (dd, 1H, J=3.8, 14.4 Hz), 4.39-4.27 (m, 2H), 3.97-3.95 (dd, 1H, J=6.9, 14.1 Hz), 3.86-3.80 (dd, 1H, J=4.8, 14.2 Hz), 2.95 (s, 3H), 2.23-2.22 (d, 1H, J=3.6 Hz)	N/A
65		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필-N-(벤조[b]티오펜-5-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.06-8.03 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.89-7.86 (dd, 1H, J=0.6, 8.4 Hz), 7.83-7.82 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.54-7.52 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.41-7.29 (m, 6H), 7.23-7.18 (m, 2H), 4.48-4.30 (m, 3H), 4.05-3.98 (dd, 1H, J=7.2, 14.1 Hz), 3.91-3.84 (dd, 1H, J=4.5, 14.1 Hz), 2.95 (s, 3H), 2.35-2.34 (d, 1H, J=2.1 Hz)	450.9 (M+H)

[0814]

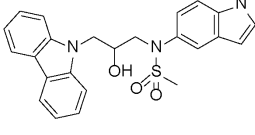
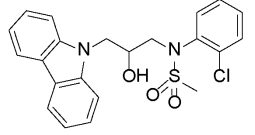
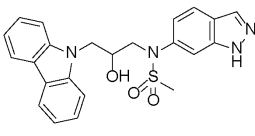
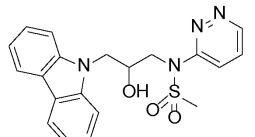
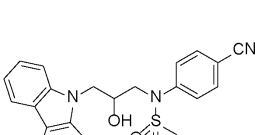
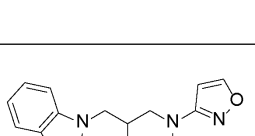
66		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-메틸-1H-인돌-6-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.06-8.04 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.62-7.59 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.23-7.18 (m, 4H), 7.13-7.12 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.05-7.02 (dd, 1H, J=2.0 Hz), 6.49-6.48 (dd, 1H, J=0.6, 3.3 Hz), 4.54-4.48 (dd, 1H, J=3.0, 14.1 Hz), 4.40-4.28 (m, 2H), 4.06-3.99 (dd, 1H, J=7.1, 14.0 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.35-2.34 (d, 1H, J=3.6 Hz)	447.9 (M+H)
67		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(3-플루오로벤질)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.07 (dt, 2H, J=0.9, 7.5 Hz), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 4H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.78-6.75 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 4.33-4.18 (m, 5H), 3.52-3.44 (dd, 1H, J=7.7, 15.2 Hz), 3.21-3.15 (dd, 1H, J=2.4, 15.0 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.65 (br s, 1H)	427.1 (M+H)
68		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(2-플루오로벤질)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.08 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.21-7.05 (m, 2H), 6.95-6.84 (m, 2H), 4.52-4.20 (m, 5H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.71-2.70 (d, 1H, J=3.0 Hz)	427.2 (M+H)
69		N-(7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸)-N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (부분입체이성질체 1) δ 8.10-8.08 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.45-7.42 (m, 4H), 7.32-7.23 (m, 2H), 4.43-4.22 (m, 5H), 3.48 (s, 1H), 3.46-3.38 (dd, 1H, J=8.1, 15.3 Hz), 3.26-3.03 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.77-1.22 (m, 5H), 0.86-0.74 (m, 1H)	429.0 (M+H)
70		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(2-페닐프로필)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13-8.09 (m, 2H), 7.54-7.38 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 4.47-4.20 (m, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.28-2.95 (m, 4H), 2.87-2.80 (m, 0.5H), 2.66 (s, 1.5H), 2.46-2.45 (d, 0.5H, J=3.6 Hz), 2.38 (s, 1.5H), 2.18-2.10 (m, 0.5H), 1.17-1.15 (d, 1.5H, J=6.9 Hz), 0.93-0.91 (d, 1.5H, J=6.9 Hz)	437.1 (M+H)

[0815]

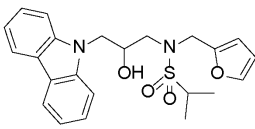
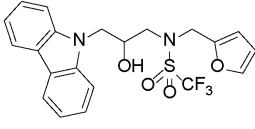
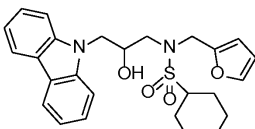
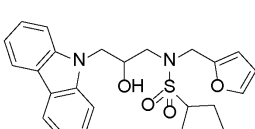
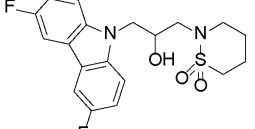


71		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-시클로헥실메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.08 (dt, 2H, J=0.9, 7.8 Hz), 7.49-7.46 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.47-4.27 (m, 3H), 3.48-3.47 (d, 1H, J=6.9 Hz), 3.44-3.35 (tt, 1H, J=3.8, 12.0 Hz), 3.26-3.19 (dd, 1H, J=7.1, 15.9 Hz), 3.15-3.09 (dd, 1H, J=2.6, 15.6 Hz), 2.84 (s, 3H), 1.55-1.28 (m, 5H), 1.16-0.94 (qd, 1H, J=3.8, 12.0 Hz), 0.52-0.38 (qt, 1H, J=3.6, 13.2 Hz), 0.34-0.21 (qd, 1H, J=3.6, 12.5 Hz)	401.1 (M+H)
72		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(3-시아노페닐)메탄술폰아미드	(d6-DMSO, 300 MHz) δ 8.10-8.07 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 8.00-7.98 (br t, 1H, J = 1.8 Hz), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.62-7.57 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.48-7.45 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.4-7.34 (dt, 2H, J = 1.5, 7.2 Hz), 7.17-7.12 (br t, 2H, J = 6.9 Hz), 5.24-5.22 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 4.42-4.25 (m, 2H), 3.93-3.83 (m, 3H), 3.08 (s, 3H)	N/A
73		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(3-메톡시페닐)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08-8.05 (dt, 2H, J=0.9, 7.5 Hz), 7.45-7.20 (m, 7H), 6.96-6.86 (m, 3H), 4.50-4.44 (dd, 1H, J=3.3, 14.4 Hz), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.98-3.91 (dd, 1H, J=6.9, 14.1 Hz), 3.87-3.82 (dd, 1H, J=5.1, 14.1 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.27-2.26 (d, 1H, J=3.6 Hz)	425.0 (M+H)
74		3-(N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-메틸술폰아미도)벤즈아미드	(d6-DMSO, 300 MHz) δ 8.12 (br s, 1H), 8.09-8.06 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.85-7.82 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.65-7.63 (br d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.43-7.41 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.37-7.32 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.15-7.11 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 5.22-5.20 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 4.45-4.40 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 4.30-4.21 (dd, 1H, J = 7.5, 15 Hz), 3.87 (br s, 3H), 3.06 (s, 3H)	438.1 (M+H)
75		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체 혼합물) δ 8.11-8.08 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.44-4.32 (m, 3H), 3.47-2.59 (m, 5H), 2.87 (s, 0.75H), 2.84 (s, 0.75H), 2.83 (s, 0.75H), 2.82 (s, 0.75H), 2.09-0.52 (m, 11H)	427.4 (M+H)

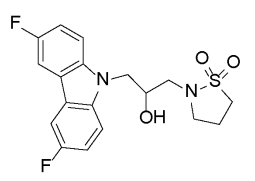
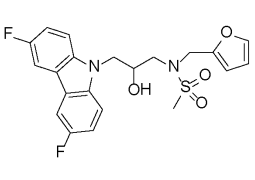
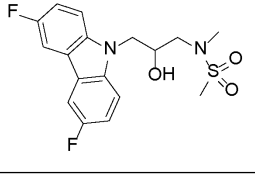
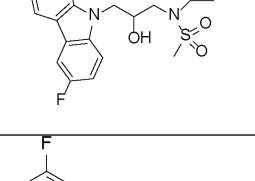
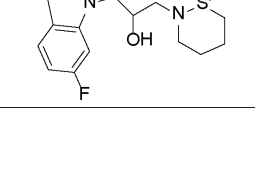
[0816]

76		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1H-인돌-5-일)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.28 (br s, 1H), 8.06-8.03 (dt, 2H, <i>J</i> = 0.9, 7.5 Hz), 7.67-7.66 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.41-7.34 (m, 5H), 7.28-7.18 (m, 3H), 6.56-6.54 (m, 1H), 4.50-4.47 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.0, 13.8 Hz), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.05-3.98 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.2, 13.8 Hz), 3.92-3.85 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.1, 13.8 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.34-2.33 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz)	N/A
77		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(2-클로로페닐)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (회전이성질체 혼합물) δ 8.08-8.05 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.31-7.20 (m, 4H), 4.37-4.25 (m, 3H), 4.08-3.70 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.70 (br s, 0.6H), 2.32 (br s, 0.4H)	429.0 (M+H)
78		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1H-인다졸-6-일)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 10.02 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.75-7.72 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.48 (br s, 1H), 7.46-7.32 (m, 4H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.12-7.09 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5, 8.4 Hz), 4.47-4.34 (m, 3H), 4.07-4.00 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.9, 14.1 Hz), 3.90-3.84 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.1, 14.7 Hz), 2.95 (s, 3H), 2.39-2.38 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz)	435.0 (M+H)
79		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(피리다진-3-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.08 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.06-8.02 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5, 9.6 Hz), 7.95-7.93 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8, 4.2 Hz), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 3H), 4.88-4.78 (br m, 1H), 4.54-4.44 (m, 3H), 4.32-4.25 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.0, 13.5 Hz), 2.96-2.95 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 2.58 (s, 3H)	397.0 (M+H)
80		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(4-시아노페닐)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.09-8.06 (ddd, 2H, <i>J</i> = 0.6, 1.3, 7.5 Hz), 7.60-7.57 (d, 2H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 7.46-7.41 (ddd, 2H, <i>J</i> = 1.2, 6.9, 8.1 Hz), 7.39-7.36 (d, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.35-7.32 (dt, 2H, <i>J</i> = 3.0, 8.1 Hz), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.46-4.31 (m, 3H), 4.01-3.93 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.9, 14.7 Hz), 3.88-3.82 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.6, 15 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.28-2.27 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz)	N/A
81		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(이소사졸-3-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.29 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 8.10-8.07 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.66-6.65 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.51-4.45 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.8, 15.0 Hz), 4.44-4.36 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.1, 15.3 Hz), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.50-2.48 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz)	386.1 (M+H)

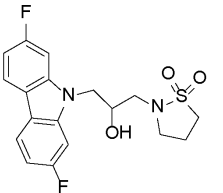
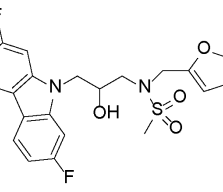
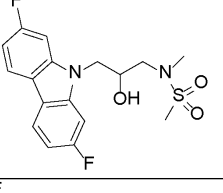
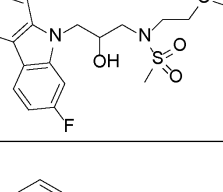
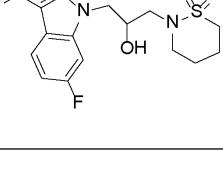
[0817]

82		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)프로판-2-술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 6.09 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz), 5.80 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 4.51-4.25 (m, 5H), 3.49 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 7.2 Hz), 3.32 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 2.4 Hz), 2.87 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 1.36 (d, 3H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 1.30 (d, 3H, <i>J</i> = 6.9 Hz)	427.1 (M+H)
83		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,1,1-트리플루오로-N-(푸란-2-일메틸)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.12 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.49 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.39 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.28 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.22 (br s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 3.56 (br s, 2H), 2.30 (br s, 1H)	N/A
84		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)시클로헥산술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 6.11 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.0, 2.1 Hz), 5.82 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 4.50-4.23 (m, 5H), 3.48 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 7.2 Hz), 3.29 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 2.4 Hz), 3.03 (tt, 1H, <i>J</i> = 12.0, 3.3 Hz), 2.87 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 2.08 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.35-1.10 (m, 3H)	467.2 (M+H)
85		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)테트라하이드로푸란-3-술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.52 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.9, 3.9 Hz), 4.46-4.22 (m, 4H), 4.15-3.75 (m, 5H), 3.51 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 7.5 Hz), 3.27 (ddd, 1H, <i>J</i> = 15.6, 7.5, 2.4 Hz), 2.71 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 3.0 Hz), 2.43-2.05 (m, 2H)	455.2 (M+H)
86		N-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-1,2-디아지난 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 3.9 Hz), 7.23 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.44-4.28 (m, 3H), 3.46 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.42-3.26 (m, 2H), 3.08 (td, 2H, <i>J</i> = 6.0, 2.1 Hz), 2.44 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H)	N/A

[0818]

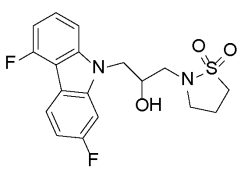
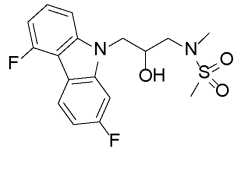
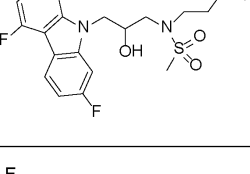
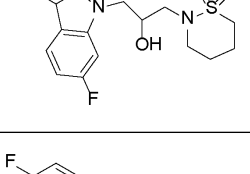
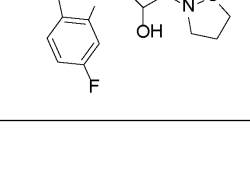
87		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)- 이소티아졸리 딘-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 3.9 Hz), 7.23 (td, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 4.40 (s, 3H), 3.43-3.14 (m, 6H), 2.60 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.45-2.33 (m, 2H)	N/A
88		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(푸란-2- 일메틸)메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.70 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.35 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.28 (m, 1H), 7.23 (td, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 6.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz), 6.03 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 4.51 & 4.37 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 4.38-4.20 (m, 2H), 3.41 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 7.5 Hz), 3.25 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 3.3 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.66 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz)	N/A
89		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 메틸메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.39 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 3.9 Hz), 7.24 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.50-4.32 (m, 3H), 3.41 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 6.9 Hz), 3.26 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 3.6 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.38 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz)	N/A
90		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(2- 메톡시에틸)메 탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 3.9 Hz), 7.23 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.48-4.26 (m, 3H), 4.00 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 3.62-3.18 (m, 9H), 2.88 (s, 3H)	413.0 (M+H)
91		N-(3-(2,7- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-1,2- 티아지난 1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.93 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.15 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.9, 2.1 Hz), 6.99 (ddd, 2H, <i>J</i> = 9.6, 9.0, 2.4 Hz), 4.33 (s, 3H), 3.48 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.45-3.25 (m, 2H), 3.10 (td, 2H, <i>J</i> = 6.0, 2.1 Hz), 2.47 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H)	394.8 (M+H)

