



등록특허 10-2717600



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월15일
(11) 등록번호 10-2717600
(24) 등록일자 2024년10월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/04 (2006.01) *A61K 31/167* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) *A61K 31/426* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *C07C 261/04* (2006.01)
C07D 231/40 (2006.01) *C07D 277/46* (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01) *C07D 277/82* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 417/04 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7012361
- (22) 출원일자(국제) 2018년10월05일
심사청구일자 2021년09월24일
- (85) 번역문제출일자 2020년04월28일
- (65) 공개번호 10-2020-0067850
- (43) 공개일자 2020년06월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/054520
- (87) 국제공개번호 WO 2019/071073
국제공개일자 2019년04월11일
- (30) 우선권주장
62/569,177 2017년10월06일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,
2005, 제15권, 페이지 1815-1819*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
포르마 세라퓨티스 인크.
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 노스 비콘 스트리트 300 스위트 501
- (72) 발명자
카라벨라, 저스틴
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 아스날 스트리트 500 스위트 100
한, 빙송
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 아스날 스트리트 500 스위트 100
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 28 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 유비퀴틴 특이적 펩티다제 30의 억제

(57) 요약

본 개시내용은 유비퀴틴 특이적 펩티다제 30 (USP30)의 억제제로서 유용한 화학 물질, 화학 물질을 포함하는 제약 조성물, 및 화학 물질을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 바와 같은 화학 물질은, 다른 질병 중에서도, 신경변성 질환, 운동 뉴런 질환, 대사 장애, 및 암을 포함한, 미토콘드리아 기능장애를 수반하는 질환, 장애, 또는 상태의 치료에 유용할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/415 (2013.01)

A61K 31/426 (2013.01)

A61K 31/427 (2013.01)

C07D 231/40 (2013.01)

C07D 277/46 (2013.01)

C07D 277/56 (2013.01)

C07D 277/82 (2013.01)

C07D 417/12 (2013.01)

C07D 417/12 (2013.01)

(72) 발명자

리우, 쿠이시안

미국 02472매사추세츠주 워터타운 아스날 스트리트
500 스위트 100

이오안니디스, 스테파노스

미국 02472매사추세츠주 워터타운 아스날 스트리트
500 스위트 100

베텔터, 알렉산더 조셉

미국 02472매사추세츠주 워터타운 아스날 스트리트
500 스위트 100

리차드, 데이비드 제임스

미국 02472매사추세츠주 워터타운 아스날 스트리트
500 스위트 100

마틴, 매튜 더블유.

미국 02472매사추세츠주 워터타운 아스날 스트리트
500 스위트 100

미쉬케, 스티븐

미국 02472매사추세츠주 워터타운 아스날 스트리트
500 스위트 100

멘데, 스콧

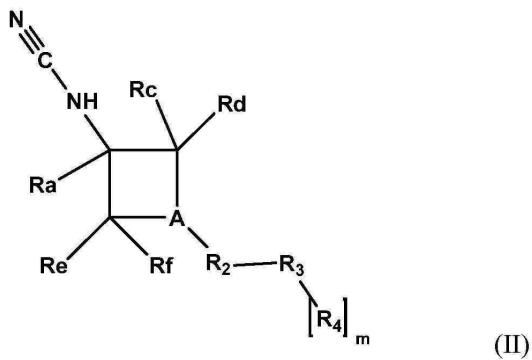
미국 02472매사추세츠주 워터타운 아스날 스트리트
500 스위트 100

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서,

A는 N 또는 CR_b이고;

R_a는 수소 및 (C₁-C₆) 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_b는 수소, 할로겐, OH, 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, 및 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R_b 및 X는 함께 (C₃-C₆) 스피로시클릭 시클로알킬 또는 (C₃-C₆) 스피로시클릭 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R_c, R_d, R_e 및 R_f는 독립적으로 수소, 할로겐, -OR₅, 및 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂는 C(O)N(X) 및 N(X)C(O)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X는 독립적으로 수소, 알킬, 및 헤테로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 헤�테로알킬은 임의로 R_b 또는 R₃과 고리화될 수 있고;

R₃은 (C₁-C₆) 알킬, (C₃-C₆) 시클로알킬, (C₁-C₆) 헤테로알킬, 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖고 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 아릴, 및 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖고 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₄는 독립적으로 (C₁-C₁₂) 알킬, (C₃-C₁₈) 시클로알킬, (C₁-C₁₂) 헤테로알킬, (C₁-C₁₂) 할로알킬, (C₁-C₁₂) 알콕시, (C₃-C₁₈) 시클로알콕시, (C₁-C₁₂) 헤테로알콕시, (C₁-C₁₂) 할로알콕시, (C₁-C₁₂) 카르복시알킬, (C₁-C₁₂) 헤테로카르복시알킬, 3-18원 카르보시클릭, 3-18원 헤테로시클릭, 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 아릴, 및 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 헤�테로아릴로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 Y 기로 치환되고;

R₅는 수소, 할로겐, OH, (C₁-C₃) 알킬, 및 (C₁-C₃) 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R은 독립적으로 수소, OH, CN, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₁-C₆) 할로알킬, (C₁-C₆) 할로알콕시, 할로겐, (C₃-C₆) 시클로알킬, (C₃-C₆) 헤�테로시클로알킬, (C₃-C₆) 시클로알킬옥시, 및 (C₁-C₆) 알콕시알킬로부터 선택되고;

Y는 독립적으로 수소, OH, CN, N(X)₂, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 헤�테로알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₁-C₆) 할로알킬, (C₁-C₆) 할로알콕시, 할로겐, (C₃-C₆) 시클로알킬, (C₃-C₆) 헤�테로시클로알킬, (C₅-C₈) 아릴, (C₄-C₈) 헤�테로아릴,

및 (C_1-C_3) 알킬로 치환된 (C_4-C_8) 헤테로아릴로부터 선택되고;

m 은 0, 1, 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 각각의 R_c , R_d , R_e , 및 R_f 는 독립적으로 수소 및 1개 이상의 R_5 로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

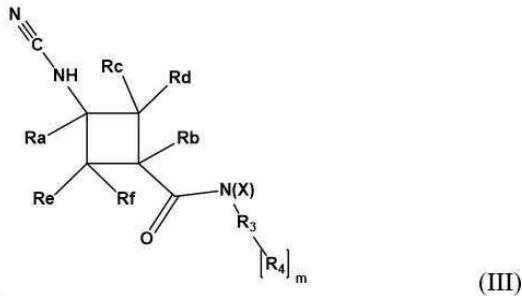
제1항에 있어서, R_3 이 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖고 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 아릴 또는 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖고 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 헤�테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서, R_4 가 1 또는 2개의 Y 기로 임의로 치환된 (C_3-C_{18}) 시클로알킬 또는 1 또는 2개의 Y 기로 임의로 치환된 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 6

제5항에 있어서, X가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제5항에 있어서, 각각의 R_c , R_d , R_e , 및 R_f 가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제7항에 있어서, R_a 가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R_3 이 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖고 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 아릴 또는 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖고 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 헤�테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제8항에 있어서, R_3 이 2개의 헤테로원자를 함유하는 1개의 방향족 고리를 갖고 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 헤�테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제8항에 있어서, R₃이 티아졸 고리인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

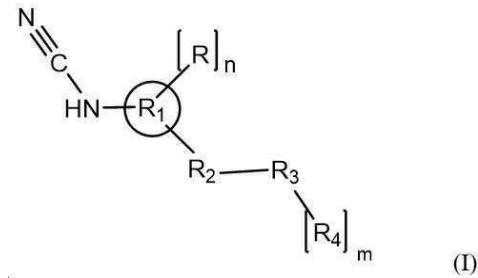
제9항에 있어서, R₄가 1 또는 2개의 Y 기로 임의로 치환된 3-18원 카르보시클릭 기 또는 1 또는 2개의 Y 기로 임의로 치환된 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제5항에 있어서, m이 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서,

R은 독립적으로 수소, (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 할로알콕시 기, 및 할로겐으로부터 선택되고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

여기서, n이 2인 경우에, R 기는 조합되어 R₁과 융합된 고리계를 형성할 수 있고;

R₁은 3-6원 카르보시클릭 또는 아제티디닐 또는 피롤리디닐 기로부터 선택되고;

R₂는 아미드 및 역 아미드로부터 선택되고;

R₃은 3-18원 카르보시클릭 기, 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 아릴 기, 및 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 R 기로 치환되고;

R₄는 독립적으로 (C₁-C₁₂) 알킬 기, (C₁-C₁₂) 할로알킬 기, (C₃-C₁₈) 시클로알콕시 기, 3-18원 카르보시클릭 기, 3-18원 헤테로시클릭 기, 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 아릴 기, 및 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 Y 기로 치환되고;

Y는 독립적으로 수소, CN, (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, 할로겐, (C₃-C₆) 시클로알킬 기, 및 (C₄-C₈) 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

m은 0, 1, 또는 2이다.