[0819]

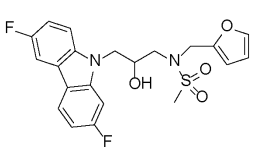
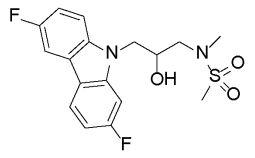
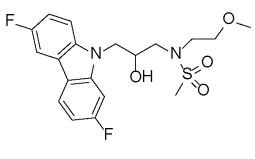
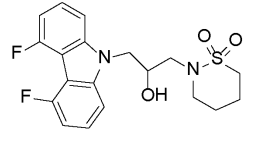
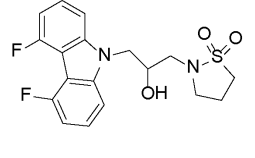
92		N-(3-(2,7- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)- 이소티아졸리 딘-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.93 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 5.4 Hz), 7.17 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz), 6.99 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.48-4.25 (m, 3H), 3.45-3.12 (m, 6H), 2.62 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.42 (quin, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	381.1 (M+H)
93		N-(3-(2,7- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(푸란-2- 일메틸)메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.94 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 5.1 Hz), 7.30 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8, 0.9 Hz), 7.09 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.6, 1.8 Hz), 7.00 (ddd, 2H, <i>J</i> = 9.6, 8.7, 2.1 Hz), 6.24 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz), 6.07 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 4.52 & 4.39 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 4.35-4.15 (m, 3H), 3.44 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 6.9 Hz), 3.27 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 2.7 Hz), 2.88 (s, 3H), 2.69 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz)	N/A
94		N-(3-(2,7- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 메틸메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.94 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 5.4 Hz), 7.14 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.9, 2.1 Hz), 7.00 (ddd, 2H, <i>J</i> = 9.6, 8.7, 2.1 Hz), 4.44-4.28 (m, 3H), 3.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 7.5 Hz), 3.27 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 3.9 Hz), 2.99 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.45 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz)	369.0 (M+H)
95		N-(3-(2,7- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(2- 메톡시에틸)메 탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.93 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.16 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz), 6.98 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.38 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.10 (d, 1H, <i>J</i> = 4.2 Hz), 3.65-3.22 (m, 9H), 2.90 (s, 3H)	413.0 (M+H)
96		N-(3-(2,5- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-1,2- 티아지난 1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.37 (td, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.23 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.16 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz), 7.02 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 6.94 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 8.1 Hz), 4.45-4.30 (m, 3H), 3.47 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.45-3.25 (m, 2H), 3.09 (td, 2H, <i>J</i> = 6.0, 2.1 Hz), 2.45 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H)	N/A

[0820]

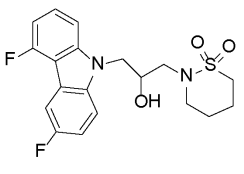
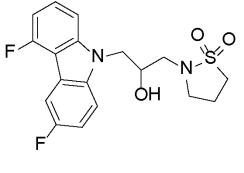
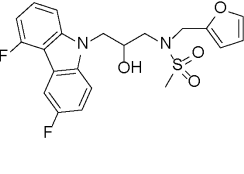
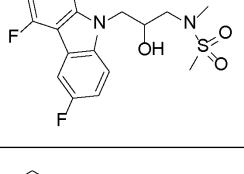
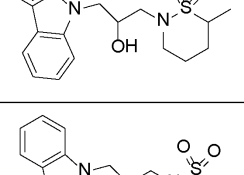
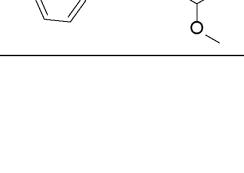


97		N-(3-(2,5- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)- 이소터아줄리 딘-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.37 (td, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.1 Hz), 7.25 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 2.1 Hz), 7.02 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 6.94 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 8.1 Hz), 4.50-4.35 (m, 3H), 3.45-3.15 (m, 6H), 2.59 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.41 (quin, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	380.9 (M+H)
98		N-(3-(2,5- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 메틸메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.14 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.38 (td, 1H, <i>J</i> = 8.1, 5.4 Hz), 7.22 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 2.1 Hz), 7.03 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz), 6.95 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 8.1 Hz), 4.45-4.30 (m, 3H), 3.42 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 7.2 Hz), 3.27 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 3.3 Hz), 2.98 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz)	N/A
99		N-(3-(2,5- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(2- 메톡시에틸)메 탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.37 (td, 1H, <i>J</i> = 8.1, 5.1 Hz), 7.23 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 2.4 Hz), 7.01 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 6.93 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 8.1 Hz), 4.48-4.25 (m, 3H), 4.04 (d, 1H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 3.64-3.22 (m, 9H), 2.89 (s, 3H)	413.0 (M+H)
100		N-(3-(2,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-1,2- 티아지난 1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.94 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.38 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.24-7.10 (m, 2H), 6.98 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.45-4.25 (m, 3H), 3.47 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.42-3.26 (m, 2H), 3.09 (td, 2H, <i>J</i> = 6.0, 2.1 Hz), 2.46 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H)	N/A
101		N-(3-(2,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)- 이소터아줄리 딘-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.95 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.39 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.98 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.48-4.32 (m, 3H), 3.45-3.15 (m, 6H), 2.58 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.41 (quin, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	N/A

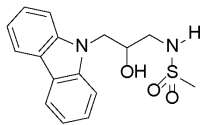
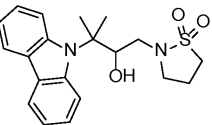
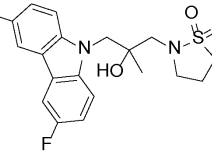
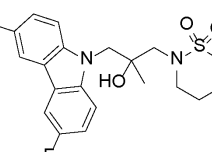
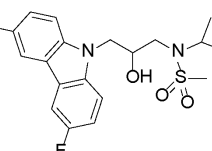
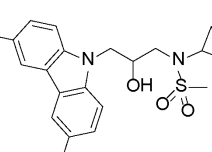
[0821]

102		N-(3-(2,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(푸란-2- 일메틸)메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.96 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.69 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.29 (m, 1H), 7.18 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 7.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz), 6.99 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 6.23 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 2.1 Hz), 6.05 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 4.52 & 4.39 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 4.35-4.20 (m, 3H), 3.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 6.9 Hz), 3.27 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 3.0 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.66 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz)	435.0 (M+H)
103		N-(3-(2,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 메틸메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.95 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.69 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.37 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.19 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 7.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz), 6.99 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.45-4.28 (m, 3H), 3.41 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 6.6 Hz), 3.26 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 3.6 Hz), 2.98 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.42 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz)	369.0 (M+H)
104		N-(3-(2,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(2- 메톡시에틸)메 탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.95 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.39 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.97 (td, 1H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.45-4.25 (m, 3H), 4.02 (d, 1H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 3.58 (t, 2H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 3.58-3.20 (m, 7H), 2.89 (s, 3H)	413.0 (M+H)
105		N-(3-(4,5- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-1,2- 티아지난 1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.44 (tt, 2H, <i>J</i> = 8.1, 2.4 Hz), 7.26 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.98 (dt, 2H, <i>J</i> = 8.1, 5.1 Hz), 4.50-4.28 (m, 3H), 3.46 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.39 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 6.9 Hz), 3.30 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 4.2 Hz), 3.08 (td, 2H, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz), 2.46 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H)	N/A
106		N-(3-(4,5- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)- 이소티아졸리 딘-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.44 (tt, 2H, <i>J</i> = 8.1, 2.4 Hz), 7.27 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 6.98 (dt, 2H, <i>J</i> = 8.1, 5.1 Hz), 4.52-4.35 (m, 3H), 3.44-3.14 (m, 6H), 2.60 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.40 (quin, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	N/A

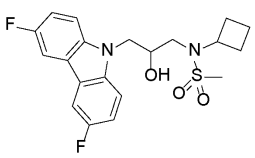
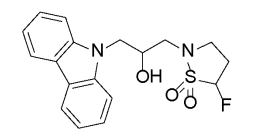
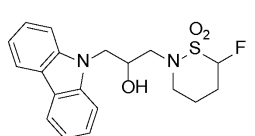
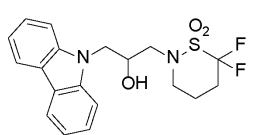
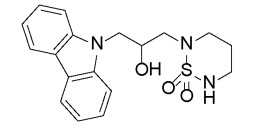
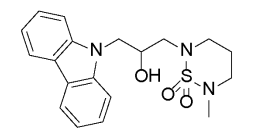
[0822]

107		N-(3-(3,5- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-1,2- 티아지난 1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.88 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 7.8 Hz), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.46 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.38 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 6.9 Hz), 3.30 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 4.2 Hz), 3.08 (td, 2H, <i>J</i> = 6.0, 2.1 Hz), 2.45 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H)	N/A
108		N-(3-(3,5- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)- 이소티아졸리 딘-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.88 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.3, 7.8 Hz), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.44-3.12 (m, 6H), 2.58 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.40 (quin, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	N/A
109		N-(3-(3,5- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(푸란-2- 일메틸)메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.46-7.31 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 7.8 Hz), 6.21 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz), 6.01 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 4.50 (AB, 1H, <i>J</i> = 16.2 Hz), 4.44-4.20 (m, 4H), 3.42 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 7.5 Hz), 3.24 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 3.3 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.67 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz)	434.9 (M+H)
110		N-(3-(3,5- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 메틸메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 8.1 Hz), 4.46-4.32 (m, 3H), 3.41 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.1, 6.9 Hz), 3.26 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.1, 3.6 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.40 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz)	N/A
111		N-(3-(9H- 카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-6-메틸-1,2- 티아지난-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체) δ 8.10 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 4.60-4.30 (m, 3H), 3.70-2.90 (m, 5H), 2.52 & 2.45 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 2.15-1.85 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.42 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz)	373.1 (M+H)
112		N-(3-(9H- 카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-4-메톡시- 1,2-티아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체 혼합물) δ 8.10 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.55-4.25 (m, 3H), 3.80-3.15 (m, 9H), 3.12-2.95 (m, 1.5 H), 2.79 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.55-2.20 (m, 2H)	389.1 (M+H)

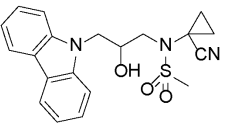
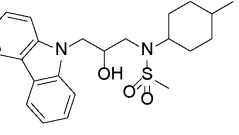
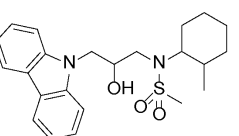
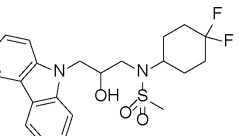
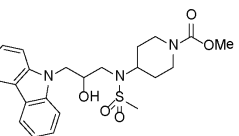
[0823]

113		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)아세트아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.10-8.07 (dt, 2H, <i>J</i> = 0.9, 7.5 Hz), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.48-4.33 (m, 3H), 3.43-3.38 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.0, 13.3 Hz), 3.24-3.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.7, 13.5 Hz), 2.97 (s, 3H)	319.0 (M+H)
114		2-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시-3-메틸부틸)-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.85 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.37 (t, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.98 (d, 1H, <i>J</i> = 9.3 Hz), 3.26 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 9.3 Hz), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.92-2.70 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)	N/A
115		2-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시-2-메틸프로필)-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.44 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.21 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.47 & 4.26 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.34 및 3.26 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.0 Hz), 3.22 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 2.54-2.38 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.32 (s, 3H)	N/A
116		2-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시-2-메틸프로필)-1,2-에피지탄 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.44 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.21 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.48 & 4.26 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.0 Hz), 3.70 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.42 & 3.32 (AB, 2H, <i>J</i> = 14.7 Hz), 3.08 (t, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	409.0 (M+H)
117		N-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-이소프로필메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.24 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.44-4.26 (m, 3H), 4.00 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 0.98 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 0.89 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz)	397.1 (M+H)
118		N-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 7.39 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.24 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.46 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.33 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz), 3.47 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 8.4 Hz), 3.31 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 3.6 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.58 (d, 1H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 2.45 (m, 1H), 0.90-0.60 (m, 4H)	N/A

[0824]

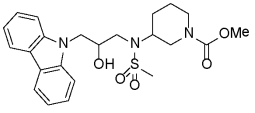
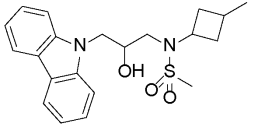
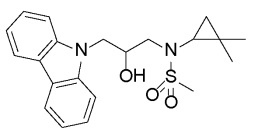
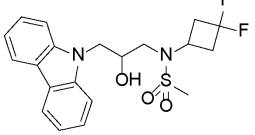
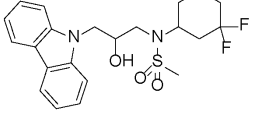
119		N-시클로프로틸- N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.24 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.50-4.10 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.92 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz), 2.82 (s, 3H), 2.10-1.40 (m, 6H)	N/A
120		2-(3-(9H- 카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-5- 플루오로- 이소티아졸리 딘-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.08 (dd, 2H, <i>J</i> = 0.9, 7.8 Hz), 7.47-7.44 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 5.54-5.36 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 3H), 3.53-3.28 (m, 2H), 2.78-2.38 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 1H)	363.1 (M+H)
121		2-(3-(9H- 카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-6- 플루오로-1,2- 티아지난-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.07 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.39-5.20 (m, 1H), 4.52-4.32 (m, 3H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 2H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.17-2.15 (t, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H)	377.1 (M+H)
122		2-(3-(9H- 카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-6,6- 디플루오로- 1,2-티아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.04 (dm, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.42-4.30 (m, 3H), 3.68-3.46 (m, 4H), 2.59-2.47 (m, 2H), 2.13 (br s, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H)	395.5 (M+H)
123		2-(3-(9H- 카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-1,2,6- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.32-7.18 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 4.14 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.49 (q, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.38 (t, 2H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 3.35-3.15 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H)	360.1 (M+H)
124		2-(3-(9H- 카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-6-메틸- 1,2,6- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.47 (d, 4H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.36-3.25 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H)	374.2 (M+H)

[0825]

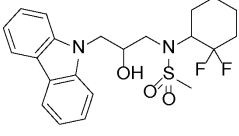
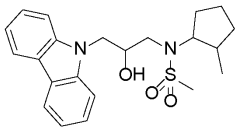
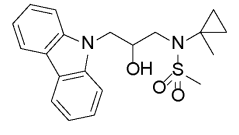
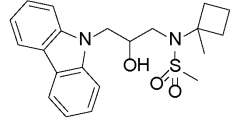
125		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-시아노에틸)프로판술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.09 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.46-7.51-7.42 (m, 4H), 7.29-7.24 (ddd, 2H, J=1.5, 6.6, 7.8 Hz), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.36-4.33 (d, 2H, J=6.6 Hz), 3.58-3.50 (dd, 1H, J=8.3, 15.0 Hz), 3.49-3.43 (dd, 1H, J=3.0, 15.0 Hz), 2.48-2.47 (d, 1H, J=2.4 Hz), 1.64-1.38 (m, 4H)	384.3 (M+H)
126		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(4-메틸시클로헥실)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체 혼합물) δ 8.10-8.08 (d, 0.33H, J=7.8 Hz), 8.08-8.06 (d, 0.66H, J=8.1 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.49-4.26 (m, 3H), 3.64-3.63 (d, 0.6H, J=1.8 Hz), 3.45-3.19 (m, 2.3H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 1.63-0.40 (m, 10H), 0.31-0.28 (d, 2H, J=6.9 Hz)	415.0 (M+H)
127		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(2-메틸시클로헥실)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체 혼합물) δ 8.11-8.08 (br d, 2H, J=7.2 Hz), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.50-4.27 (m, 3H), 3.97 (br s, 0.3H), 3.66-3.52 (m, 0.7H), 3.33-2.93 (m, 2H), 2.88 (s), 2.86 (s), 2.85(s), 2.81(s) (3H, 피크 2.88-2.81 에 대한 전체 영역), 1.45-0.21 (m, 12H)	415.1 (M+H)
128		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(4,4-디플루오로시클로헥실)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.21-8.09 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 2H), 4.43-4.33 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.32-3.25 (dd, 1H, J=7.2, 15.6 Hz), 3.19-3.14 (dd, 1H, J=2.4, 15.6 Hz), 3.06-3.05 (d, 1H, J=2.7 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.01-1.05 (m, 8H)	437.0 (M+H)
129		메틸 4-(N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-메틸피페리딘-1-일)카복실레이트	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.07 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.34-4.27 (br m, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.31-3.23 (dd, 1H, J=7.1, 15.6 Hz), 3.21-3.15 (dd, 1H, J=2.4, 15.0 Hz), 2.89 (s, 3H), 2.57 (br m), 1.54-0.7 (m, 4H)	460.0 (M+H)

[0826]

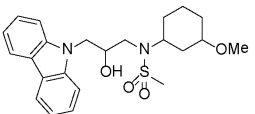
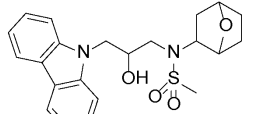
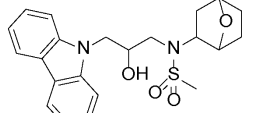
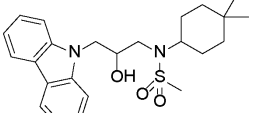


130		메틸 3-(N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)메탄술포아미도)피페리딘-1-카복실레이트	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.08 (d, 2H, <i>J</i> =7.2 Hz), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.46-4.31 (m, 3H), 3.93-3.83 (br m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.10 (br m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.30-1.12 (br m, 4H)	460.1 (M+H)
131		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(3-메틸시클로부틸)메탄술포아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분입체이성질체 혼합물) δ 8.10-8.08 (d, 2H, <i>J</i> =7.5 Hz), 7.48-7.47 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.44-4.27 (m, 3.4H), 3.99-3.87 (m, 0.6H), 3.28-3.14 (m, 3H), 3.06 (br s, 0.4H), 2.77 (s, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 2H), 1.18-1.08 (q, .8H, <i>J</i> =9.9 Hz), 1.02-1.00 (d, 1.2H, <i>J</i> =6.6 Hz), 0.88-0.78 (q, 0.6H, <i>J</i> =6.6 Hz), 0.56-0.53 (d, 1.8H, <i>J</i> =6.6 Hz)	387.1 (M+H)
132		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(2,2-디메틸시클로프로필)메탄술포아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분입체이성질체 혼합물) δ 8.11-8.08 (d, 2H, <i>J</i> =7.5 Hz), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.58-4.28 (m, 3H), 3.69-3.61 (dd, 0.4H, <i>J</i> =9.0, 15.3 Hz), 3.52-3.44 (dd, 0.6H, <i>J</i> =8.6, 15.0 Hz), 3.20-3.14 (dd, 0.6H, <i>J</i> =2.4, 15.0 Hz), 3.11-3.05 (dd, 0.4H, <i>J</i> =2.4, 15.0 Hz), 2.95 (s, 1.3H), 2.93 (s, 1.7H), 2.89-2.88 (d, 0.4H, <i>J</i> =6.6 Hz), 2.13-2.09 (dd, 0.6H, <i>J</i> =4.2, 7.5 Hz), 2.09-2.05 (dd, 0.4H, <i>J</i> =4.4, 7.5 Hz), 0.93 (s, 1.7H), 0.86 (s, 1.3H), 0.84 (s, 1.7H), 0.70 (s, 1.3H), 0.62-0.50 (m, 2H)	386.7 (M+H)
133		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(3,3-디플루오로시클로부틸)메탄술포아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (d, 2H, <i>J</i> =7.8 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 2H), 4.44-4.36 (m, 3H), 4.05-3.98 (quin d, 1H, <i>J</i> =1.3, 3.9 Hz), 3.27-3.25 (d, 2H, <i>J</i> =5.1 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.74-2.42 (m, 5H)	N/A
134		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(3,3-디플루오로시클로헥실)메탄술포아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분입체이성질체 혼합물) δ 8.11-8.08 (dt, 2H, <i>J</i> =0.9, 7.5 Hz), 7.53-7.44 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.47-4.25 (m, 3H), 3.64-3.57 (br m, 1H), 3.36-3.07 (m, 3H), 2.88 (s, 1.7H), 2.86 (s, 1.3H), 1.86-0.20 (m, 8H)	454.9 (M+H <sub>2</sub> O)

[0827]

135		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(2,2-디플루오로시클로헥실)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체 혼합물) δ 8.10-8.07 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.58-4.50 (br m, 0.4H), 4.46-4.27 (m, 2.6H), 4.10-3.83 (m, 1.4H), 3.81-3.73 (dd, 0.6H, J=7.8, 15.8 Hz), 3.66-3.60 (br d, 0.4H, J=16.5 Hz), 3.46-3.41 (br d, 0.6H, J=15.6 Hz), 3.35-3.28 (dd, 0.4H, J=6.8, 16.4 Hz), 3.06 (s, 1.7H), 2.99 (s, 1.3H), 2.41-2.39 (d, 0.6H, J=4.5 Hz), 2.25-2.15 (m, 0.6H), 1.85-0.72 (m, 7H), 0.37-0.25 (qd, 0.4H, J=3.6, 12.8 Hz)	436.8 (M+H)
136		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(2-메틸시클로펜틸)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (부분임체이성질체 혼합물) δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 4H), 4.46-4.29 (m, 3H), 4.00 (br s, 0.25H), 3.88-3.80 (m, 0.5H), 3.65 (br s, 0.25H), 3.50-3.08 (m, 3H), 2.91 (s, 0.75H), 2.90 (s, 0.75H), 2.86 (s, 0.75H), 2.85 (s, 0.75H), 2.05-0.60 (m, 7H), 0.90-0.88 (d, 0.75H, J=6.0 Hz), 0.76-0.73 (d, 0.75H, J=7.2 Hz), 0.48-0.46 (d, 0.75H, J=7.5 Hz), 0.47-0.45 (d, 0.75H, J=6.3 Hz)	401.0 (M+H)
137		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-메틸시클로프로필)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11-8.08 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.49-4.42 (m, 3H), 3.46-3.39 (dd, 1H, J=7.8, 15.0 Hz), 3.37-3.31 (dd, 1H, J=3.0, 15.0 Hz), 2.90 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.82-0.75 (m, 1H), 0.56-0.40 (m, 2H)	373.0 (M+H)
138		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-메틸시클로부틸)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.07 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.43-4.30 (m, 3H), 3.35-3.34 (d, 1H, J=2.7 Hz), 3.21-3.14 (dd, 1H, J=4.4, 15.5 Hz), 3.09-3.04 (dd, 1H, J=2.3, 15.5 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.21-2.12 (q, 1H, J=9.6 Hz), 1.95-1.86 (q, 1H, J=9.6 Hz), 1.66-1.40 (m, 4H), 1.30 (s, 3H)	387.0 (M+H)

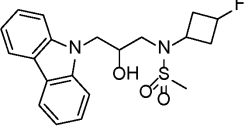
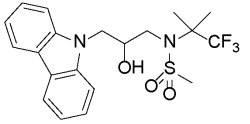
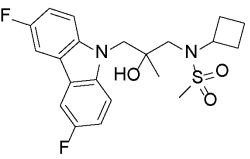
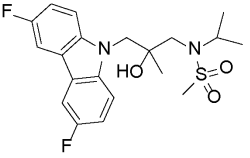
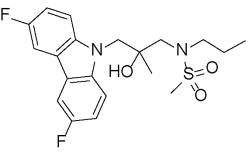
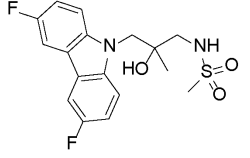
[0828]

139		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필-N-(3-메톡시페닐)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체 혼합물) δ 8.10-8.08 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.49-7.45 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.48-4.24 (m, 3H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.51 (br s, 0.5H), 3.37-3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 1.5H), 3.12-3.09 (m, 0.5H), 3.11 (s, 1.5H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.85 (s, 1.5H), 2.84 (s, 1.5H), 1.70-1.04 (m, 5H), 0.85-0.76 (td, 0.5H, J=2.1, 12.6 Hz), 0.68-0.63 (m, 0.5H), 0.59-0.46 (m, 1H), 0.37-0.32 (dd, 0.5H, J=4.1, 12.6 Hz), 0.27-0.18 (td, 0.5H, J=2.4, 12.6 Hz)	431.0 (M+H)
140A		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필-N-(7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체 1) δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.58-4.25 (m, 5H), 4.11-4.07 (dd, 0.7H, J=4.1, 8.3 Hz), 4.03-3.98 (dd, 0.3H, J=4.1, 8.6 Hz), 3.61-3.55 (dd, 0.7H, J=2.7, 15.3 Hz), 3.58-3.52 (dd, 0.3H, J=2.7, 15.3 Hz), 3.48-3.41 (dd, 0.3H, J=7.4, 15.6 Hz), 3.39-3.31 (dd, 0.7H, J=8.3, 15.6 Hz), 2.84 (s, 1H), 2.81 (s, 2H), 1.95-1.92 (d, 0.2H, J=8.4 Hz), 1.91-1.88 (d, 0.7H, J=8.7 Hz), 1.83-1.26 (m, 6H)	414.7 (M+H)
140B		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필-N-(7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분임체이성질체 2) δ 8.10-8.08 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.49-4.31 (m, 4H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.67-3.02 (m, 4H), 2.92 (s, 1.5H), 2.85 (s, 1.5H), 1.87-1.32 (m, 4H), 0.98-0.92 (m, 0.5H), 0.86-0.80 (dd, 0.5H, J=5.6, 12.6 Hz), 0.67-0.58 (m, 1H)	414.7 (M+H)
141		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-일)-2-히드록시프로필-N-(4,4-디메틸시클로헥실)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.08-8.05 (d t, 2H, J=0.9, 7.5 Hz), 7.47-7.43 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.46-4.28 (m, 3H), 3.61-3.60 (d, 1H, J=2.1 Hz), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.31-3.24 (dd, 1H, J=7.5, 15.9 Hz), 3.15-3.09 (dd, 1H, J=0.6, 15.6 Hz), 2.86 (s, 3H), 1.20-0.92 (m, 7H), 0.71 (s, 3H), 0.23 (s, 3H)	N/A

[0829]

142		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(3-메틸시클로헥실)메탄술폰아미드	(300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분입체이성질체 혼합물) δ 8.10-8.08 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.51-7.45 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.48-4.24 (m, 3H), 3.69-3.08 (m, 4H), 2.85 (s, 1.4H), 2.83 (s, 1.3H), 2.83 (s, 0.3H), 1.50-0.03 (m, 8H), 0.67-0.64 (d, 1.8H, J=6.6 Hz), 0.41-0.38 (d, 1.2H, J=6.6 Hz)	415.5 (M+H)
143		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-메틸시클로펜틸)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.10-8.07 (dt, 2H, J=0.9, 7.8 Hz), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.41-4.29 (m, 3H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.30-3.24 (dd, 1H, J=2.0, 15.3 Hz), 2.95 (s, 3H), 1.69-1.28 (m, 8H), 1.15 (s, 3H)	N/A
144		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(3-메틸옥세탄-3-일)메탄술폰아미드	(d4-MeOH, 300 MHz) δ 8.09-8.06 (m, 2H), 7.57-7.54 (br d, 2H, J=7.5 Hz), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.83-4.80 (br d, 1H, J=6.6 Hz), 4.62-4.59 (br d, 1H), 4.37-4.30 (m, 3H), 4.01-3.83 (dd, 1H, J=1.2, 6.0 Hz), 3.86-3.83 (dd, 1H, J=1.2, 5.7 Hz), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)	389.0 (M+H)
145		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메탄술폰아미드	(300 MHz, d6-DMSO) δ 8.13-8.11 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.61-7.58 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.45-7.40 (td, 2H, J=0.6, 7.8 Hz), 7.20-7.15 (t, 2H, J=7.2 Hz), 5.41-5.32 (m, 1H), 4.39-4.26 (m, 3H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.58-0.95 (m, 4H)	427.0 (M+H)
146		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.10-8.07 (dt, 2H, J=0.9, 7.2 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.35-4.32 (dd, 2H, J= 2.2, 6.6 Hz), 3.38 (br s, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.13-1.61 (m, 4H)	N/A

[0830]

147		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(3-(4-플루오로시클로부틸)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분입체이성질체 혼합물) δ 8.11-8.08 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 2H), 4.72-4.63 (m, 0.5H), 4.54-4.30 (m, 4H), 3.75-3.68 (m, 0.5H), 3.34-3.05 (m, 2H), 3.05-3.04 (d, 0.5H, J=2.4 Hz), 2.82 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.77-2.76 (d, 0.5H, J=3.0 Hz), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.26-1.74 (m, 3H)	391.0 (M+H)
148		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)메탄술폰아미드	(d4-MeOH, 300 MHz) δ 8.07-8.04 (m, 2H), 7.57-7.54 (br d, 2H, J=6.1 Hz), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.42-4.27 (m, 3H), 3.75-3.67 (dd, 1H, J=7.8, 16.2 Hz), 3.61-3.55 (dd, 1H, J=2.6, 16.2 Hz), 3.10 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)	428.9 (M+H)
149		N-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시-2-메틸프로필)메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, J=8.4, 2.7 Hz), 7.45 (dd, 2H, J=9.0, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, J=9.0, 2.7 Hz), 4.40 & 4.28 (AB, 2H, J=15.3 Hz), 4.23 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	405.0 (M+H-H <sub>2</sub> O)
150		N-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시-2-메틸프로필)-N-이소프로필메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, J=8.7, 2.7 Hz), 7.44 (dd, 2H, J=9.0, 4.2 Hz), 7.21 (td, 2H, J=9.0, 2.7 Hz), 4.44 & 4.29 (AB, 2H, J=15.3 Hz), 4.02 (m, 1H), 3.45 & 3.33 (AB, 2H, J=15.3 Hz), 3.00 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.36-1.26 (m, 9H)	392.9 (M+H-H <sub>2</sub> O)
151		N-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시-2-메틸프로필)-N-프로필메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, J=8.7, 2.7 Hz), 7.43 (dd, 2H, J=9.0, 4.2 Hz), 7.21 (td, 2H, J=9.0, 2.7 Hz), 4.46 & 4.27 (AB, 2H, J=15.3 Hz), 3.52 (AB, 1H, J=15.0 Hz), 3.45-3.35 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.97 (t, 3H, J=7.5 Hz)	392.8 (M+H-H <sub>2</sub> O)
152		N-(3-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시-2-메틸프로필)메탄술폰아미드	(300 MHz, d6-DMSO) δ 7.98 (dd, 2H, J=9.3, 2.7 Hz), 7.69 (dd, 2H, J=9.3, 4.5 Hz), 7.29 (td, 2H, J=9.3, 2.7 Hz), 7.09 (t, 1H, J=6.3 Hz), 4.91 (s, 1H), 3.35 & 3.29 (AB, 2H, J=15.3 Hz), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)	366.8 (M-H)