청구항 15

제14항에 있어서, R₁이 4원 카르보시클릭 또는 아제티디닐 또는 피롤리디닐 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제14항에 있어서, R₁이 시클로부탄 및 시클로펜тан으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제14항에 있어서, R_2 가 아미드인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제14항에 있어서, R_3 이 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 아릴 및 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 헤테로아릴로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제14항에 있어서, R_3 이 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 페닐 고리로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제14항에 있어서, R_3 이 3-18원 카르보시클릭 고리인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제14항에 있어서, m이 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제14항에 있어서, R_4 가 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된, 3-18원 카르보시클릭 및 3-18원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제14항에 있어서, R_4 가 (C_1-C_{12}) 알킬 및 (C_1-C_{12}) 할로알킬 기로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

제14항에 있어서, R_4 가 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된, 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 아릴 및 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 헤�테로아릴로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

제14항에 있어서, R이 할로겐으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

하기 화합물로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

설정에 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-1		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 2-1		3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아제티딘-1-카르복스아미드
화합물 3-1		5-페닐-N-[(트랜스)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드
화합물 4-1		5-페닐-N-[(시스)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-1		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-2		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-3		시스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-4		시스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-5		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)시클로부탄-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-6		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 5-7		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 5-8		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 5-9		시스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 5-10		시스-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부坦-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-11		{[시스-3-(4-페닐피페라진-1-카르보닐)시클로부坦-1-아미노}카르보니트릴
화합물 5-12		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 5-13		트랜스-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 5-14		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[4-(모르폴린-4-일)페닐]시클로부坦-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-2		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(1-메틸-3-페닐-1H-페라졸-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-3		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-4		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-5		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-1,3-디아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-6		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(3-시클로헥실-1-메틸-1H-페라졸-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-7		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-4-메틸-1,3-티아졸-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드

실시 예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-8		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{2-[2-(프로판-2-일옥시)페닐]-1,3-디아졸-5-일}시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-9		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[2-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1,3-디아졸-5-일]시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-10		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-디아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-11		(1r,3s)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-디아졸-5-일)-1-메틸시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-12		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{2-[(1S)-2,2-디메틸시클로헥실]-1,3-디아졸-5-일}시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-13		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{2-[(1R)-2,2-디메틸시클로헥실]-1,3-디아졸-5-일}시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-14		(1r,3r)-N-(4-클로로-2-시클로헥실-1,3-디아졸-5-일)-3-(시아노아미노)시클로부坦-1-카르복스아미드

실시 예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-15		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-디아졸-5-일)-2,2-디메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-16		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-4-(메톡시메틸)-1,3-디아졸-2-일]시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-17		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-4-플루오로-1,3-디아졸-5-일)시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-18		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-디아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-19		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-디아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-20		(1r,3r)-N-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-21		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2R)-2-메틸시클로헥실]-1,3-디아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-22		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2S)-2-메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-23		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2S)-2-메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-24		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2R)-2-메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-25		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-4-시클로프로필-1,3-티아졸-2-일)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-26		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-27		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[4-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-28		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(2S)-옥산-2-일]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드

실시 예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-29		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-4-메틸-1,3-티아졸-2-일)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-30		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1-메틸-1H-파라졸-3-일)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-31		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-32		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2R)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-33		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2S)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-34		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2S)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 1-35		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2R)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부坦-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-36		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로프로필-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-37		(1r,3r)-N-{5-[2R]-비} 시클로[2.2.2]옥탄-2-일]-1,3-티아졸-2-일}-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-38		(1r,3r)-N-{5-[2S]-비} 시클로[2.2.2]옥탄-2-일]-1,3-티아졸-2-일}-3-(시아노아미노)시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-39		(1r,3r)-N-(5-클로로-1-시클로헥실-1H-페라졸-3-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-40		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-(3-시아노페닐)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-41		(1r,3r)-N-[3-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]-3-(시아노아미노)시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-42		(1r,3s)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-1-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-43		(1r,3r)-N-[5-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-3-일]-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-44		(1r,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-45		(1r,3r)-N-[3-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-46		(1r,3s)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-1-에틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-47		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-48		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-49		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드

설명 예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-50		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-51		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(시아노페닐)-1,2-옥사졸-5-일]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-52		(1r,3r)-N-[5-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-3-일]-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-53		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-옥사졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-54		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-55		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-메틸시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-56		(1s,3s)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-{3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-5-일}시클로부тан-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-57		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-[3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-5-일]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-58		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-메틸시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-59		(1s,3s)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-60		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-61		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(2-플루오로페닐)-5-메틸페닐]시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-62		(1r,3r)-N-(3-클로로-5-시클로헥실페닐)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-63		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[4-플루오로-3-(피페리딘-1-일)페닐]시클로부tan-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-64		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-65		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-66		(1s,3s)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-67		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{[(1R,2R,5R)-6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵탄-2-일]메틸}시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-68		(1r,3r)-N-[4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-69		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(3-페닐페닐)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-70		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{[4-(프로판-2-일)페닐]메틸}시클로부탄-1-카르복스아미드

실시 예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-71		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[(1s,4s)-4-tert-부틸시클로헥실]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-72		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{{(1R,2R,5R)-6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵탄-2-일]메틸}시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-73		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 3-2		{[1-(2-페닐-1,3-티아졸-5-카르보닐)-1-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노}카르보니트릴
화합물 3-3		3-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페닐]-N-[(1s,3s)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,2-옥사졸-5-카르복스아미드
화합물 3-4		{[(2r,4s)-5-{3-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페닐]-1,2-옥사졸-5-카르보닐}-5-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노}카르보니트릴
화합물 3-5		{[(4r,6s)-1-{3-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페닐]-1,2-옥사졸-5-카르보닐}-1-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노}카르보니트릴

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 3-6		3-(3-シアノフェ닐)-N-메틸-N-[(1r,3r)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,2-옥사졸-5-카르복스아미드
화합물 6-1		{[(1r,3r)-3-[(4S)-4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소피롤리딘-1-일]시클로부틸]아미노}카르보니트릴
화합물 7-1		{[(2r,4s)-6-(5-터트-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스파로[3.4]옥탄-2-일]아미노}카르보니트릴
화합물 7-2		{[(2s,4r)-6-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스파로[3.4]옥탄-2-일]아미노}카르보니트릴
화합물 7-3		{[(2r,4s)-6-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스파로[3.4]옥탄-2-일]아미노}카르보니트릴
화합물 8-1		(1r,3r)-N-(5-터트-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 9-1		(1s,3s)-N-(5-터트-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 9-2		(1r,3r)-N-(5-터트-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 10-1		시스-4-(시)아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-2		트랜스-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-3		(1R,2R)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드
화합물 10-4		(1R,3S)-3-(시)아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 10-5		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-6		(1S,3R)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-7		(1R,2S)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드
화합물 10-8		(1S,2R)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 10-9		(1S,2S)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 10-10		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 10-10		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 10-11		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로펜탄-1-카르복스아미드

설사에 번호	구조	화학 명칭
화합물 11-1		트랜스-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드
화합물 11-2		시스-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드
화합물 2-2		(3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)페롤리딘-1-카르복스아미드

설사에 번호	구조	화학 명칭
화합물 2-3		(3R)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)페롤리딘-1-카르복스아미드
화합물 12-1		(1R,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 12-2		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 12-3		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 12-4		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 12-5		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드

설명 번호	구조	화학 명칭
화합물 12-6		{[(1S,3S)-3-(4-페닐피페라진-1-카르보닐)시클로펜틸]아미노}카르보니트릴
화합물 12-7		(1S,3R)-N-(5-tert-부틸-1,3-디아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 12-8		{[(3S)-1-[2-(2,3-디클로로페닐)-1,3-티아졸-4-카르보닐]피롤리딘-3-일]아미노}카르보니트릴; 및
화합물 12-9		{(1-[2-(2,4-디클로로페닐)-1,3-티아졸-4-카르보닐]피페리딘-4-일)아미노}카르보니트릴

청구항 27

알츠하이머병, 파킨슨병(PD), 시뉴클레인병증, 다계통 위축, 루이 소체 치매 및 파킨슨병(PD)-관련 장애, 프리온 질환, 피질기저 변성, 전두측두엽 치매, 후피질 위축, 원발성 진행성 실어증, 진행성 핵상마비, 광명, 만성 외상성 뇌병증, 권투선수 치매, 외상성 뇌 손상, 혈관성 치매, 말초 신경병증 또는 다발성 경화증을 치료하기 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 28