[0831]

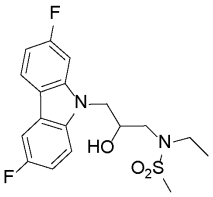
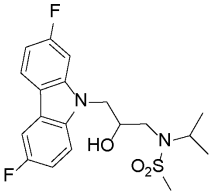
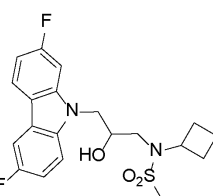
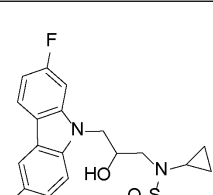
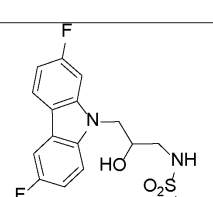
153		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 프로필메탄술폰 아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.69-7.66 (dd, 2H, <i>J</i> =2.6, 8.7 Hz), 7.40-7.35 (dd, 2H, <i>J</i> =4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.19 (td, 2H, <i>J</i> =2.6, 9.0 Hz), 4.38-4.35 (m, 3H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.15-3.10 (t, 2H, <i>J</i> =7.7 Hz), 2.88 (s, 3H), 2.69-2.68 (d, 1H, <i>J</i> =2.7 Hz), 1.52-1.45 (sext, 2H, <i>J</i> =7.8 Hz), 0.87-0.82 (t, 3H, <i>J</i> =7.4 Hz)	396.9 (M+H)
154		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)메탄술폰아 미드	(d4-MeOH, 300 MHz) δ 7.77-7.74 (dd, 2H, <i>J</i> =2.4, 8.7 Hz), 7.56-7.52 (dd, 2H, <i>J</i> =4.2, 9.0 Hz), 7.25-7.18 (td, 2H, <i>J</i> =2.7, 9.0 Hz), 4.50-4.48 (dd, 1H, <i>J</i> =3.8, 14.9 Hz), 4.35-4.43 (dd, 1H, <i>J</i> =8.0, 15.0 Hz), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.25-3.21 (dd, 2H, <i>J</i> =4.5, 6.0 Hz), 2.98 (s, 3H)	N/A
155		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-4-메톡시- 1,2-테이지난- 1,1-디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (부분입체 이성질체 혼합물) δ 7.68-7.64 (ddd, 2H, <i>J</i> =0.9, 2.4, 8.4 Hz), 7.42-7.36 (dt, 2H, <i>J</i> =3.6, 8.7 Hz), 7.25-7.17 (td, 2H, <i>J</i> =2.4, 9.0 Hz), 4.37-4.32 (m, 3H), 3.75-2.99 (m, 10H), 3.34 (s, 1.5H), 3.28 (s, 1.5H), 2.82-2.81 (d, 0.5H, <i>J</i> =3.9 Hz), 2.44-2.30 (m, 2H)	425.0 (M+H)
156		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 에틸메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69-7.65 (dd, 2H, <i>J</i> =2.4, 8.4 Hz), 7.40-7.35 (dd, 2H, <i>J</i> =4.2, 9.0 Hz), 7.25-7.19 (td, 2H, <i>J</i> =2.7, 9.0 Hz), 4.41-4.36 (m, 3H), 3.41-3.21 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.64-2.63 (d, 1H, <i>J</i> =3.3 Hz), 1.16-1.11 (t, 3H, <i>J</i> =7.0 Hz)	N/A
157		N-(3-(2,7- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 프로필메탄술폰 아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.95-7.90 (dd, 2H, <i>J</i> =5.2, 8.7 Hz), 7.14-7.10 (dd, 2H, <i>J</i> =2.3, 9.9 Hz), 7.02-6.95 (ddd, 2H, <i>J</i> =2.1, 8.7, 9.3 Hz), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.42-3.35 (dd, 1H, <i>J</i> =7.5, 14.7 Hz), 3.27-3.21 (dd, 1H, <i>J</i> =3.3, 14.7 Hz), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.76-2.75 (d, 1H, <i>J</i> =3.3 Hz), 1.52-1.45 (sext, 2H, <i>J</i> =7.7 Hz), 0.88-0.83 (t, 3H, <i>J</i> =7.2 Hz)	397.0 (M+H)
158		N-(3-(2,7- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 에틸메탄술폰 아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.94-7.89 (dd, 2H, <i>J</i> =4.8, 8.4 Hz), 7.14-7.10 (dd, 2H, <i>J</i> =2.3, 9.9 Hz), 7.01-6.95 (ddd, 2H, <i>J</i> =2.4, 8.4, 10.8 Hz), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.42-3.23 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (br s, 1H), 1.18-1.3 (t, 3H, <i>J</i> =7.2 Hz)	382.9 (M+H)

[0832]



159		N-(3-(2,7- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 이소프로필메 탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.93-7.88 (dd, 2H, J=5.1, 8.7 Hz), 7.14-7.10 (dd, 2H, J=2.1, 9.9 Hz), 7.00-6.93 (ddd, 2H, J=2.4, 8.7, 9.9 Hz), 4.31-4.22 (m, 3H), 4.04-3.95 (sept, 1H, J=6.9 Hz), 3.28 (br s, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.02-0.98 (d, 3H, J=6.5 Hz) 0.95-0.92 (d, 3H, J=6.5 Hz)	396.8 (M+H)
160		N-시클로부틸- N-(3-(2,7- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)메탄술폰아 미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.94-7.90 (dd, 2H, J=5.4, 8.4 Hz), 7.16-7.12 (dd, 2H, J=2.1, 9.9 Hz), 7.01-6.94 (ddd, 2H, J=2.4, 8.7, 9.3 Hz), 4.34-4.15 (m, 4H), 3.29-3.27 (d, 2H, J=4.5 Hz), 2.82 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 2H)	408.9 (M+H)
161		N- 시클로프로필- N-(3-(2,7- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)메탄술폰아 미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.94-7.90 (dd, 2H, J=5.1, 8.7 Hz), 7.14-7.10 (dd, 2H, J=2.3, 9.9 Hz), 7.01-6.94 (td, 2H, J=2.1, 9.0 Hz), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.15-3.43 (dd, 1H, J=8.4, 14.4 Hz), 3.34-3.28 (dd, 2H, J=3.3, 14.7 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.62-2.61 (d, 1H, J=3.9 Hz), 2.48-2.42 (m, 1H), 0.84-0.73 (m, 4H)	394.9 (M+H)
162		N-(3-(2,7- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)메탄술폰아 미드	(d <sub>4</sub> -MeOH, 300 MHz) δ 8.00-7.95 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.32-7.28 (dd, 2H, J=2.1, 10.5 Hz), 7.25-7.18 (ddd, 2H, J=2.4, 8.7, 9.9 Hz), 4.43-4.37 (dd, 1H, J=3.6, 15.0 Hz), 4.29-4.21 (dd, 1H, J=8.1, 14.7 Hz), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.25-3.21 (dd, 2H, J=5.7, 6.9 Hz), 2.99 (s, 3H)	N/A
163		N-(3-(2,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 프로필메탄술폰 아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.95-7.90 (dd, 1H, J=5.6, 8.7 Hz), 7.68-7.64 (dd, 1H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.37-7.33 (dd, 1H, J=10.0, 8.7 Hz), 7.20-7.16 (dd, 1H, J=2.6, 9.0 Hz), 7.13-7.09 (dd, 1H, J=2.3, 32.0 Hz), 6.99-6.93 (ddd, 1H, J=2.1, 8.4, 9.3 Hz), 4.38-4.25 (m, 3H), 3.41-3.33 (dd, 1H, J=7.6, 15.0 Hz), 3.25-3.19 (dd, 1H, J=3.3, 14.7 Hz), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.75-2.73 (d, 1H, J=3.3 Hz), 1.52-1.45 (sext, 2H, J=7.5 Hz), 0.87-0.82 (t, 3H, J=7.5 Hz)	N/A

[0833]

164		N-(3-(2,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 에틸메탄술폰 아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.96-7.91 (dd, 1H, J=5.4, 9.0 Hz), 7.69-7.65 (dd, 1H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.38-7.34 (dd, 1H, J=3.9, 9.0 Hz), 7.20-7.16 (dd, 1H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.14-7.10 (dd, 1H, J=2.4, 4.0 Hz), 7.00-6.93 (ddd, 1H, J=2.1, 8.4, 9.0 Hz), 4.38- 4.25 (m, 3H), 3.41-3.22 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.66-2.65 (d, 1H, J=3.3 Hz), 1.17-1.12 (t, 3H, J=7.1 Hz)	N/A
165		N-(3-(2,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 이소프로필메 탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.96-7.91 (dd, 1H, J=5.4, 9.0 Hz), 7.69-7.65 (dd, 1H, J=2.6, 8.7 Hz), 7.38-7.34 (dd, 1H, J=4.2, 8.7 Hz), 7.20-7.16 (dd, 1H, J=2.4, 9.0 Hz), 7.14-7.10 (dd, 1H, J=2.1, 9.9 Hz), 7.00-6.93 (ddd, 1H, J=2.4, 8.4, 9.0 Hz), 4.30 (br m, 3H), 4.04-3.95 (sept, 1H, J=6.9 Hz), 3.28-3.11 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 0.99-0.97 (d, 3H, J=6.6 Hz), 0.91-0.89 (d, 3H, J=6.9 Hz)	396.8 (M+H)
166		N-시클로부틸- N-(3-(2,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)메탄술폰아 미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.94-7.90 (dd, 1H, J=5.3, 8.7 Hz), 7.67-7.63 (dd, 1H, J=2.3, 8.7 Hz), 7.38-7.34 (dd, 1H, J=4.0, 8.7 Hz), 7.20-7.16 (dd, 1H, J=2.6, 9.0 Hz), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.00-6.93 (ddd, 1H, J=2.3, 8.4, 9.0 Hz), 4.35-4.13 (m, 4H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.97-2.97 (d, 1H, J=1.8 Hz), 2.78 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.91-1.84 (t, 1H, J=10.6 Hz), 1.75-1.65 (t, 1H, J=10.4 Hz), 1.58-1.42 (m, 2H)	409.0 (M+H)
167		N- 시클로프로필- N-(3-(2,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)메탄술폰아 미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.95-7.90 (dd, 1H, J=5.4, 8.4 Hz), 7.68-7.64 (dd, 1H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.37-7.33 (dd, 1H, J=1.9, 8.7 Hz), 7.20-7.16 (dd, 1H, J=2.6, 9.0 Hz), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 4.45- 4.48 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.49-3.42 (dd, 1H, J=8.7, 14.7 Hz), 3.32-3.26 (dd, 1H, J=3.6, 14.7 Hz), 2.95 (s, 3H), 2.63-2.62 (d, 1H, J=3.6 Hz), 2.47-2.40 (m, 1H), 0.83-0.67 (m, 4H)	394.9 (M+H)
168		N-(3-(2,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)메탄술폰아 미드	(d4-MeOH, 300 MHz) δ 8.03- 7.99 (dd, 1H, J=5.7, 8.4 Hz), 7.75- 7.71 (dd, 1H, J=2.4, 9.3 Hz), 7.54- 7.50 (dd, 1H, J=2.3, 10.5 Hz), 7.20- 7.13 (td, 1H, J=2.4, 9.0 Hz), 6.96- 6.89 (ddd, 1H, J=2.2, 8.4, 9.6 Hz), 4.47-4.41 (dd, 1H, J=8.1, 15.0 Hz), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.98 (s, 3H)	N/A

[0834]

169		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-6-메틸- 1,2,6- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.45-4.30 (m, 3H), 3.51 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.40-3.25 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H)	410.0 (M+H)
170		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-6- 메틸-1,2,6- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.44 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.50 & 4.25 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 3.75 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	423.9 (M+H)
171		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-1,2,6- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.00 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz), 7.59 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.32 (td, 2H, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz), 6.94 (t, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 5.15 (d, 1H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 4.44 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 3.0 Hz), 4.29 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 8.7 Hz), 4.05 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 4H), 3.15-3.00 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H)	393.9 (M+H)
172		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)- 1,2,6- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.43 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.49 & 4.25 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 4.12 (t, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.59 (q, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.36 & 3.24 (AB, 2H, <i>J</i> = 14.4 Hz), 2.02 (s, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.31 (s, 3H)	409.9 (M+H)
173		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-5-메틸- 1,2,5- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.43 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.23 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.53-4.35 (m, 3H), 3.48-3.28 (m, 4H), 3.26 (d, 2H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 2.81 (s, 3H), 2.42 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz)	396.0 (M+H)

[0835]

174		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-5- 메틸-1,2,5- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, d6-DMSO) $\delta$ 7.97 (dd, 2H, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.70 (dd, 2H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 7.29 (td, 2H, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 4.91 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 3H), 3.11 (AB, 1H, $J = 14.1$ Hz), 2.63 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)	410.0 (M+H)
175		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-1,2,5- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.67 (dd, 2H, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.40 (dd, 2H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 7.22 (td, 2H, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 4.54-4.35 (m, 3H), 4.26 (br s, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.24 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 2.40 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz)	382.0 (M+H)
176		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)- 1,2,5- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.68 (dd, 2H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.43 (dd, 2H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 7.22 (td, 2H, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 4.51 & 4.27 (AB, 2H, $J = 15.6$ Hz), 4.25 (br s, 1H), 3.82-3.45 (m, 4H), 3.37 & 3.29 (AB, 2H, $J = 14.7$ Hz), 1.91 (s, 1H), 1.35 (s, 3H)	396.0 (M+H)
177		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-5- 메틸이소티아 졸리딘-1,1- 디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (부분임체이성질체 혼합물) $\delta$ 7.68-7.64 (dd, 2H, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.41-7.36 (ddd, 2H, $J=1.8, 3.9, 8.7$ Hz), 7.25-7.17 (td, 2H, $J=2.4, 8.7$ Hz), 4.37 (m, 3H), 3.4-3.09 (m, 5H), 2.65-2.57 (dd, 1H, $J=3.3, 19.2$ Hz), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.46-1.42 (t, 3H, $J=6.9$ Hz)	395.0 (M+H)
178		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-5,5- 디메틸이소티 아졸리딘-1,1- 디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ 7.68-7.64 (dd, 2H, $J=2.7, 8.7$ Hz), 7.41-7.36 (dd, 2H, $J=4.2, 9.0$ Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, $J=2.4, 9.0$ Hz), 4.37-4.35 (m, 3H), 3.39-3.14 (m, 4H), 2.65-2.64 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 2.19-2.14 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 1.47-1.44 (d, 3H, $J=3.3$ Hz)	409.0 (M+H)

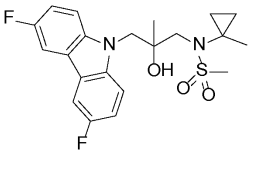
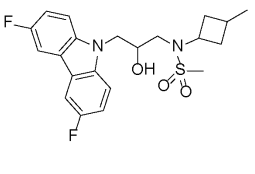
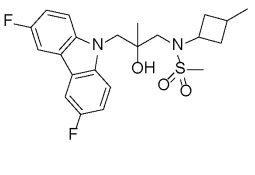
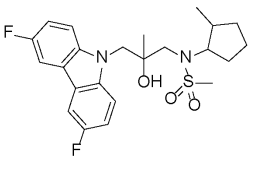
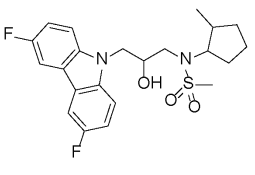
[0836]

179		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-5- 메틸이소티아 졸리딘-1,1- 디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (부분입체이성질체 혼합물) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.44-7.39 (ddd, 2H, J=1.8, 4.2, 9.3 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 4.50-4.39 (dd, 1H, J=15.0, 17.1 Hz), 4.28-4.20 (dd, 1H, J=7.5, 15.0 Hz), 3.62-3.15 (m, 5H), 2.56- 2.44 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.48-1.47 (d, 1.5H, J=3.3 Hz), 1.46-1.45 (d, 1.5H, J=3.3 Hz), 1.30-1.28 (d, 3H, J=6.6 Hz)	409.0 (M+H)
180		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)- 5,5- 디메틸이소티 아졸리딘-1,1- 디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.44-7.40 (dd, 2H, J=4.2, 9.3 Hz), 7.22-7.16 (td, 2H, J=2.7, 9.0 Hz), 4.46-4.41 (d, 1H, J=15.3 Hz), 4.27-4.22 (d, 1H, J=15.3 Hz), 3.52-3.26 (m, 4H), 2.24-2.20 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.47- 1.46 (d, 6H, J=2.7 Hz), 1.28 (s, 3H)	423.0 (M+H)
181		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-4- 메톡시이소티 아졸리딘-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.40-7.36 (dd, 2H, J=4.1, 9.0 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, J=0.9, 2.7, 8.7 Hz), 4.43- 4.30 (m, 3H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.56-3.16 (m, 6H), 3.36 (s, 1.5H), 3.34 (s, 1.5H), 2.68 (br s, 0.5H), 2.60 (br s, 0.5H)	411.0 (M+H)
182		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-4- 메톡시이소티 아졸리딘-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분입체이성질체 혼합물) δ 7.62-7.58 (dd, 2H, J=2.3, 9.0 Hz), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.17-7.10 (tdd, 2H, J=1.2, 2.4, 9.0 Hz), 4.49-4.13 (m, 3H), 3.76-3.53 (m, 2H), 3.49- 3.40 (m, 1H), 3.37 (s, 1.5 H), 3.34 (s, 1.5H), 3.32-3.12 (m, 3H), 1.23 (s, 1.5H), 1.22 (s, 1.5H)	424.9 (M+H)
183		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-5- 플루오로이소 티아졸리딘- 1,1-디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 7.68-7.65 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, J=4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.18 (td, 2H, J=2.4, 9.0 Hz), 5.56-5.35 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 3H), 3.51- 3.23 (m, 4H), 2.76-2.33 (m, 3H)	N/A

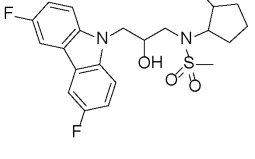
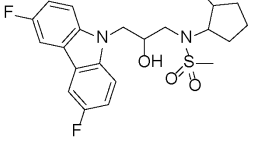
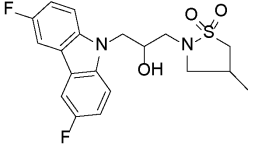
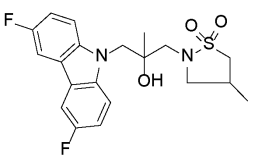
[0837]

184		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-5- 플루오로이소 스티아졸리딘- 1,1-디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (부분입체이성질체 혼합물) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> =2.4, 8.4 Hz), 7.43-7.38 (ddd, 2H, <i>J</i> =1.5, 4.2, 9.0 Hz), 7.23-7.16 (tdd, 2H, <i>J</i> =0.9, 2.7, 9.3 Hz), 5.59-5.38 (dtd, 1H, <i>J</i> =1.5, 4.2, 53.1 Hz), 4.53-4.40 (dd, 1H, <i>J</i> =15.3, 24.9 Hz), 4.27-4.19 (dd, 1H, <i>J</i> =9.9, 15.3 Hz), 3.76-3.52 (m, 3H), 3.25-3.16 (dd, 1H, <i>J</i> =9.3, 14.7 Hz), 1.84-1.83 (d, 1H, <i>J</i> =2.7 Hz), 1.33 (s, 1.5H), 1.29 (s, 1.5H)	413.1 (M+H)
185		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-5,5- 디플루오로이 스티아졸리딘- 1,1-디옥시드	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ 7.68-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> =2.6, 8.7 Hz), 7.38-7.33 (dd, 2H, <i>J</i> =4.2, 9.0 Hz), 7.24-7.18 (dd, 2H, <i>J</i> =2.7, 8.7 Hz), 4.42-4.35 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 4H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.33-2.32 (d, 1H, <i>J</i> =3.3 Hz)	N/A
186		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(1- 메틸시클로부 틸)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.25 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.45-4.25 (m, 3H), 3.33 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 3.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.3, 7.5 Hz), 3.05 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.3, 2.4 Hz), 2.96 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.73-1.50 (m, 4H), 1.35 (s, 3H)	423.0 (M+H)
187		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-N- (1- 메틸시클로부 틸)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.38 & 4.26 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 3.55 (s, 1H), 3.45 (d, 1H, <i>J</i> = 15.0 Hz), 3.12 (d, 1H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.50-2.00 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)	437.1 (M+H)
188		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(1- 메틸시클로부 로필)메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.24 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.42 (m, 1H), 4.33 (d, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.41 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 7.5 Hz), 3.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 3.6 Hz), 3.00-2.85 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.63-0.45 (m, 2H)	409.1 (M+H)

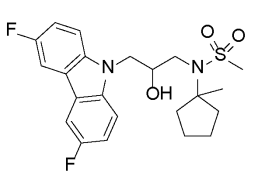
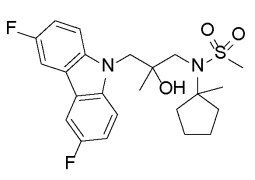
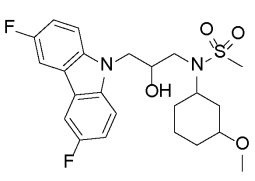
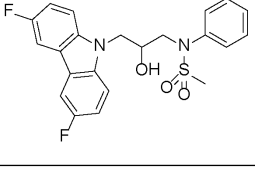
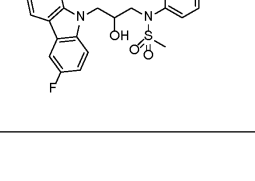


189		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-N- (1- 메틸시클로프로 필)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.43 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.35 & 4.26 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.0 Hz), 3.70 & 3.46 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.0 Hz), 3.18 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.68 (m, 1H)	405.0 (M+H -H <sub>2</sub> O)
190		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(3- 메틸시클로부 틸)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분입체이성질체 혼합물) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.31-7.20 (m, 2H), 4.50-4.20 (m, 3.4H), 3.98 (m, 0.6H), 3.34-3.10 (m, 2.6H), 2.99 (d, 0.4H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 2.80 (s, 3H), 2.20-1.60 (m, 4H), 1.24 & 0.94 (m, 1H), 1.08 & 0.67 (d, 3H, <i>J</i> = 6.6 Hz)	422.9 (M+H)
191		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-N- (3- 메틸시클로부 틸)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분입체이성질체 혼합물) δ 7.72-7.65 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 2H), 4.55-4.25 (m, 2.4H), 4.04 (m, 0.6H), 3.46-3.28 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.40-1.50 (m, 5H), 1.30 (m, 3H), 1.18 & 0.95 (d, 3H, <i>J</i> = 6.9 Hz)	437.0 (M+H)
192		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-N- (2- 메틸시클로펜 틸)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분입체이성질체 혼합물) δ 7.72-7.64 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 2H), 4.52-4.20 (m, 1.8H), 4.00 (m, 0.2H), 3.70-2.85 (m, 6H), 2.50-0.80 (m, 14H)	432.9 (M+H -H <sub>2</sub> O)
193A		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(2- 메틸시클로펜 틸)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (2 종의 부분입체이성질체의 1:1 혼합물) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.50-4.20 (m, 3H), 3.93 & 3.53 (m, 1H), 3.40 & 2.78 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz), 3.35-3.10 (m, 2H), 2.89 & 2.88 (s, 3H), 2.10-1.00 & 0.70 (m, 7H), 0.95 (d, 1.5H, <i>J</i> = 6.3 Hz), 0.79 (d, 1.5H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	418.9 (M+H)

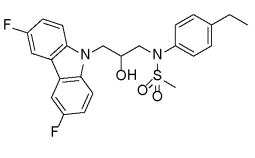
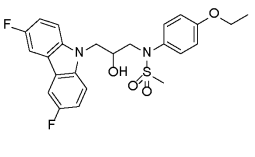
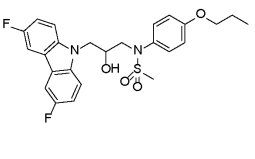
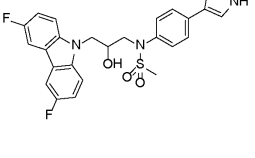
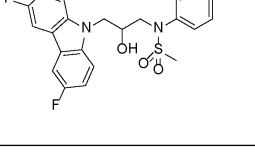
[0839]

193B		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(2- 메틸시클로펜 틸)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (단일 부분임체이성질체) δ 7.70 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.26 (dt, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.44 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.7, 4.8 Hz), 4.35-4.15 (m, 2H), 3.97 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz), 3.41 & 3.35 (AB, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 3.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.6, 7.5 Hz), 2.85 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 2.81 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.92 (m, 1H), 0.85-0.50 (m, 5H), 0.23 (m, 1H)	418.9 (M+H)
193C		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(2- 메틸시클로펜 틸)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (단일 부분임체이성질체) δ 7.70 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.38 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.25 (dt, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.50-4.10 (m, 3H), 3.88 (dt, 1H, <i>J</i> = 10.5, 7.8 Hz), 3.67 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 3.45 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.6, 7.8 Hz), 3.10 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.6, 1.5 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.70-1.00 (m, 4H), 0.78 (m, 1H), 0.56 (m, 1H), 0.55 (d, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	436.9 (M+H +H <sub>2</sub> O)
194		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-4- 메틸이소티아 졸리딘-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (2 종의 부분임체이성질체의 1:1 혼합물) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.23 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.55-2.70 (m, 7H), 2.66 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.55 (d, 0.5H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 1.30-1.20 (m, 3H)	395.0 (M+H)
195		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-4- 메틸이소티아 졸리딘-1,1- 디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (2 종의 부분임체이성질체의 1:1 혼합물) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.22 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.52 & 4.42 (d, 1H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 4.28 & 4.23 (d, 1H, <i>J</i> = 13.2 Hz), 3.79 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 9.3, 6.3 Hz), 3.65 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 9.3, 6.3 Hz), 3.52-3.35 (m, 2H), 3.20- 3.00 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.02 (d, 1H, <i>J</i> = 4.2 Hz), 1.35-1.25 (m, 6H)	408.9 (M+H)

[0840]

196		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(1- 메틸시클로펜 틸)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.25 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.42-4.25 (m, 3H), 3.50-3.20 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.85-1.30 (m, 8H), 1.20 (s, 3H)	N/A
197		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-N- (1- 메틸시클로펜 틸)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.42 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.22 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz), 4.35 & 4.25 (AB, 2H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 3.77 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 3.67 (s, 1H), 3.44 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 3.13 (s, 3H), 2.20-1.50 (m, 8H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)	N/A
198		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(3- 메톡시시클로 헥실)메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) (부분입체이성질체 혼합물) δ 7.70 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz), 7.41 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 4.2 Hz), 7.30-7.21 (m, 2H), 4.50-4.20 (m, 3H), 3.80 (tt, 1H, <i>J</i> = 12.3, 3.6 Hz), 3.50-3.00 (m, 7H), 2.88 (s, 3H), 1.90-0.40 (m, 8H)	N/A
199		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N- 페닐메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.1, 8.7 Hz), 7.47-7.36 (m, 7H), 7.21-7.14 (td, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 4.36-4.42 (ABq, 2H, <i>J</i> <sub>AB</sub> = 15.3 Hz), 4.03, 3.96 (ABq, 2H, <i>J</i> <sub>AB</sub> = 14.7 Hz), 2.90 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 1.22 (s, 3H)	N/A
200		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(4- 프로필페닐)메 탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 7.29-7.13 (m, 8H), 4.45-4.25 (m, 3H), 3.93-3.86 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.6, 14.1 Hz), 3.83-3.77 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.3, 14.0 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.62-2.57 (t, 2H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 2.32-2.31 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 1.71-1.61 (m, 2H), 0.98-0.93 (t, 3H, <i>J</i> = 7.4 Hz)	473.1 (M+H)

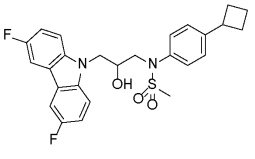
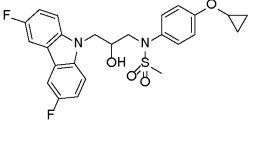
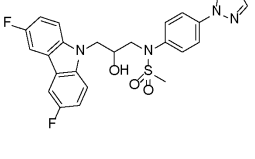
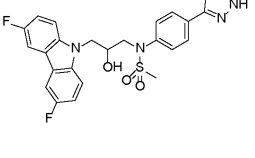
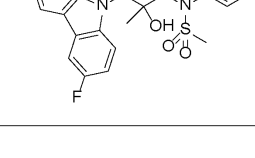
[0841]