알츠하이머병, 파킨슨병(PD), 시뉴클레인병증, 다계통 위축, 루이 소체 치매 및 파킨슨병(PD)-관련 장애, 프리온 질환, 피질기저 변성, 전두측두엽 치매, 후피질 위축, 원발성 진행성 실어증, 진행성 핵상마비, 광명, 만성 외상성 뇌병증, 권투선수 치매, 외상성 뇌 손상, 혈관성 치매, 말초 신경병증 또는 다발성 경화증을 치료하기 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 특허 출원은 2017년 10월 6일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/569,177의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 기술 분야

[0003] 본 개시내용은 탈유비퀴틴화 (DUB) 효소 패밀리의 구성원인 유비퀴틴 특이적 웨티다제 30 (USP30)의 억제제로서 작용할 수 있는 신규 화학 물질, 그의 제조, 합성 및 제작 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 USP30 효소와 연관된 질환 또는 장애의 치료, 예컨대 미토콘드리아 기능장애 질환 또는 장애, 신경변성 질환의 치료에서의, 및 암의 치료에서의 이들 USP30 억제제의 용도를 기재한다. 구체적으로, 개시내용은 USP30을 억제하는 화학 물질 및 조성물, USP30과 연관된 질환 또는 장애의 치료 방법, 및 이를 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 유비퀴틴화 시스템은 매우 다양한 세포 활성 및 생리학적 과정에 영향을 미치는 고도로 조절되는 과정이다. 이러한 시스템의 조절이상은 통상적으로, 특히 암, 신경변성 장애, 근육 이영양증, 및 심근병증을 포함한 여러 인간 질환과 연관된다 (Popovic, et al., Nature Medicine 2014, 20, 1242-1253). 유비퀴틴화는 기질로부터 유비퀴틴 (Ub)을 탈접합시키는 탈유비퀴틴화 효소 (DUB)로 공지된 단백질의 군에 의해 촉진되는 가역적 과정이다. DUB는 대략 100개의 인간 유전자에 의해 코딩되고, 6개의 패밀리로 분류되며, 가장 큰 패밀리는 50개를 초과하는 구성원을 갖는 유비퀴틴-특이적 프로테아제 (USP)이다.

[0005] 유비퀴틴은 미토콘드리아 역학 및 생물발생을 조절하고, 이는 이들 소기관의 존재비 및 기능에 영향을 미친다. 많은 연령-관련 질환, 특히 신경변성 장애가 미토콘드리아 기능장애 및 유비퀴틴화 시스템의 손상과 연관이 있다 (Ross, et al., Int J Mol Sci. 2015, 16(8), 19458-19476).

[0006] 파킨슨병 (PD)은 미국에서만 1년에 60,000건의 신규 진단을 포함하여, 전세계적으로 1천만명 초파의 사람에게 영향을 미치는 신경변성 장애이다 (Parkinson's Disease Foundation, www.pdf.org). PD는 흑색질 내 도파민성 뉴런의 손실을 특징으로 한다. 뉴런 손실의 정확한 메카니즘은 아직 완전히 설명되지 않지만, 증거들은 미토콘드리아 기능장애를 도파민성 뉴런 취약성과 연관시킨다.

[0007] 자가포식을 통한 기능장애 미토콘드리아의 소거인 미토파지(파킨슨병 환자의 특정의 유전적으로 규정된 하위 세트에서 특히 중요한 것으로 보인다. PRKN (파킨(Parkin) 단백질을 코딩하는 유전자)에서의 기능 상실 돌연변이는 상염색체 열성 소아 파킨슨증 (AR-JP)의 형태로 제시된다 (Shimura, et al., Nat Genet. 2000, 25(3), 302-305; Sriram, et al., Hum Mol Genet. 2005, 14(17), 2571-2586; Ekholm-Reed, et al., Mol Cell Biol. 2013, 33(18), 3627-3643). 1990년대 말 일본인 가족의 유전자 분석으로 PARK2에서의 돌연변이 (nPRKN)가 AR-JP의 원인인 것으로 밝혀졌다 (Matsumine, et al., Am J Hum Genet. 1997, 60(3), 588-596). 상이한 인종 집단의 후속 조사는 PRKN 돌연변이와 조기-발병 PD 사이의 연관성을 독립적으로 재현하였다. 이후의 유전자 작업으로 조기-발병 열성 PD를 발생시키는 PINK1에서의 돌연변이를 확인하였다 (Valente, et al., Science. 2004, 304(5674), 1158-1160; Valente, et al., Ann Neurol. 2004, 56(3), 336-341).

[0008] 파킨 (E3 유비퀴틴 리가제) 및 PINK1 (키나제)은 미토파지의 주요 조절인자이다. 건강한 미토콘드리아에서, 미토콘드리아 외막 (MOM)에의 PINK1 국재화 및 시토졸에의 노출은 미토콘드리아 내막 (MIM)으로의 신속한 유입에 의해 제한된다. 일단 MIM에 국재화되면, PINK1은 여러 프로테아제, 예컨대 프레세닐린 희합된 장사방형-유사 프로테아제 (PARL)에 의해 프로세싱되어 PINK1의 말단절단된 버전이 생성되고, 이는 후속적으로 프로테아솔에 의해 분해된다 (Meissner et al., Autophagy. 2015, 11(9), 1484-1498). 미토콘드리아 탈분극 또는 기능장애 시, PINK1은 미토콘드리아 외막 (MOM)에 축적되고, 이는 유비퀴틴 및 파킨 둘 다의 PINK1-의존성 인산화를 통해 파킨을 동원하고 활성화시킨다. 결과적으로, 활성화된 파킨은 TOMM20과 같은 MOM 단백질을 유비퀴틴화하여 미토파지를 촉발한다 (Pickrell et al., Neuron. 2015, 85(2), 257-273).

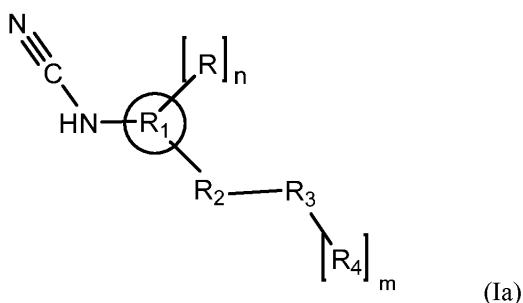
[0009] USP30은 MOM 내에 매립되어 있고, 그의 촉매 DUB 도메인은 시토졸을 향해 배향되어 있으며, 이는 통상적인 기질의 파킨-매개 유비퀴틴화를 길항작용하여, 결과적으로 파킨-매개 미토파지에 대항하는 것으로 제시되었다. USP30의 유전자 침묵은 여러 파킨 기질의 유비퀴틴화 증가에 이어 미토파지 증가를 발생시킨다. 모델 유기체에서, USP30 고갈은 병원성 파킨 돌연변이에 의해 유발된 미토파지 결함을 구제할 수 있을 뿐만 아니라, 미토콘드리아 형태 및 기능, 및 도파민 수준을 회복시킬 수 있다 (Nakamura, et al., Mol Biol Cell. 2008, 19(5), 1903-1911; Bingol, et al., Nature 2014, 510(7505):370-5). 따라서, USP30의 억제는 미토콘드리아 턴오버를 촉진함으로써 PD에 대한 신규 치료 패러다임을 제시할 수 있다.

[0010] USP30 억제는 또한 신경변성 질환, 운동 뉴런 질환, 대사 장애, 심혈관 질환, 정신 질환, 골관절염, 및 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 미토콘드리아 기능을 수반하는 다른 적응증을 갖는 환자에게 유익할 수 있다. 예를 들어, 미토콘드리아는 아폽토시스 세포 사멸에서 중추적 역할을 한다. 이러한 과정에서 주요 사건은 BAX/BAK-의존성 미토콘드리아 외막 투과화이다. USP30은 BAX/BAK-의존성 아폽토시스를 조절하고, 그의 고갈은 암 세포를 BCL-2 억제제/BH3-모방체인 ABT-737에 대해 감작화시킨다 (Liang, et al., EMBO reports 2015, 16, 618-627). 이들 연구는 항암 요법에서의 USP30 억제제의 유용성을 시사한다.

[0011] USP30 억제제 화합물에 대한 필요가 여전히 존재한다. 이러한 화합물은 예를 들어 파킨슨병에 대한 새로운 요법의 개발에서 유용할 것이다.