201		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(4- 에틸페닐)메탄 술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J=2.4, 9.0 Hz), 7.29-7.21 (m, 8H), 7.20-7.13 (td, 2H, J=2.7, 6.0 Hz), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 2H), 3.93-3.86 (dd, 1H, J=6.6, 14.1 Hz), 3.83-3.77 (dd, 1H, J=5.3, 14.1 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.71-2.63 (q, 2H, J=7.5 Hz), 2.32-2.31 (d, 1H, J=3.0 Hz), 1.28-1.23 (t, 3H, J=7.5 Hz)	459.1 (M+H)
202		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(4- 에톡시페닐)메 탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.20-7.14 (td, 2H, J=2.4, 8.9 Hz), 6.90-6.87 (d, 2H, J=8.7 Hz), 4.45-4.39 (dd, 1H, J=3.0, 14.1 Hz), 4.32-4.30 (d, 1H, J=7.8 Hz), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.06-3.99 (q, 2H, J=7.0 Hz), 3.92-3.85 (dd, 1H, J=7.1, 14.0 Hz), 3.78-3.72 (dd, 1H, J=5.0, 14.0 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.34-2.33 (d, 1H, J=3.9 Hz), 1.45-1.41 (t, 3H, J=6.9 Hz)	475.0 (M+H)
203		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(4- 프로톡시페닐) 메탄술폰아미 드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.20-7.13 (td, 2H, J=2.4, 9.0 Hz), 6.90-6.87 (m, 2H), 4.43-4.25 (m, 3H), 3.93-3.89 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.90-3.71 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.36 (br s, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.07-1.02 (t, 2H, J=7.5 Hz)	489.1 (M+H)
204		N-(4-(1H- 이미다졸-4- 일)페닐)-N-(3- (3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.20 (s, 1H), 7.97-7.94 (dd, 2H, J=2.5, 9.0 Hz), 7.82-7.79 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.27-7.20 (td, 2H, J=2.7, 9.3 Hz), 5.28-5.26 (d, 1H, J=5.4 Hz), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.82-3.81 (m, 2H), 3.02 (s, 3H)	497.0 (M+H)
205		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(4- 이소프로필페 닐)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.19-7.13 (td, 2H, J=2.4, 9.0 Hz), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.32-4.29 (d, 1H, J=8.1 Hz), 4.25-4.24 (m, 1H), 3.93-3.86 (dd, 1H, J=6.6, 14.1 Hz), 3.84-3.77 (dd, 1H, J=5.4, 14.1 Hz), 2.97-2.86 (sept, 1H, J=6.9 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.33 (br s, 1H), 1.27-1.25 (d, 6H, J=7.2 Hz)	473.1 (M+H)

[0842]

206		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(4- (디플루오로메 톡시)페닐)메탄 술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> =2.4, 8.7 Hz), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 3H), 6.76-6.28 (t, 1H, <i>J</i> =72.9 Hz), 4.42-4.26 (m, 3H), 3.93-3.86 (dd, 1H, <i>J</i> =7.0, 14.3 Hz), 3.84-3.77 (dd, 1H, <i>J</i> =4.5, 14.0 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.33-2.32 (d, 1H, <i>J</i> =3.6 Hz)	497.1 (M+H)
207		N-(4- 시클로프로필 페닐)-N-(3- (3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> =2.4, 8.7 Hz), 7.28-7.22 (m, 4H), 7.20-7.13 (td, 2H, <i>J</i> =3.5, 8.9 Hz), 7.09-7.06 (d, 2H, <i>J</i> =8.4 Hz), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.31-4.29 (d, 1H, <i>J</i> =8.1 Hz), 4.24 (br m, 1H), 3.92-3.85 (dd, 1H, <i>J</i> =6.8, 14.0 Hz), 3.82-3.76 (dd, 1H, <i>J</i> =4.8, 14.1 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.31-2.30 (d, 1H, <i>J</i> =3.0 Hz), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H)	471.1 (M+H)
208		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(4- (에톡시메틸)페 닐)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64-7.60 (dd, 2H, <i>J</i> =2.7, 8.7 Hz), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.23-7.23 (m, 2H), 7.19-7.12 (td, 2H, <i>J</i> =2.7, 9.3 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.41-4.26 (m, 2H), 4.21 (br s, 1H), 3.93 (dd, 1H, <i>J</i> =6.9, 14.1 Hz), 3.81-3.75 (dd, 1H, <i>J</i> =4.8, 14.1 Hz), 3.60-3.53 (q, 2H, <i>J</i> =6.9 Hz), 2.90 (s, 3H), 2.44-2.43 (d, 1H, <i>J</i> =2.7 Hz), 1.29-1.24 (t, 3H, <i>J</i> =6.7 Hz)	489.3 (M+H)
209		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(4- (메톡시메틸)페 닐)메탄술폰아 미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> =2.4, 8.7 Hz), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20-7.13 (td, 2H, <i>J</i> =2.4, 9.0 Hz), 4.45 (s, 2H), 4.44-4.29 (m, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.95-3.88 (dd, 1H, <i>J</i> =6.6, 14.4 Hz), 3.84-3.77 (dd, 1H, <i>J</i> =5.1, 14.4 Hz), 3.42 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.33-2.32 (d, 1H, <i>J</i> =3.9 Hz)	N/A
210		N-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-N-(4- 이소프로폭시 페닐)메탄술폰 아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65-7.61 (dd, 2H, <i>J</i> =2.6, 8.6 Hz), 7.29-7.22 (m, 4H), 7.20-7.14 (td, 2H, <i>J</i> =2.5, 9.0 Hz), 6.88-6.85 (d, 2H, <i>J</i> =8.7 Hz), 4.59-4.47 (sept, 1H, <i>J</i> =6.0 Hz), 4.43-4.36 (dd, 1H, <i>J</i> =3.0, 13.8 Hz), 4.31-4.28 (d, 1H, <i>J</i> =8.1 Hz), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.90-3.83 (dd, 1H, <i>J</i> =6.6, 14.1 Hz), 3.77-3.71 (dd, 1H, <i>J</i> =4.8, 14.1 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.39(br s, 1H), 1.36-1.32 (d, 6H, <i>J</i> =6.3 Hz)	489.0 (M+H)

[0843]

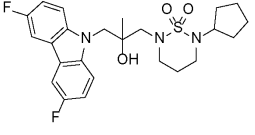
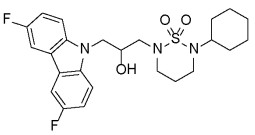
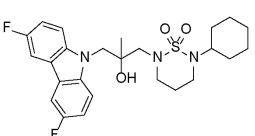
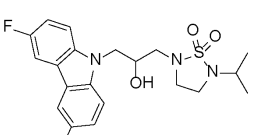
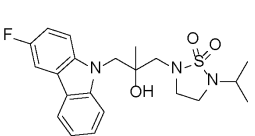
211		N-(4-시클로부틸페닐)-N-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.29-7.22 (m, 6H), 7.19-7.13 (td, 2H, J=2.7, 8.7 Hz), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.24 (br s, 1H), 3.93-3.86 (dd, 1H, J=6.6, 14.1 Hz), 3.83-3.77 (dd, 1H, J=5.4, 14.1 Hz), 3.58-3.49 (q, 1H, J=8.6 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.20-1.82 (m, 4H)	485.1 (M+H)
212		N-(4-시클로프로폭시페닐)-N-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, J=2.6, 8.6 Hz), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.20-7.14 (td, 2H, J=2.7, 8.9 Hz), 7.06-7.03 (d, 2H, J=9.0 Hz), 4.46-4.40 (dd, 1H, J=2.7, 14.1 Hz), 4.33-4.30 (d, 1H, J=7.8 Hz), 4.26-4.22 (br m, 1H), 3.92-3.85 (dd, 1H, J=6.8, 14.1 Hz), 3.79-3.70 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.33-2.32 (d, 1H, J=3.6 Hz), 0.83-0.77 (m, 4H)	487.0 (M+H)
213		N-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-N-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.91-7.90 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.66-7.62 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.46-7.43 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.31-7.27 (dd, 2H, J=4.2, 9.0 Hz), 7.21-7.14 (td, 2H, J=2.6, 9.0 Hz), 6.50-6.48 (m, 1H), 4.44-4.28 (m, 3H), 3.99-3.92 (dd, 1H, J=6.8, 14.4 Hz), 3.86-3.79 (dd, 1H, J=4.4, 14.4 Hz), 2.96 (s, 3H), 2.37-2.36 (d, 1H, J=3.6 Hz)	497.0 (M+H)
214		N-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.78-7.75 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.63-7.59 (dd, 2H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.58 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.40-7.37 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.17-7.10 (td, 2H, J=2.4, 9.0 Hz), 6.60-6.59 (d, 1H, J=2.1 Hz), 4.46-4.26 (m, 3H), 3.99-3.81 (dd, 1H, J=6.3, 14.1 Hz), 3.88-3.81 (dd, 1H, J=5.1, 14.4 Hz), 2.94 (s, 3H)	N/A
215		N-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시-2-메틸프로필-N-페닐메탄술폰아미드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J=2.1, 8.7 Hz), 7.47-7.36 (m, 7H), 7.21-7.14 (td, 2H, J=2.4, 9.0 Hz), 4.36, 4.421 (ABq, 2H, J <sub>AB</sub> =15.3 Hz), 4.03, 3.96 (ABq, 2H, J <sub>AB</sub> =14.7 Hz), 2.90 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 1.22 (s, 3H)	N/A

[0844]

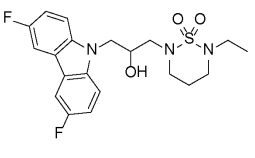
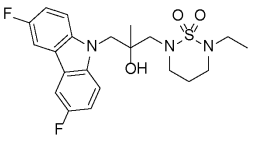
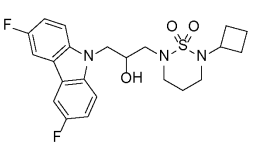
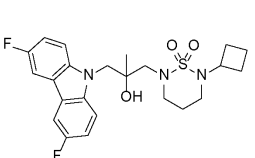
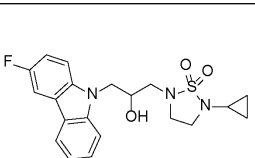


216		2-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-5-에틸- 1,2,5- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 7.41-7.37 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.0, 3.9 Hz), 7.25-7.16 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz), 4.43-4.36 (m, 3H), 3.38-3.27 (m, 4H), 3.22-3.20 (d, 2H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 3.15-3.07 (q, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 2.60 (br s, 1H), 1.30-1.25 (t, 3H, <i>J</i> = 7.4 Hz)	410.0 (M+H)
217		2-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-6- 이소프로필- 1,2,6- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65-7.61 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 7.38-7.34 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz), 4.39-4.24 (m, 3H), 4.13-4.04 (sept, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 4H), 2.59-2.58 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.18-1.15 (dd, 6H, <i>J</i> = 1.2, 6.9 Hz)	438.0 (M+H)
218		2-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-6- 이소프로필- 1,2,6- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz), 7.45-7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 8.9, 4.0 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, <i>J</i> = 9.0, 2.8 Hz), 4.49-4.44 & 4.26-4.21 (ABq, 2H, <i>J</i> = 15.0 Hz), 4.18-4.05 (sept, 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 4H), 2.06 (s, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.21-1.18 (dd, 6H, <i>J</i> = 2.4, 6.6 Hz)	452.0 (M+H)
219		2-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-5- 에틸-1,2,5- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz), 7.44-7.39 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 9.0 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, <i>J</i> = 2.7, 9.0 Hz), 4.50-4.45 & 4.27-4.22 (ABq, 2H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 4H), 3.18-3.11 (q, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.33-1.28 (t, 3H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 1.31 (s, 3H)	424.0 (M+H)
220		2-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-6- 시클로펜틸- 1,2,6- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 7.39-7.35 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.16 (td, 2H, <i>J</i> = 2.7, 9.0 Hz), 4.40-4.26 (m, 3H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 4H), 2.56-2.55 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 8H)	464.0 (M+H)

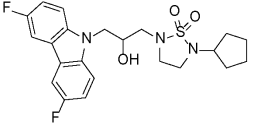
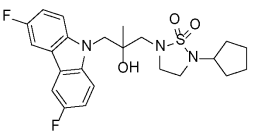
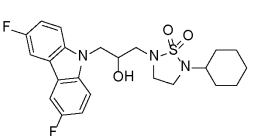
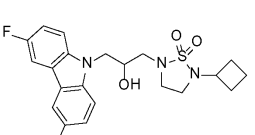
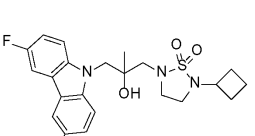
[0845]

221		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-6- 시클로헥실- 1,2,6- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.44-7.40 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.49-4.44 & 4.25-4.20 (ABq, 2H, J=15.3 Hz), 4.17-4.05 (quint, 1H, J= 8.1 Hz), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 4H), 2.08 (s, 1H), 1.89-1.54 (m, 10H), 1.25 (s, 3H)	478.0 (M+H)
222		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로- 필)-6- 시클로헥실- 1,2,6- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65-7.61 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.39-7.34 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, J = 9.0, 2.7 Hz), 4.42-4.26 (m, 3H), 3.66-3.44 (m, 3H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.59-2.58 (d, 1H, J=3.0 Hz), 1.87-1.62 (m, 7H), 1.42-1.03 (m, 5H)	478.0 (M+H)
223		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-6- 시클로헥실- 1,2,6- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65-7.62 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, J = 4.2, 9.0 Hz), 7.21-7.14 (td, 2H, J = 2.7, 9.0 Hz), 4.47-4.42 & 4.25-4.20 (ABq, 2H, J=15.3 Hz), 3.76-3.61 (m, 3H), 3.32-3.61 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.84-1.67 (m, 7H), 1.45-1.03 (m, 5H), 1.24 (s, 3H)	492.0 (M+H)
224		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로- 필)-5- 이소프로필- 1,2,5- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68-7.64 (dd, 2H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, J = 4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.18 (td, 2H, J = 2.4, 9.0 Hz), 4.47-4.36 (m, 3H), 3.77-3.68 (sept, 1H, J=6.6 Hz), 3.38-3.27 (m, 4H), 3.20-3.19 (d, 2H, J=5.4 Hz), 2.53-2.52 (d, 1H, J=2.4 Hz), 1.31-1.29 (dd, 6H, J=0.9, 6.8 Hz)	424.1 (M+H)
225		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-5- 이소프로필- 1,2,5- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65-7.62 (dd, 2H, J=2.6, 8.4 Hz), 7.42-7.38 (dd, 2H, J=4.1, 9.0 Hz), 7.21-7.14 (td, 2H, J=2.7, 9.0 Hz), 4.48-4.43 & 4.25-4.20 (ABq, 2H, J=15.3 Hz), 3.75-3.65 (sept, 1H, J=6.6 Hz), 3.61-3.21 (m, 6H), 2.06 (s, 1H), 1.32-1.29 (d, 6H, J=8.4 Hz), 1.30 (s, 3H)	438.0 (M+H)