발명의 내용

[0012] 본 개시내용은 화학식 (Ia)의 화합물:



[0013]

및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 제공하며, 여기서:

[0015] R은 독립적으로 수소, OH, CN, (C_1-C_6) 알킬 기, (C_1-C_6) 알콕시 기, (C_1-C_6) 할로알킬 기, (C_1-C_6) 할로알콕시 기, 할로겐, (C_3-C_6) 시클로알킬 기, 및 (C_3-C_6) 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고;

[0016] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0017] 여기서, n이 2인 경우에, R 기는 조합되어 R_1 과 융합된 고리계를 형성할 수 있고;

[0018] R_1 은 4-원 시클릭 또는 헤테로시클릭 기이고;

[0019] R_2 는 $C(X)_n$, $S(O)_2$, $N(X)$, 헤테로원자 링커, $N(X)S(O)_2$, $N(X)S(O)_2N(X)$, 카르보닐알킬 기, 및 카르보닐헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 카르보닐알킬 및 카르보닐헤테로알킬 기의 알킬 부분은 임의로 R , R_1 , 또는 R_3 과 고리화될 수 있고;

[0020] X는 독립적으로 수소, 알킬 기, 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 헤�테로알킬 기는 임의로 R , R_1 , 또는 R_3 과, 또는 다중 X 기가 존재하는 경우에 또 다른 X 기와 고리화될 수 있고;

[0021] R_3 은 수소, 할로겐, 알킬 기, 헤�테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 헤테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르보닐알킬 기, 카르보닐헤테로알킬 기, 시클릭 기, 헤�테로시클릭 기, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 R 기로 치환되고;

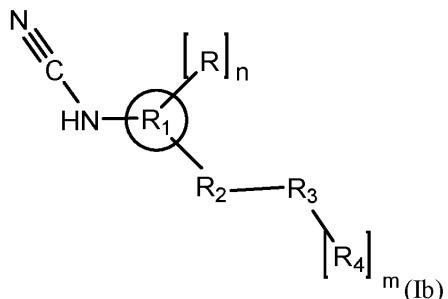
[0022] R_4 는 독립적으로 알킬 기, 헤�테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 시클로알콕시 기, 헤�테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르복시알킬 기, 헤�테로카르복시알킬 기, 시클릭 기, 헤�테로시클릭 기, 아릴 기 및 헤�테로아릴 기로

부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 Y 기로 치환되고;

[0023] Y는 독립적으로 수소, OH, CN, N(X)₂, (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 헤테로알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 할로알콕시 기, 할로겐, (C₃-C₆) 시클로알킬 기, (C₃-C₆) 헤테로시클로알킬 기, (C₅-C₈) 아릴 기, 및 (C₄-C₈) 헤�테로아릴 기로부터 선택되고;

[0024] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0025] 본 개시내용은 화학식 (Ib)의 화합물:



[0026]

및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 제공하며, 여기서:

[0028]

R은 독립적으로 수소, OH, CN, (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 할로알콕시 기, 할로겐, (C₃-C₆) 시클로알킬 기, 및 (C₃-C₆) 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고;

[0029]

n은 0, 1, 또는 2이고;

[0030]

여기서, n이 2인 경우에, R 기는 조합되어 R₁과 융합된 고리계를 형성할 수 있고;

[0031]

R₁은 3-6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택되고;

[0032]

R₂는 카르보닐헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 카르보닐헤테로알킬 기의 알킬 부분은 임의로 R, R₁, 또는 R₃과 고리화될 수 있고;

[0033]

X는 독립적으로 수소, 알킬 기, 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 헤테로알킬 기는 임의로 R, R₁, 또는 R₃과, 또는 다중 X 기가 존재하는 경우에 또 다른 X 기와 고리화될 수 있고;

[0034]

R₃은 수소, 할로겐, 알킬 기, 헤�ete로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 헤�ete로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르보닐알킬 기, 카르보닐헤테로알킬 기, 시클릭 기, 헤�ete로시클릭 기, 아릴 기, 및 헤�ete로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 R 기로 치환되고;

[0035]

R₄는 독립적으로 알킬 기, 헤�ete로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 시클로알콕시 기, 헤�ete로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르복시알킬 기, 헤�ete로카르복시알킬 기, 시클릭 기, 헤�ete로시클릭 기, 아릴 기 및 헤�ete로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 Y 기로 치환되고;

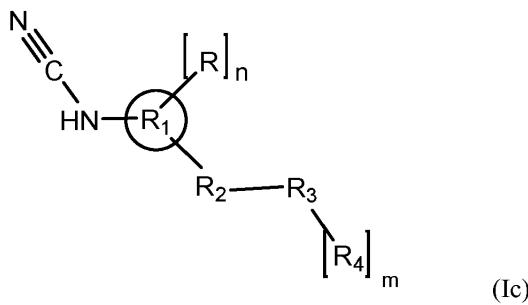
[0036]

Y는 독립적으로 수소, OH, CN, N(X)₂, (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 헤�ete로알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 할로알콕시 기, 할로겐, (C₃-C₆) 시클로알킬 기, (C₃-C₆) 헤�ete로시클로알킬 기, (C₅-C₈) 아릴 기, 및 (C₄-C₈) 헤�ete로아릴 기로부터 선택되고;

[0037]

m은 0, 1, 또는 2이다.

[0038] 본 개시내용은 화학식 (Ic)의 화합물:



[0039]

[0040] 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 제공하며, 여기서:

[0041] R은 독립적으로 수소, OH, CN, (C_1-C_6) 알킬 기, (C_1-C_6) 알콕시 기, (C_1-C_6) 할로알킬 기, (C_1-C_6) 할로알콕시 기, 할로겐, (C_3-C_6) 시클로알킬 기, 및 (C_3-C_6) 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고;

[0042] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0043] 여기서, n이 2인 경우에, R 기는 조합되어 R_1 과 융합된 고리계를 형성할 수 있고;

[0044] R_1 은 4-원 시클릭 또는 헤�테로시클릭 기이고;

[0045] R_2 는 카르보닐헤테로알킬 기이고, 여기서 카르보닐헤테로알킬 기의 알킬 부분은 임의로 R , R_1 , 또는 R_3 과 고리화될 수 있고;

[0046] X는 독립적으로 수소, 알킬 기, 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 헤테로알킬기는 임의로 R , R_1 , 또는 R_3 과, 또는 다중 X기가 존재하는 경우에 또 다른 X기와 고리화될 수 있고;

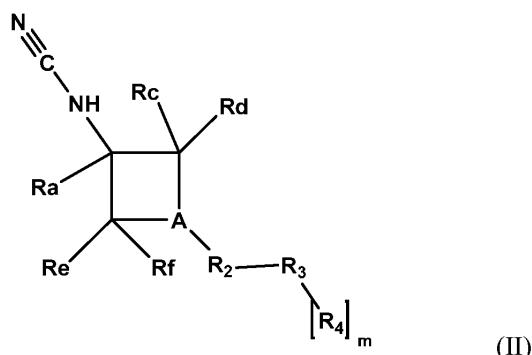
[0047] R_3 은 수소, 할로겐, 알킬 기, 헤�테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 헤테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르보닐알킬 기, 카르보닐헤테로알킬 기, 시클릭 기, 헤테로시클릭 기, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 R 기로 치환되고;

[0048] R_4 는 독립적으로 알킬 기, 헤�테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 시클로알콕시 기, 헤테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르복시알킬 기, 헤테로카르복시알킬 기, 시클릭 기, 헤�테로시클릭 기, 아릴 기 및 헤�테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 Y 기로 치환되고;

[0049] Y는 독립적으로 수소, OH, CN, $N(X)_2$, (C_1-C_6) 알킬 기, (C_1-C_6) 헤테로알킬 기, (C_1-C_6) 알콕시 기, (C_1-C_6) 할로알킬 기, (C_1-C_6) 할로알콕시 기, 할로겐, (C_3-C_6) 시클로알킬 기, (C_3-C_6) 헤�테로시클로알킬 기, (C_5-C_8) 아릴 기, 및 (C_4-C_8) 헤�테로아릴 기로부터 선택되고;

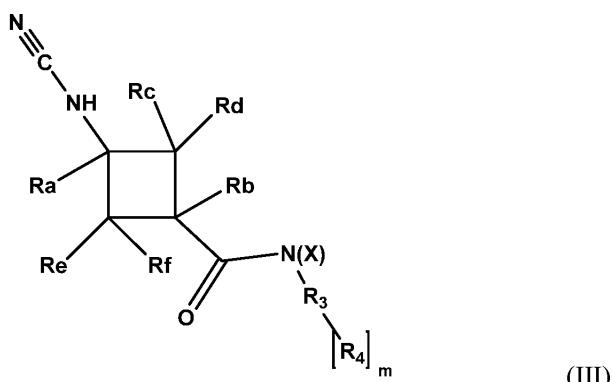
[0050] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0051] 본 개시내용은 화학식 (II)의 화합물:



[0052]

- [0053] 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 제공하며, 여기서:
- [0054] A는 N 또는 CR_b이고;
- [0055] R_a는 수소 및 (C₁-C₆) 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0056] R_b는 수소, 할로겐, OH, 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬 기 및 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시 기로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는
- [0057] R_b 및 X는 함께 (C₃-C₆) 스피로시클릭 시클로알킬 또는 (C₃-C₆) 스피로시클릭 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0058] 각각의 R_c, R_d, R_e 및 R_f는 독립적으로 수소, 할로겐, -OR₅ 및 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0059] R₂는 C(O)N(X), N(X)C(O)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0060] X는 독립적으로 수소, 알킬 기, 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 헤�테로알킬 기는 임의로 R_b 또는 R₃과 고리화될 수 있고;
- [0061] R₃은 (C₁-C₆) 알킬 (예를 들어, R₄에 대한 링커, 또는 X가 R₃과 함께 시클로알킬을 형성한 경우), (C₃-C₆) 시클로알킬, (C₁-C₆) 헤테로알킬 (예를 들어, X가 R₃과 함께 헤테로시클릴을 형성한 경우), 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 아릴 (1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 아릴 기 포함) 및 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 헤테로아릴 (1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기 포함)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0062] R₄ (m이 1 또는 2인 경우에 존재함)는 독립적으로 알킬 기, 시클로알킬 기, 헤테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 시클로알콕시 기, 헤테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르복시알킬 기, 헤테로카르복시알킬 기, 시클릭 기, 헤테로시클릭 기, 아릴 기 및 헤�테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 Y 기로 치환되고;
- [0063] R₅는 수소, 할로겐, OH, (C₁-C₃) 알킬 기, 및 (C₁-C₃) 알콕시 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0064] R은 독립적으로 수소, OH, CN, (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 할로알콕시 기, 할로겐, (C₃-C₆) 시클로알킬 기, (C₃-C₆) 헤테로시클로알킬 기; (C₃-C₆) 시클로알킬옥시 기 및 (C₁-C₆) 알콕시 알킬 기로부터 선택되고;
- [0065] Y는 독립적으로 수소, OH, CN, N(X)₂, (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 헤�테로알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 할로알콕시 기, 할로겐, (C₃-C₆) 시클로알킬 기, (C₃-C₆) 헤�테로시클로알킬 기, (C₅-C₈) 아릴 기, (C₄-C₈) 헤�테로아릴 기, 및 C₁-C₃ 알킬로 치환된 (C₄-C₈) 헤�테로아릴 기로부터 선택되고;
- [0066] m은 0, 1, 또는 2이다.
- [0067] 본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물:



[0068]

[0069] 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 제공하며, 여기서:

[0070] R_a는 수소 및 (C₁-C₆) 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0071] R_b는 수소, 할로겐, OH, 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬 기 및 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시 기로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0072] R_b 및 X는 함께 (C₃-C₆) 스피로시클릭 시클로알킬 또는 (C₃-C₆) 스피로시클릭 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0073] 각각의 R_c, R_d, R_e 및 R_f는 독립적으로 수소, 할로겐, -OR₅ 및 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0074] X는 독립적으로 수소, 알킬 기, 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 헤�테로알킬기는 임의로 R_b 또는 R₃과 고리화될 수 있고;

[0075] R₃은 (C₁-C₃) 알킬, (C₁-C₃) 헤테로알킬, 및 5-10원 시클릭, 헤테로시클릭, 아릴, 및 헤테로아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 R 기로 치환될 수 있고;

[0076] R₄ (m이 1 또는 2인 경우에 존재함)는 독립적으로 알킬 기, 시클로알킬 기, 헤테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 시클로알콕시 기, 헤테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르복시알킬 기, 헤테로카르복시알킬 기, 시클릭기, 헤테로시클릭기, 아릴 기 및 헤�테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 Y 기로 치환되고;

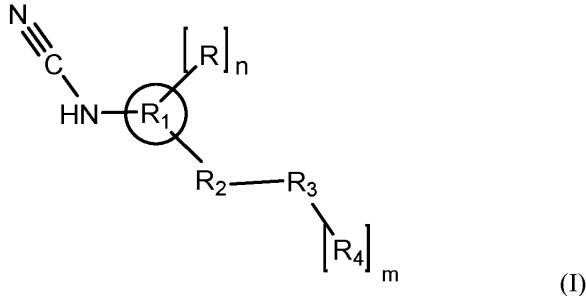
[0077] R₅는 수소, 할로겐, OH, (C₁-C₃) 알킬 기, 및 (C₁-C₃) 알콕시 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0078] R은 독립적으로 수소, OH, CN, (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 할로알콕시 기, 할로겐, (C₃-C₆) 시클로알킬 기, (C₃-C₆) 헤테로시클로알킬 기; (C₃-C₆) 시클로알킬옥시 기 및 (C₁-C₆) 알콕시알킬 기로부터 선택되고;

[0079] Y는 독립적으로 수소, OH, CN, N(X)₂, (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 헤�테로알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 할로알콕시 기, 할로겐, (C₃-C₆) 시클로알킬 기, (C₃-C₆) 헤�테로시클로알킬 기, (C₅-C₈) 아릴 기, 및 (C₄-C₈) 헤테로아릴 기, 및 C₁-C₃ 알킬로 치환된 (C₄-C₈) 헤�테로아릴 기로부터 선택되고;

[0080] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0081] 본 개시내용은 또한 화학식 (I)의 화합물:



(I)

[0082]

및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 제공하며, 여기서:

[0084] R은 독립적으로 수소, OH, CN, (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 할로알콕시 기, 할로겐, (C₃-C₆) 시클로알킬 기, 및 (C₃-C₆) 헤�테로시클로알킬 기로부터 선택되고;

[0085] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0086] 여기서, n이 2인 경우에, R 기는 조합되어 R₁과 융합된 고리계를 형성할 수 있고;

- [0087] R_1 은 3-6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택되고;
- [0088] R_2 는 $C(X)_n$, $S(O)_2$, $N(X)$, 헤테로원자 링커, $N(X)S(O)_2$, $N(X)S(O)_2N(X)$, 카르보닐알킬 기, 및 카르보닐헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 카르보닐알킬 및 카르보닐헤테로알킬 기의 알킬 부분은 임의로 R , R_1 , 또는 R_3 과 고리화될 수 있고;
- [0089] X 는 독립적으로 수소, 알킬 기, 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 헤�테로알킬 기는 임의로 R , R_1 , 또는 R_3 과, 또는 다중 X 기가 존재하는 경우에 또 다른 X 기와 고리화될 수 있고;
- [0090] R_3 은 수소, 할로겐, 알킬 기, 헤테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 헤테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르보닐알킬 기, 카르보닐헤테로알킬 기, 시클릭 기, 헤테로시클릭 기, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 R 기로 치환되고;
- [0091] R_4 는 독립적으로 알킬 기, 헤�테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 시클로알콕시 기, 헤테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르복시알킬 기, 헤테로카르복시알킬 기, 시클릭 기, 헤�테로시클릭 기, 아릴 기 및 헤�테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 Y 기로 치환되고;
- [0092] Y 는 독립적으로 수소, OH , CN , $N(X)_2$, (C_1-C_6) 알킬 기, (C_1-C_6) 헤테로알킬 기, (C_1-C_6) 알콕시 기, (C_1-C_6) 할로알킬 기, (C_1-C_6) 할로알콕시 기, 할로겐, (C_3-C_6) 시클로알킬 기, (C_3-C_6) 헤�테로시클로알킬 기, (C_5-C_8) 아릴 기, 및 (C_4-C_8) 헤�테로아릴 기로부터 선택되고;
- [0093] m 은 0, 1, 또는 2이다.
- [0094] 본 개시내용의 또 다른 측면은 유비퀴틴 특이적 펩티다제 30 (USP30)의 억제와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 USP30의 억제와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체로부터 선택된 적어도 1종의 화학 물질의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0095] 개시내용의 또 다른 측면은 USP30의 억제 방법에 관한 것이다. 방법은 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체로부터 선택된 적어도 1종의 화학 물질의 유효량을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 수반한다.
- [0096] 개시내용의 또 다른 측면은 신경변성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체로부터 선택된 적어도 1종의 화학 물질의 유효량을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0097] 바람직하게는, 개시내용의 화합물은 파킨슨병의 치료 방법에 사용하기 위한 것이며, 여기서 방법은 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 환자에게 개시내용의 적어도 1종의 화학 물질 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0098] 개시내용의 또 다른 측면은 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체로부터 선택된 적어도 1종의 화학 물질, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 제약상 허용되는 담체는 부형제, 희석제, 또는 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0099] 본 개시내용의 또 다른 측면은 USP30의 억제와 연관된 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체로부터 선택된 적어도 1종의 화학 물질에 관한 것이다.
- [0100] 본 개시내용의 또 다른 측면은 USP30의 억제와 연관된 질환의 치료에서의, 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체로부터 선택된 적어도 1종의 화학 물질의 용도에 관한 것이다.
- [0101] 상기에 요약되고 하기에서 상세하게 제시되는 바와 같이, 본 개시내용은 USP30의 활성을 억제할 수 있는 화학 물질 및 조성물에 관한 것이다. 개시내용은 또한 USP30이 소정의 역할을 하는 질환 또는 장애의 치료, 예방 또는 개선을 필요로 하는 환자에게 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체로부터 선택된 적어도 1종의 화학 물질의 치료 유효량을 투여함으로써, USP30이 소정

의 역할을 하는 질환 또는 장애를 치료, 예방 또는 개선하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 방법은 USP30의 활성을 억제함으로써 다양한 USP30 의존성 질환 및 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 USP30의 억제는 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 질환의 치료, 예방, 또는 개선에 대한 신규 접근법을 제공한다.

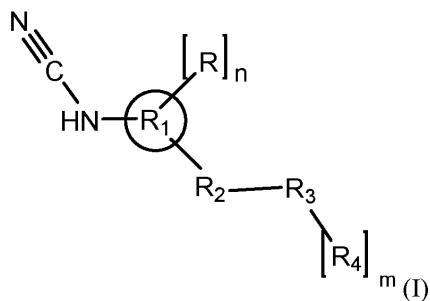
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0102]

본 개시내용은 USP30을 억제하는 화합물을 기재한다. USP30을 억제하는 화합물은 USP30 효소와 연관된 질환 또는 장애의 치료, 예컨대 미토콘드리아 기능장애 질환 또는 장애, 신경변성 질환의 치료, 및 암의 치료를 위한 신규 요법을 개발하는데 유용하다. 구체적으로, 본 개시내용은 USP30을 억제하는 화학 물질 및 조성물, USP30과 연련된 질환 또는 장애의 치료 방법, 및 이들 화합물의 합성 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 본원의 실시예 A의 생화학적 검정에서 시험할 경우 IC_{50} 값이 $<1 \mu M$ 및 $>0.001 \mu M$ 인 USP30 억제제이다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 본원의 실시예 A의 생화학적 검정에서 시험할 경우 IC_{50} 값이 $<1 \mu M$ 및 $>0.001 \mu M$ 인 USP30 억제제이다.

[0103]

개시내용의 제1 측면에서, 화학식 (I)의 화합물:

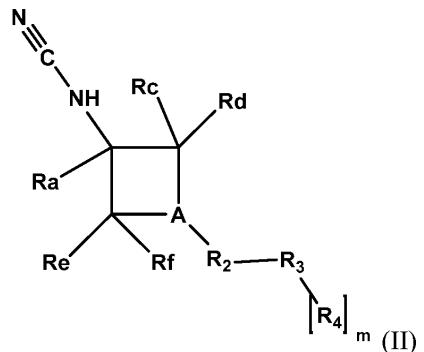


[0104]

및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체로부터 선택된 화학 물질이 기재되며, 여기서 R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n , 및 m 은 상기 본원에 기재된 바와 같다. 개시내용의 추가 측면에서, 상기 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (Ia), (Ib), 및 (Ic)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체가 제공된다.

[0106]

개시내용의 추가 측면에서, 화학식 (II)의 화합물:

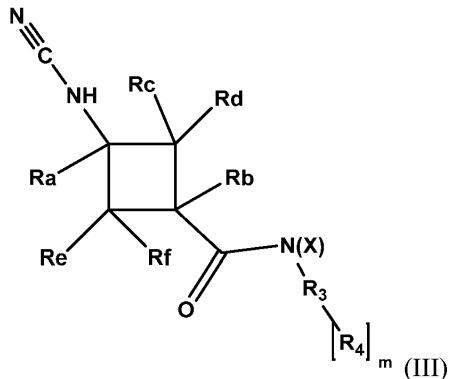


[0107]

및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체가 제공되며, 여기서 A , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y , 및 m 은 상기 본원에 기재된 바와 같다.

[0109]

개시내용의 추가 측면에서, 화학식 (III)의 화합물:



[0110]

[0111]

및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체가 제공되며, 여기서 R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y , 및 m 은 상기 본원에 기재된 바와 같다.

[0112]

개시내용의 세부사항이 하기 이어지는 상세한 설명에서 제시된다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 여기서는 예시적인 방법 및 물질이 기재된다. 개시내용의 다른 특색, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 분명할 것이다. 명세서 및 첨부된 청구 범위에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 형태를 또한 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 공개는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0113]

단수 형태는 하나 또는 하나 초과 (예를 들어, 적어도 하나)의 문법적 대상을 지칭하기 위해 본 개시내용에서 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0114]

용어 "및/또는"은 달리 나타내지 않는 한 "및" 또는 "또는"을 의미하기 위해 본 개시내용에서 사용된다.

[0115]

용어 "임의로 치환된"은 주어진 화학적 모이어티 (예를 들어, 알킬 기)가 다른 치환기 (예를 들어, 헤테로원자)에 결합될 수 있다 (그러나 요구되는 것은 아니다)는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 임의로 치환된 알킬기는 완전 포화 알킬 쇄 (예를 들어, 순수한 탄화수소)일 수 있다. 대안적으로, 동일한 임의로 치환된 알킬기는 수소와 상이한 치환기를 가질 수 있다. 예를 들어, 이는 쇄를 따라 임의의 지점에서 할로겐 원자, 히드록실 기, 또는 본원에 기재된 임의의 다른 치환기에 결합될 수 있다. 따라서, 용어 "임의로 치환된"은 주어진 화학적 모이어티가 다른 관능 기를 함유할 잠재력을 갖지만, 임의의 추가의 관능 기를 반드시 갖는 것은 아님을 의미한다. 기재된 기의 임의적 치환에 사용되는 적합한 치환기는, 비제한적으로, 할로겐, 옥소, $-OH$, $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CN$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, $-O-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-O-(C_2-C_6)$ 알키닐, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, $-OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-OC(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$ 알킬), $-N((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, 및 $S(O)N((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$ 를 포함한다. 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 "임의로 치환된"은 또한 치환된 또는 비치환된을 지칭하고, 그의 의미는 하기 기재된다.

[0116]

본원에 사용된 용어 "치환된"은 명시된 기 또는 모이어티가 1개 이상의 적합한 치환기를 보유한다는 것을 의미하고, 여기서 치환기는 명시된 기 또는 모이어티에 1개 이상의 위치에서 연결될 수 있다. 예를 들어, 시클로알킬로 치환된 아릴은 시클로알킬이 아릴의 1개의 원자에 결합에 의해 연결되거나, 또는 아릴과 융합되어 2개 이상의 공통 원자를 공유함으로써 연결된 것을 나타낼 수 있다.

[0117]

본원에 사용된 용어 "비치환된"은 명시된 기가 어떠한 치환기도 보유하지 않는다는 것을 의미한다.