[0846]

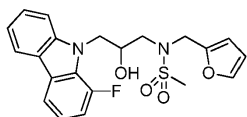
226		2-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-6-에틸- 1,2,6- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 7.39-7.34 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.16 (td, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 4.39-4.24 (m, 3H), 3.48-3.44 (t, 2H, <i>J</i> =5.7 Hz), 3.38-3.34 (t, 2H, <i>J</i> =6.2 Hz), 3.24-3.14 (m, 4H), 2.55 (s, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, 3H, <i>J</i> =7.2 Hz)	424.0 (M+H)
227		2-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-6- 에틸-1,2,6- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.7, 9.0 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 8.7 Hz), 7.25-7.15 (td, 2H, <i>J</i> = 2.7, 9.0 Hz), 4.49-4.44 & 4.24-4.19 (ABq, 2H, <i>J</i> =15.3 Hz), 3.72-3.68 (t, 2H, <i>J</i> =5.7 Hz), 3.41-3.15 (m, 6H), 2.06 (s, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.18 (t, 3H, <i>J</i> =7.2 Hz)	437.9 (M+H)
228		2-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-6- 시클로부틸- 1,2,6- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.3, 8.7 Hz), 7.40-7.36 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 9.3 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 4.41-4.31 (m, 3H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.48- 3.43 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 4H), 2.53-2.52 (d, 1H, <i>J</i> =3.3 Hz), 2.20- 2.08 (m, 4H), 1.78-1.60 (m, 4H)	450.1 (M+H)
229		2-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-6- 시클로부틸- 1,2,6- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65-7.62 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 8.6 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 9.0 Hz), 7.21-7.15 (td, 2H, <i>J</i> = 2.7, 9.0 Hz), 4.48-4.42 & 4.23-4.18 (ABq, 2H, <i>J</i> =15.3 Hz), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.70-3.67 (t, 2H, <i>J</i> =5.7 Hz), 3.36-3.24 (m, 4H), 2.10 (s, 1H), 2.21-2.05 (m, 4H), 1.80-1.61 (m, 4H), 1.26 (s, 3H)	464.0 (M+H)
230		2-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-5- 시클로프로필- 1,2,5- 테아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 7.42-7.38 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.0, 9.0 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 4.45-4.35 (m, 3H), 3.41-3.19 (m, 6H), 2.54- 2.53 (d, 1H, <i>J</i> =3.3 Hz), 2.37-2.30 (m, 1H), 0.86-0.72 (m, 4H)	N/A

[0847]

231		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-5- 시클로헥틸- 1,2,5- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 8.7 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 8.9 Hz), 7.23-7.17 (td, 2H, <i>J</i> = 2.5, 9.0 Hz), 4.44-4.34 (m, 3H), 3.52-3.20 (m, 7H), 2.63- 2.62 (m, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 6H)	450.1 (M+H)
232		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-5- 시클로헥틸- 1,2,5- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 8.7 Hz), 7.45-7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 9.0 Hz), 7.23-7.16 (td, 2H, <i>J</i> = 2.5, 9.0 Hz), 4.51-4.46 & 4.28-4.23 (ABq, 2H, <i>J</i> = 15.0 Hz), 3.63-3.31 (m, 7H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.80-1.62 (m, 6H), 1.32 (s, 3H)	464.0 (M+H)
233		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-5- 시클로헥틸- 1,2,5- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68-7.64 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.7 Hz), 7.43-7.39 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.2, 8.7 Hz), 7.24-7.18 (td, 2H, <i>J</i> = 2.5, 9.0 Hz), 4.46-4.37 (m, 3H), 3.37-3.36 (m, 5H), 3.20- 3.19 (d, 2H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 2.55-2.53 (br m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.62-1.13 (m, 6H)	464.0 (M+H)
234		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시프로 필)-5- 시클로부틸- 1,2,5- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.4, 9.0 Hz), 7.42-7.37 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.1, 9.0 Hz), 7.24-7.17 (td, 2H, <i>J</i> = 2.5, 9.0 Hz), 4.43-4.34 (m, 3H), 3.83-3.72 (quint, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 3.40-3.18 (m, 6H), 2.64(br s, 1H), 2.26-2.17 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 2H)	436.1 (M+H)
235		2-(3-(3,6- 디플루오로- 9H-카르바졸-9- 일)-2- 히드록시-2- 메틸프로필)-5- 시클로부틸- 1,2,5- 티아디아지난- 1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67-7.63 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz), 7.45-7.40 (dd, 2H, <i>J</i> = 4.4, 8.7 Hz), 7.22-7.15 (td, 2H, <i>J</i> = 2.6, 9.0 Hz), 4.49-4.44 & 4.26-4.21 (ABq, 2H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 3.86-3.74 (quint, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 4H), 2.29-2.21 (m, 4H), 1.95 (s, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	450.0 (M+H)

[0848]

[0849] 화합물 236: N-(3-(1-플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)메탄술폰아미드



[0850]

[0851] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 1-플루오로-9H-카르바졸 (0.099 g, 0.54 mmol) 및 N-(푸란-2-일메틸)-N-(옥시란-2-일메틸)메탄술폰아미드 (0.142 g, 0.62 mmol), 및 탄산세슘 (0.174 g, 0.54 mmol)의 현탁액을 마이크로웨이브 반응기 내에서 110℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트에 부었다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-80% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 백색 고체 (0.103 g, 46%)를 수득하였다.

[0852]

[0853] HPLC 분석: (C18, 물 중 10-90% 아세트니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산, 10분에 걸침: 체류 시간, 254 nm

에서의 % 면적): 9.73분, 100%.

[0854]

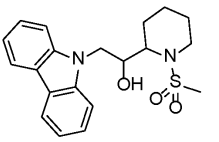
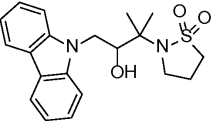
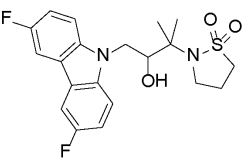
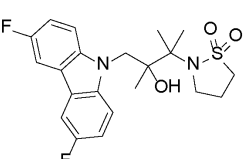
화합물 237 내지 245

[0855]

화합물 237 내지 245를 화합물 236에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

화합물 #	구조	명칭	<sup>1</sup> H NMR	ESI (m/z)
237		N-(3-(2-플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.04-7.97 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 7.11-7.07 (dd, 1H, J=2.1, 9.9 Hz), 7.01-6.95 (td, 1H, J=2.4, 9 Hz), 6.19-6.17 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 5.98-5.97 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.51-4.24 (m, 5H), 3.46-3.39 (dd, 1H, J=7.1, 14.9 Hz), 3.27-3.21 (dd, 1H, J=2.9, 14.9 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.67-2.66 (d, 1H, J=3 Hz)	416.8 (M+H) 349.1 (M-푸란)
238		N-(3-(3-플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.05-8.02 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.76-7.72 (dd, 1H, J=2.4, 8.7 Hz), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41-7.38 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.36-7.32 (dd, 1H, J=4.0, 9.0 Hz), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.18-6.17 (dd, 1H, J=1.7, 3.3 Hz), 5.95-5.94 (m, 1H), 4.51-4.26 (m, 5H), 3.45-3.38 (dd, 1H, J=7.8, 15 Hz), 3.26-3.20 (dd, 1H, J=2.7, 15 Hz), 2.84 (s, 3H), 2.65-2.64 (d, 1H, J=2.7 Hz)	416.8 (M+H) 349.1 (M-푸란)
239		N-(3-(4-플루오로-9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시프로필)-N-(푸란-2-일메틸)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.23-8.21 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42-7.26 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.95-6.89 (dd, 1H, J=8.0, 10.2 Hz), 6.17-6.16 (dd, 1H, J=1.7, 3 Hz), 5.94-5.93 (d, 1H, J=3.3 Hz), 4.50-4.29 (m, 5H), 3.45-3.81 (dd, 1H, J=7.8, 14.7 Hz), 3.24-3.18 (dd, 1H, J=3.0, 14.7 Hz), 2.83 (s, 3H), 2.68-2.67 (d, 1H, J=3.0 Hz)	417.1 (M+H) 349.2 (M-푸란)
240		N-(3-(9H-카르바졸-9-일)-2-히드록시-2-메틸프로필)-N-(2-메틸-2-phenylethyl)메탄술폰아미드	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.36-6.33 (m, 2H), 4.86-4.74 (dd, 2H, J=16.4, 22 Hz), 4.59-4.54 (d, 1H, J=15.3 Hz), 4.33-4.28 (d, 1H, J=14.7 Hz), 3.47 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 1.33 (s, 3H)	413.0 (M+H)
241		2-(9H-카르바졸-9-일)-1-(1-(메틸술폰)피롤리딘-2-일)에탄올	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (부분임체이성질체 혼합물) δ 8.09-8.07 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.52-7.43 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.51-4.33 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 0.5 H), 3.84-3.79 (m, 0.5 H), 3.49-3.45 (t, 1H, J=6.6 Hz), 3.44-3.39 (t, 1H, J=6.6 Hz), 2.86 (s, 1.5 H), 2.81 (s, 1.5H), 2.22-1.85 (m, 4H)	359.1 (M+H)

[0856]

242		2-(9H-카르바졸-9-일)-1-(1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)에탄올	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) (부분입체이성질체 혼합물) δ 8.11-8.09 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 2H), 4.51-4.35 (m, 3H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.12-3.04 (td, 1H, J=11.1, 3.0 Hz), 2.95 (s, 3H), 2.09-2.08 (d, 1H, J=3.9 Hz), 1.95-1.58 (m, 6H)	373.1 (M+H)
243		2-(4-(9H-카르바졸-9-일)-3-히드록시-2-메틸부탄-2-일)-이소티아졸리딘-1,1-디옥시드	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.60-4.28 (m, 3H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.26 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 2.34 (quin, 2H, J = 7.2 Hz)	372.9 (M+H)
244		2-(4-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-3-히드록시-2-메틸부탄-2-일)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드	(300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 7.99 (dd, 2H, J = 9.6, 2.7 Hz), 7.58 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.31 (td, 2H, J = 9.3, 2.7 Hz), 5.24 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 4.54 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 4.29 (dd, 1H, J = 15.0, 9.9 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 4H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)	409.1 (M+H)
245		2-(4-(3,6-디플루오로-9H-카르바졸-9-일)-3-히드록시-2,3-디메틸부탄-2-일)이소티아졸리딘-1,1-디옥시드	(300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 7.99 (dd, 2H, J = 9.6, 2.7 Hz), 7.61 (dd, 2H, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.30 (td, 2H, J = 9.3, 2.7 Hz), 4.91 (s, 1H), 4.48 & 4.42 (AB, 2H, J = 15.3 Hz), 3.92 (dt, 1H, J = 9.9, 6.3 Hz), 3.54 (dt, 1H, J = 9.9, 6.6 Hz), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.35-2.10 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)	422.7 (M+H)

[0857]

[0858]

화학식 I의 화합물을 평가하는데 유용한 특정 검정은 하기 기재된 바와 같은, 시험 화합물의 효력을 평가하기 위한 Per2 검정 및 시험 화합물의 표적을 평가하기 위한 Cry1 검정을 포함한다.

[0859]

실시예 3: 시험 화합물의 효력을 평가하기 위한 Per2 검정

[0860]

화합물을 이전에 문헌 [Zhang, E. E. et al. Cell, 2009, 139, 199-210]에 기재된 바와 같이 고처리량 일주기 검정 시스템을 사용하여 스크리닝하였다. 간략하게, Per2-dLuc를 보유하는 안정한 U2OS 리포터 세포를 코닝(Corning) 96-웰, 솔리드 백색, 편평 바닥, TC-처리된 마이크로플레이트 (코닝®)에 8,000개 세포/웰의 밀도로 플레이팅하고, 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>의 존재 하에 24시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 최소 체외이식편 배지 (10 mM HEPES (pH 7.0), 2% B27, 1xPSG (인비트로젠®) 및 1.0 mM 딱정벌레 루시페린 (프로메가(Promega®))로 배지를 교환하여 혈청 쇼크에 의해 세포를 동기화하고, 이어서 디메틸설폭시드 (0.5% 최종 디메틸설폭시드 농도) 중에 용해된 화학식 I의 화합물을 첨가하였다. 35°C에서 4-5일에 걸쳐 발광 (테칸(Tecan)® M200)을 측정함으로써 유전자 발현을 모니터링하였다. 연관된 일주기 리듬의 주기, 진폭 및 단계를 멀티사이클(Multicycle)<sup>TM</sup> 소프트웨어 (악티메트릭스, 인크(Actimetrics, Inc))를 사용하여 결정하였다. 화학식 I의 화합물의 EC<sub>50</sub> 값을 그래프패드(Graphpad)<sup>TM</sup> (프리즘(Prism)®)를 사용하여 계산하였다.

[0861]

하기 표는 특정 실시예에 대한 Per2 EC<sub>50</sub> 데이터를 제공한다. EC<sub>50</sub>은 마이크로몰 농도로 보도된다.