[0118]

달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 용어 "아릴"은 모노시클릭 또는 비시클릭 기, 예컨대 페닐, 비페닐 또는 나프틸을 포함한, 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 시클릭, 방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 2개의 방향족 고리를 함유하는 경우 (비시클릭 등), 아릴 기의 방향족 고리는 단일 지점에서 연결될 수 있거나 (예를 들어, 비페

닐), 융합될 수 있다 (예를 들어, 나프틸). 아릴 기는 임의의 부착 지점에서 1개 이상의 치환기, 예를 들어, 1내지 5개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 예시적인 치환기는 -H, -할로겐, -O-(C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알킬, -O-(C₂-C₆) 알케닐, -O-(C₂-C₆) 알키닐, (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) 알킬, -C(O)(C₁-C₆) 알킬, -OC(O)O(C₁-C₆) 알킬, -NH₂, NH((C₁-C₆) 알킬), N((C₁-C₆) 알킬)₂, -S(O)₂(C₁-C₆) 알킬, -S(O)NH(C₁-C₆) 알킬, 및 -S(O)N((C₁-C₆) 알킬)₂를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다. 또한, 2개의 융합된 고리를 함유하는 경우, 본원에 정의된 아릴 기는 완전 포화된 고리와 융합된 불포화 또는 부분 포화된 고리를 가질 수 있다. 이들 아릴 기의 예시적인 고리계는 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페닐레닐, 페난트레닐, 인다닐, 인데닐, 테트라히드로나프탈레닐, 테트라히드로벤조아눌레닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0119]

달리 구체적으로 정의되지 않는 한, "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자는 C인, 5 내지 24개의 고리 원자의 1가 모노시클릭 방향족 라디칼 또는 폴리시클릭 방향족 라디칼을 의미한다. 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴은 또한 헤테로원자가 N, O 및 S로부터 선택된 비시클릭 헤테로방향족 기를 의미한다. 방향족 라디칼은 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다. 예는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 피리미디닐, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라지닐, 인돌릴, 티오펜-2-일, 퀴놀릴, 벤조피라닐, 이소티아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸, 인다졸, 벤즈이미다졸릴, 티에노[3,2-b]티오펜, 트리아졸릴, 트리아지닐, 이미다조[1,2-b]피라졸릴, 푸로[2,3-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 인다졸릴, 피롤로[2,3-c]피리디닐, 피롤로[3,2-c]피리디닐, 피라졸로[3,4-c]피리디닐, 티에노[3,2-c]피리디닐, 티에노[2,3-c]피리디닐, 티에노[2,3-b]피리디닐, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 인돌리노닐, 디히드로벤조티오페닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조푸란, 크로마닐, 티오크로마닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 디히드로벤조티아진, 디히드로벤족사닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,6-나프티리디닐, 벤조[de]이소퀴놀리닐, 피리도[4,3-b][1,6]나프티리디닐, 티에노[2,3-b]피라지닐, 퀴나졸리닐, 테트라졸로[1,5-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, 이소인돌릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 피롤로[3,4-b]피리디닐, 피롤로[3,2-b]피리디닐, 이미다조[5,4-b]피리디닐, 피롤로[1,2-a]피리미디닐, 테트라히드로 피롤로[1,2-a]피리미디닐, 디벤조[b,d] 티오펜, 피리딘-2-온, 푸로[3,2-c]피리디닐, 푸로[2,3-c]피리디닐, 1H-피리도[3,4-b][1,4] 티아지닐, 벤조옥사졸릴, 벤조이속사졸릴, 푸로[2,3-b]피리디닐, 벤조티오페닐, 1,5-나프티리디닐, 푸로[3,2-b]피리딘, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리디닐, 벤조[1,2,3]트리아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다지닐, 벤조[c][1,2,5]티아디아졸릴, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸, 1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 3,4-디히드로-2H-피라졸로[1,5-b][1,2]옥사지닐, 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리디닐, 티아졸로[5,4-d]티아졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아디아졸릴, 티에노[2,3-b]피롤릴, 티에노[2,3-d]티아졸, 1a,2,3,7b-테트라히드로-1H-시클로프로파[c][1,8]나프티리딘, 3H-인돌릴, 및 그의 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 또한 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로방향족 고리 상에 존재한다. 비제한적 예는 인돌리닐, 인돌리노닐, 디히드로벤조티오페닐, 디히드로벤조푸란, 크로마닐, 티오크로마닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 디히드로벤조티아진, 3,4-디히드로-1H-이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로벤조푸란, 인돌리닐, 인돌릴, 이소인돌릴 및 디히드로벤족사닐을 포함한다.

[0120]

할로겐 또는 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민, 또는 아이오딘을 지칭한다.

[0121]

알킬은 1-12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 지칭한다. (C₁-C₆) 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 및 이소헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0122]

"알콕시"는 쇄에서 말단 "0"을 함유하는 1-12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소, 예를 들어 -O(알킬)을 지칭한다. 알콕시 기의 예는, 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부폭시, t-부폭시 또는 펜폭시 기를 포함한다.

[0123]

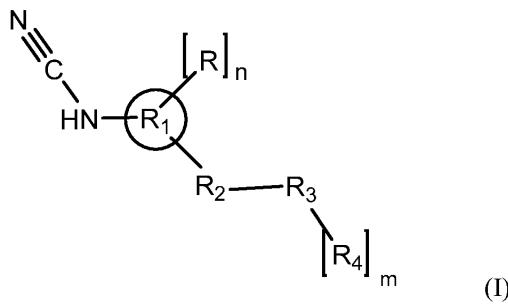
용어 "알킬렌" 또는 "알킬레닐"은 2가 알킬 라디칼을 지칭한다. 상기 언급된 1가 알킬 기 중 임의의 것은, 알킬로부터 제2 수소 원자의 제거에 의한 알킬렌일 수 있다. 본원에 정의된 알킬렌은 또한 C₀-C₆ 알킬렌일 수 있다. 알킬렌은 추가로 C₀-C₄ 알킬렌일 수 있다. 전형적인 알킬렌 기는 -CH₂- , -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- , -CH₂CH₂- , -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂- , -CH₂CH₂CH₂- , -CH₂CH₂CH₂CH₂- 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0124] 용어 "카르보닐알킬"은 알킬 기가 1개 이상의 C(O) 기로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 의미한다.
- [0125] 용어 "카르보닐혜테로알킬"은 N, S, O와 같은 혜테로원자를 함유하는 알킬 기 ("혜테로알킬")가 1개 이상의 C(O) 기로 치환된 점에서 상기 정의된 바와 같은 카르보닐알킬 기와 유사하다. 카르보닐혜테로알킬 기의 비제한적 예는 아미드, 역 아미드, 및 알킬아미드-유형 기 예컨대 NXC(O), C(X)₂NXC(O), C(O)NX, 우레아-유형 기 예컨대 NXC(O)NX를 포함하며, 여기서 X는 수소, 알킬 및 혜테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 혜테로알킬기는 임의로 화합물 상의 다른 기, 예컨대 R, R₁, R₃과, 또는 다중 X기가 존재하는 경우에 또 다른 X기와 고리화될 수 있다.
- [0126] "시클로알킬" 또는 "카르보시클릴"은 3-18개의 탄소 원자를 함유하는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 포화 탄소 고리를 의미한다. 시클로알킬 고리에서 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 임의로 -C(O)- 기에 의해 대체될 수 있다. 시클로알킬 기의 예는, 비제한적으로, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵타닐, 시클로옥타닐, 노르보라닐, 노르보레닐, 비시클로[2.2.2]옥타닐, 또는 비시클로[2.2.2]옥테닐 및 그의 유도체를 포함한다. C₃-C₈ 시클로알킬은 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬 기이다. 시클로알킬 기는 융합(예를 들어, 데칼린) 또는 가교(예를 들어, 노르보르난)될 수 있다.
- [0127] "혜테로시클릴" 또는 "혜테로시클로알킬"은 탄소 및 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 혜테로원자를 함유하는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리이고, 여기서 전체 고리 탄소 또는 혜테로원자 중에서 공유되는 탈국재화된 π 전자(방향족성)는 존재하지 않는다. 혜테로시클로알킬 고리 구조는 1개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다. 혜테로시클릴 고리의 예는 옥세타닐, 아제타디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로페라닐, 피롤리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 페라닐, 티오페라닐, 테트라히드로페라닐, 디옥살리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 S-옥시드, 티오모르폴리닐 S-디옥시드, 피페라지닐, 아제피닐, 옥세피닐, 디아제피닐, 트로파닐, 옥사졸리디노닐, 및 호모트로파닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 "혜테로시클릴" 및 "혜테로시클로알킬"은 또한 적어도 1개의 원자가 혜테로원자인 가교된 고리계 및 스피로시클릭 고리계를 포함한다. 치환기로서의 혜테로시클릭 고리는 고리 혜테로원자를 통해(예를 들어 "N-연결") 또는 고리 탄소를 통해(예를 들어 "C-연결") 부착될 수 있다.
- [0128] 용어 "히드록시알킬"은 알킬 기가 1개 이상의 OH 기로 치환된 것인, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 의미한다. 히드록시알킬 기의 예는 HO-CH₂- , HO-CH₂-CH₂- 및 CH₃-CH(OH)-를 포함한다.
- [0129] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 할로알킬 기의 예는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 트리클로로메틸 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0130] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알콕시 기를 지칭한다. 할로알킬 기의 예는 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 펜타플루오로에톡시, 트리클로로메톡시 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0131] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 삼중 결합에 의해 질소 원자에 연결된 탄소 원자, 예를 들어 C≡N을 갖는 치환기를 의미한다.
- [0132] 용어 "용매화물"은 용질 및 용매에 의해 형성된 다양한 화학량론의 복합체를 지칭한다. 개시내용의 목적상 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 적합한 용매의 예는 물, MeOH, EtOH, 및 AcOH를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 물이 용매 분자인 경우의 용매화물은 전형적으로 수화물로서 지칭된다. 수화물은 화학량론적 양의 물을 함유하는 조성물, 뿐만 아니라 가변량의 물을 함유하는 조성물을 포함한다.
- [0133] 용어 "이성질체"는 동일한 조성 및 분자량을 갖지만, 물리적 및/또는 화학적 특성이 상이한 화합물을 지칭한다. 구조적인 차이는 구성(기하 이성질체) 또는 편광면을 회전시키는 능력(입체이성질체)에 있을 수 있다. 입체이성질체에 관해서, 화학식(I)의 화합물은 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고, 라세미체, 라세미 혼합물로서, 및 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 발생할 수 있다.
- [0134] 개시내용은 또한 유효량의 개시된 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 대표적인 "제약상 허용되는 염"은, 예를 들어, 수용성 및 수불용성 염, 예컨대 아세테이트, 암소네이트(4,4-디아미