[0862] Per2 검정 데이터의 표

실시예	Per2 EC <sub>50</sub> (μM)	실시예	Per2 EC <sub>50</sub> (μM)
1	0.340	126	0.425
2	0.742	127	4.006
3	0.650	128	0.372
4	2.498	129	0.386
5	8.185	130	0.636
6	0.964	131	0.079
7	2.105	132	0.348
8	6.956	133	1.527
9	2.861	134	1.078
10	1.133	135	0.609
11	1.791	136	0.113
12	1.013	137	0.076
13	0.454	138	0.041
14	0.652	139	0.263
15	0.592	140A	0.503
16	1.669	140B	0.823
17	2.486	141	0.846
18	3.765	142	0.813
19	2.098	143	0.028
20	0.029	144	2.155
21	0.440	145	1.347
22	0.510	146	1.161
23	0.09	147	0.980
24	0.210	148	0.489
25	0.170	149	7.619
26	1.300	150	5.047
27	0.250	151	2.258
28	2.090	152	1.912
29	0.710	153	0.396
30	0.390	154	0.680
31	1.400	155	0.324
32	0.100	156	0.471
33	0.035	157	0.895
34	0.031	158	0.811
35	1.500	159	0.505
36	0.539	160	0.605
37	0.034	161	1.136
38	0.011	162	1.992

[0863]

39	0.021	163	0.206
40	0.179	164	0.200
41	0.343	165	0.095
42	N/A	166	0.147
43	2.999	167	0.267
44	8.273	168	0.391
45	0.398	169	0.504
46	0.100	170	1.256
47	3.355	171	0.025
48	1.500	172	0.375
49	0.100	173	0.086
50	0.148	174	0.080
51	0.371	175	0.035
52	0.306	176	0.125
53	0.578	177	0.202
54	0.824	178	0.073
55	2.308	179	1.199
56	0.128	180	1.651
57	0.035	181	0.174
58	0.150	182	0.241
59	9.582	183	0.053
60	1.222	184	0.155
61	4.474	185	0.045
62	1.329	186	0.083
63	0.199	187	2.750
64	1.003	188	0.147
65	9.500	189	1.293
66	9.900	190	0.211
67	3.143	191	1.189
68	1.986	192	0.686
69	0.759	193A	0.427
70	8.966	193B	0.654
71	3.300	193C	4.469
72	2.580	194	0.078
73	2.986	195	0.254
74	7.623	196	0.149
75	0.842	197	0.873
76	2.178	198	1.227
77	0.750	199	0.544
78	6.348	200	1.889
79	2.799	201	1.574
80	4.225	202	2.100
81	0.964	203	1.767
82	0.158	204	2.553
83	0.413	205	1.210
84	0.892	206	2.847
85	0.510	207	2.949
86	0.046	208	4.714

[0864]

87	0.020	209	4.808
88	0.940	210	7.212
89	0.360	211	9.239
90	0.406	212	1.796
91	0.150	213	2.954
92	0.040	214	6.560
93	2.886	215	7.876
94	3.448	216	0.150
95	2.743	217	1.667
96	0.456	218	9.778
97	0.319	219	1.575
98	8.104	220	1.663
99	3.554	221	5.516
100	0.032	222	7.115
101	0.050	223	6.786
102	3.247	224	0.059
103	2.213	225	3.092
104	3.499	226	0.314
105	5.198	227	5.286
106	8.600	228	3.425
107	0.240	229	4.985
108	0.388	230	0.643
109	7.421	231	1.498
110	3.634	232	2.582
111	0.084	233	0.418
112	0.044	234	0.289
113	0.123	235	6.457
114	0.521	236	0.620
115	0.232	237	0.594
116	0.540	238	0.535
117	0.127	239	1.577
118	0.081	240	1.060
119	0.037	241	0.488
120	0.023	242	0.494
121	0.051	243	0.042
122	0.329	244	0.057
123	0.033	245	1.154
124	0.154		
125	2.612		

[0865]

[0866]

당업자는 본원에 기재된 임의의 화합물에 대한 Per2 EC<sub>50</sub> 데이터를 결정하기 위해 본 검정을 용이하게 최적화할 수 있다.

[0867]

실시예 4: 시험 화합물의 표적을 평가하기 위한 Cry1 검정

[0868]

HEK293 세포 (2.5x10<sup>6</sup> 개 세포)를 6-웰 플레이트 상에서 리포펙타민(Lipofectamine) 2000에 의해 2 μg 발현 벡터로 역 형질감염시켰다. 28시간 후, 세포를 빙냉 PBS 중에 수집하고, 인큐베이션 완충제 (50 mM 트리스 (Tris), 50 mM NaCl, 2 mM EDTA, 10% 글리세롤, 1mM DTT, 완전 프로테아제 억제제 콕테일, 포스파타제 억제제 콕테일 1 및 3; pH 8.0) 100 μL 중에 재현탁시켰다. 혼합물을 NP-40 (최종 1%)로 보충하고, 15분 동안 얼음 상에서 인큐베이션하고, 이어서 4℃에서 10분 동안 원심분리 (16,000 x g)하였다. 상청액을 검정에 사용하였다. C-말단 3XFlag-태그부착된 mCRY1에 대한 발현 벡터는 p3XFLAG-CMV-14 (시그마(Sigma))를 기반으로 하였다.

[0869]

Cry1::Luc 또는 Luc 리포터 HEK293 세포 (1.0x10<sup>4</sup> 개 세포)를 384-웰 백색 솔리드-바닥 플레이트 상에 웰당 50 μL로 플레이트하였다. 24시간 후, 500 nL의 화합물 (최종 1% 디메틸설폭시드)을 배지에 적용하였다. 24시간 후, 배지를 루시페린 (최종 1 mM) 및 HEPES-NaOH (pH7.2; 최종 10 mM)로 보충하고, 발광을 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 1시간 동안 7.5분마다 기록하였다. 발광 강도 파라미터를 실험 동안의 강도를 평균내어 계산하였다. 제1 데이터 지점은 일시적 발광 변화로 인해 분석으로부터 배제시켰다. Cry1::Luc 강도를 Luc 강도로 정규화하여 최종 EC<sub>50</sub> 값을 제공하였다. 화학식 I의 화합물의 EC<sub>50</sub> 값은 그래프패드™ (프리즘®)를 사용하여 계산하였다.

[0870]

하기 표는 특정 실시예에 대한 Cry1 EC<sub>50</sub> 데이터를 제공한다. EC<sub>50</sub>은 마이크로몰 농도로 보고된다.

[0871] Cry1 검정 데이터의 표

실시예	Cry1 EC <sub>50</sub> (μM)	실시예	Cry1 EC <sub>50</sub> (μM)
1	9.41	33	4.46
20	50.86	237	12.00
23	23.84	238	7.35
28	7.06	239	8.53
32	43.47		

[0872]

[0873] 실시예 5: 정상-상태 CRY1 단백질 안정화에 대한 일과성 검정

[0874] HEK293 세포를 24 웰 플레이트에서 리포팩타민 2000 또는 동등한 시약을 사용하여, C-말단-코딩된 MycDDK 태그 (오리젠(Origene)) 또는 FLAG-태그 (시그마)를 갖는 전장 CRY1를 코딩하는 cDNA를 함유하는 포유동물 발현 벡터 (0.5 μg/웰)로 형질감염시켰다. 24시간 후, 세포를 1% 이하의 DMSO의 최종 농도를 갖는 시험 화합물로 처리하였다. 추가로 24시간 후, 세포를 프로테아제 억제제 카테일을 함유하는 RIPA 완충제 (150 mM NaCl, 1.0% 이계 팔(IGEPAL)® CA-630 (또는 NP-40), 0.5% 소듐 데옥시콜레이트, 0.1% SDS 및 50 mM 트리스, pH 8.0) 중에서 용해시켰다. 단백질 겔 샘플 완충제를 등량의 각 샘플에 첨가하고, 이를 SDS-폴리아크릴아미드 겔 상에서 분리하고, 전기영동에 의해 PVDF 막으로 전달하였다. 태그부착된 단백질을 태그-지정 일차 항체 및 HRP에 접합된 이차 항체로 검출하였다. ECL+ 또는 다른 유사한 시약을 사용한 화학-발광에 의해 태그부착된 CRY1 단백질이 나타났다, 디지털 카메라를 사용하여 미가공 파일로서 기록하였다. 포토샵(Photoshop) 및 이미지J(ImageJ) 소프트웨어를 사용하여 개별 밴드를 정량분석하였다. 태그부착된 CRY1 단백질의 양을 로딩된 샘플 내의 전체 단백질 또는 후속으로 검출된 내부 대조군 단백질, 예컨대 GAPDH와 비교할 수 있었다. 태그부착된 CRY1 단백질의 상대적 양을, 화합물-처리된 세포 샘플을 DMSO-처리된 세포 샘플과 비교함으로써 결정할 수 있었다. 대조군 샘플과 비교하여 태그부착된 CRY1 단백질에서의 증가는 화합물이 CRY1 안정성을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 대조군 샘플과 비교하여 태그부착된 CRY1 단백질에서의 감소는 화합물이 CRY1 안정성을 감소시킨다는 것을 나타낸다. 당업자는 상기 기재된 검정을 용이하게 변형 및 최적화시켜, 일주기 리듬 및/또는 CRY-조절된 경로에 관련된 임의의 단백질, 예를 들어 Cry2, Per1, Per2, CLOCK, BMAL1, TIM 단백질 또는 VEGF의 내인성 단백질 수준을 측정 또는 결정할 수 있다.

[0875] 실시예 6: 정상-상태 CRY1 단백질 안정화에 대한 안정한 세포주 검정

[0876] 태그부착된 CRY1 단백질을 발현하는 안정한 세포주를 1% 이하의 DMSO 중에서 24시간 동안 시험 화합물로 처리하였다. 추가로 24시간 후에, 세포를 프로테아제 억제제 카테일을 함유하는 RIPA 완충제 (150 mM NaCl, 1.0% 이계 팔® CA-630 (또는 NP-40), 0.5% 소듐 데옥시콜레이트, 0.1% SDS 및 50 mM 트리스, pH 8.0) 중에서 용해시켰다. SDS-함유 단백질 겔 샘플 완충제를 등량의 각 샘플에 첨가하고, 이를 SDS-폴리아크릴아미드 겔 상에서 분리하고, 전기영동에 의해 PVDF 막으로 전달하였다. 태그부착된 단백질을 태그-지정 일차 항체 및 HRP에 접합된 이차 항체로 검출하였다. ECL+ 또는 다른 유사한 시약을 사용한 화학-발광에 의해 태그부착된 CRY1 단백질을 검출하고, 디지털 카메라를 사용하여 미가공 파일로서 기록하였다. 포토샵 및 이미지J 소프트웨어를 사용하여 개별 밴드를 정량분석하였다. 태그부착된 CRY1 단백질의 양을 로딩된 샘플 내의 전체 단백질 또는 후속으로 검출된 내부 대조군 단백질, 예컨대 GAPDH와 비교할 수 있었다. 태그부착된 CRY1 단백질의 상대적 양을, 화합물-처리된 세포 샘플을 대조군 또는 DMSO-처리된 세포 샘플과 비교함으로써 결정할 수 있었다. 대조군 샘플과 비교하여 태그부착된 CRY1 단백질에서의 증가는 화합물이 CRY1 안정성을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 대조군 샘플과 비교하여 태그부착된 CRY1 단백질에서의 감소는 화합물이 CRY1 안정성을 감소시킨다는 것을 나타낸다. 당업자는 상기 기재된 검정을 용이하게 변형 및 최적화시켜, 일주기 리듬 및/또는 CRY-조절된 경로에 관련된 임의의 단백질, 예를 들어 Cry2, Per1, Per2, CLOCK, BMAL1, TIM 단백질 또는 VEGF의 내인성 단백질 수준을 측정 또는 결정할 수 있다.

[0877] 실시예 7: CRY1-태그부착된 단백질의 반감기의 결정

[0878] 태그부착된-CRY1 단백질을 발현하는 일시적으로 형질감염된 HEK293 세포 또는 안정한 세포주를 시험 화합물에 24시간 동안 노출시키고, 이어서 시클로헥시미드 (1 μg/ml)에 노출시켰다. 세포를 15분 내지 6시간 인큐베이션 한 후에 RIPA 완충제 중에서 용해시켰다. SDS-함유 단백질 겔 샘플 완충제를 등량의 각 샘플에 첨가하고, 이를 SDS-폴리아크릴아미드 겔 상에서 분리하고, 전기영동에 의해 PVDF 막으로 전달하였다. 태그부착된 단백질을 태그-지정 일차 항체 및 HRP에 접합된 이차 항체로 검출하였다. ECL+ 또는 다른 유사한 시약을 사용한 화학-발광에 의해 태그부착된 CRY1 단백질을 검출하고, 디지털 카메라를 사용하여 미가공 파일로서 기록하였다. 포토샵 및 이미지J 소프트웨어를 사용하여 개별 밴드를 정량분석하였다. 태그부착된 CRY1 단백질의 양을 로딩된

샘플 내의 전체 단백질 또는 후속으로 검출된 내부 대조군 단백질, 예컨대 GAPDH와 비교할 수 있었다. 태그부착된 CRY1 단백질 존재비의 감소 속도를 시험 화합물-처리된 샘플 및 대조군 또는 DMSO-처리된 샘플 사이에서 비교할 수 있었다. 대조군 샘플과 비교하여 화합물-처리된 샘플에서의 태그부착된 CRY1 단백질의 보다 빠른 감소 속도는 화합물이 CRY1 안정성을 감소시킨다는 것을 나타낸다. 대조군 샘플과 비교하여 화합물-처리된 샘플에서의 태그부착된 CRY1 단백질의 보다 느린 감소 속도는 화합물이 CRY1 안정성을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 당업자는 상기 기재된 검정을 용이하게 변형 및 최적화시켜, 일주기 리듬 및/또는 CRY-조절된 경로에 관련된 임의의 단백질, 예를 들어 Cry2, Per1, Per2, CLOCK, BMAL1, TIM 단백질 또는 VEGF의 반감기를 측정 또는 결정할 수 있다.

[0879] 실시예 8: 내인성 CRY 단백질 검정

[0880] 세포 또는 조직을 2시간 내지 4일 동안 시험 화합물 또는 비히클에 노출시킨 후, 수확하고, 프로테아제 억제제 카테일을 함유하는 RIPA 완충제 중에서 균질화하였다. SDS-함유 단백질 겔 샘플 완충제를 등량의 각 샘플에 첨가하고, 이를 SDS-폴리아크릴아미드 겔 상에서 분리하고, 전기영동에 의해 PVDF 막으로 전달하였다. 내인성 단백질의 양을 CRY 단백질에 지시된 특정 항체 및 HRP에 접합된 이차 항체로 검출하였다. ECL+ 또는 다른 유사한 시약을 사용한 화학-발광에 의해 CRY 단백질이 나타났고, 디지털 카메라를 사용하여 미가공 파일로서 기록하였다. 포토샵 및 이미지J 소프트웨어를 사용하여 개별 밴드를 정량분석하였다. 태그부착된 CRY1 단백질의 양을 로딩된 샘플 내의 전체 단백질 또는 후속으로 검출된 내부 대조군 단백질, 예컨대 GAPDH와 비교할 수 있었다. CRY 단백질의 상대적 양을, 화합물-처리된 세포 또는 조직 샘플을 대조군 또는 DMSO-처리된 세포 또는 조직 샘플과 비교함으로써 결정할 수 있었다. 대조군 샘플과 비교하여 CRY 단백질에서의 증가는 화합물이 CRY 안정성을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 대조군 샘플과 비교하여 CRY 단백질에서의 감소는 화합물이 CRY 안정성을 감소시킨다는 것을 나타낸다. 당업자는 상기 기재된 검정을 용이하게 변형 및 최적화시켜, 일주기 리듬 및/또는 CRY-조절된 경로에 관련된 임의의 단백질, 예를 들어 Cry2, Per1, Per2, CLOCK, BMAL1, TIM 단백질 또는 VEGF의 내인성 단백질 수준을 측정 또는 결정할 수 있다.

[0881] 과학 간행물, 특허 및 특허 출원을 비롯한 본원에 인용된 모든 문헌은 이로써 그 전문이 참조로 포함된다.