노스틸벤-2,2-디솔포네이트), 벤젤플포네이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비슬페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 칼슘, 에데트산칼슘, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 클라불라리에이트, 디히드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 피우나레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 혼사플루오로포스페이트, 혼실레조르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 마그네슘, 말레이트, 말레에이트, 만텔레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄염, 3-히드록시-2-나프토에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트(1,1-메텐-비스-2-히드록시-3-나프토에이트, 예인보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 페크레이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔솔포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술페이트, 술포살리실레이트, 수라메이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드 및 발레레이트 염을 포함한다.

- [0135] "환자" 또는 "대상체"는 포유동물, 예를 들어, 인간, 마우스, 래트, 기니 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지, 개코원숭이 또는 레서스이다.
- [0136] "유효량"은, 화합물과 관련하여 사용되는 경우, 본원에 기재된 바와 같이 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 양이다.
- [0137] 본 개시내용에 사용된 용어 "담체"는 담체, 부형제 및 희석제를 포함하며, 제약 작용제를 대상체의 신체의 한 기관 또는 부분으로부터 신체의 또 다른 기관 또는 부분으로 운반 또는 수송하는데 수반되는 물질, 조성물 또는 비허클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다.
- [0138] 대상체와 관련하여 용어 "치료하는 것"은 대상체의 장애의 적어도 하나의 증상을 개선시키는 것을 지칭한다. 치료하는 것은 장애를 치유, 개선, 또는 적어도 부분적으로 호전시키는 것을 포함한다.
- [0139] 용어 "장애"는 달리 나타내지 않는 한, 본 개시내용에서 용어 질환, 상태 또는 질병을 의미하기 위해 사용되고, 이와 상호교환가능하게 사용된다.
- [0140] 본 개시내용에 사용된 용어 "투여하다", "투여하는", 또는 "투여"는 개시된 화합물 또는 개시된 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 조성물을 대상체에게 직접 투여하는 것, 또는 대상체의 신체 내에 등가량의 활성 화합물을 형성할 수 있는, 상기 화합물의 전구약물 유도체 또는 유사체 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 지칭한다.
- [0141] 본 개시내용에 사용된 용어 "전구약물"은 대사 수단에 의해 (예를 들어 가수분해에 의해) 생체내에서 개시된 화합물로 전환가능한 화합물을 의미한다.
- [0142] 본원에 사용된 용어 "신경변성 질환"은 알츠하이머병 및 다른 치매, 파킨슨병 및 다른 시뉴클레인병증 예컨대 다계통 위축, 루이 소체 치매 및 PD-관련 장애, 프리온 질환, 피질기저 변성, 전두측두엽 치매, 후피질 위축, 원발성 진행성 실어증, 진행성 핵상 마비, 꾹병, 만성 외상성 뇌병증, 권투선수 치매, 외상성 뇌 손상, 혈관성 치매, 말초 신경병증 및 다발성 경화증 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0143] 화학식 I (및 화학식 (Ia), (Ib), 및 (Ic))
- [0144] 본 개시내용은 USP30의 억제와 연관된 질환 및 장애의 치료에 유용한, USP30을 억제할 수 있는 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체로부터 선택된 화학 물질에 관한 것이다. 개시내용은 추가로 USP30을 억제하는데 유용한 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체로부터 선택된 화학 물질에 관한 것이다.

[0145] 개시된 화학 물질은 화학식 (I)의 화합물:



[0146] 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체로부터 선택되며, 여기서:

[0148] R은 독립적으로 수소, OH, CN, (C_1-C_6) 알킬 기, (C_1-C_6) 알콕시 기, (C_1-C_6) 할로알킬 기, (C_1-C_6) 할로알콕시 기, 할로젠, (C_3-C_6) 시클로알킬 기, 및 (C_3-C_6) 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고;

[0149] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0150] 여기서, n이 2인 경우에, R 기는 조합되어 R_1 과 융합된 고리계를 형성할 수 있고;

[0151] R_1 은 3-6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택되고;

[0152] R_2 는 $C(X)_n$, $S(O)_2$, $N(X)$, 헤테로원자 링커, $N(X)S(O)_2$, $N(X)S(O)_2N(X)$, 카르보닐알킬 기, 및 카르보닐헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 카르보닐알킬 및 카르보닐헤테로알킬 기의 알킬 부분은 임의로 R, R_1 , 또는 R_3 과 고리화될 수 있고;

[0153] X는 독립적으로 수소, 알킬 기, 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 헤�테로알킬 기는 임의로 R, R_1 , 또는 R_3 과, 또는 다중 X 기가 존재하는 경우에 또 다른 X 기와 고리화될 수 있고;

[0154] R_3 은 수소, 할로젠, 알킬 기, 헤테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 헤테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르보닐알킬 기, 카르보닐헤테로알킬 기, 시클릭 기, 헤테로시클릭 기, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 R 기로 치환되고;

[0155] R_4 는 독립적으로 알킬 기, 헤�테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 시클로알콕시 기, 헤테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르복시알킬 기, 헤테로카르복시알킬 기, 시클릭 기, 헤�테로시클릭 기, 아릴 기 및 헤�테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 Y 기로 치환되고;

[0156] Y는 독립적으로 수소, OH, CN, $N(X)_2$, (C_1-C_6) 알킬 기, (C_1-C_6) 헤테로알킬 기, (C_1-C_6) 알콕시 기, (C_1-C_6) 할로알킬 기, (C_1-C_6) 할로알콕시 기, 할로젠, (C_3-C_6) 시클로알킬 기, (C_3-C_6) 헤테로시클로알킬 기, (C_5-C_8) 아릴 기, 및 (C_4-C_8) 헤�테로아릴 기로부터 선택되고;

[0157] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0158] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R은 할로겐으로부터 선택된다.

[0159] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R_1 은 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜тан, 및 시클로헥산으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_1 은 시클로부탄 및 시클로펜탄으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_1 은 헤테로시클릭 기로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_1 은 피롤리딘이다. 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R_1 은 시클릭 기이다. 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R_1 은 헤�테로시클릭 기이다. 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R_1 은 바람직하게는 시클로부탄이다.

[0160] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R_2 는 카르보닐알킬 및 헤�테로카르보닐알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_2 는 아미드, 역 아미드, 및 우레아로부터 선택된다.

- [0161] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₂는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기로부터 선택되고, 여기서기는 임의로 인접한 기와 고리화된다. 일부 실시양태에서, R₂는 아미드, 역 아미드, 및 우레아로부터 선택되며, 여기서 아미드 및 역 아미드는 임의로 인접한 기와 고리화된다.
- [0162] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₂는 카르보닐헤테로알킬 기이며, 여기서 카르보닐헤테로알킬 기의 알킬 부분은 임의로 R, R₁, 또는 R₃과 고리화될 수 있다. 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₂는 아미드 또는 역 아미드 기이다. 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₂는 바람직하게는 아미드이다. 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₂는 역 아미드이다. 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₂는 C(O)N(X) 및 N(X)C(O)로부터 선택된다. 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₂는 바람직하게는 C(O)N(X)이다. 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₂는 N(X)C(O)이다.
- [0163] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₃은 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R₃은 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 폐닐 고리로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R₃은 시클릭 및 헤테로시클릭 고리로부터 선택된다.
- [0164] 일부 실시양태에서, R₃은 티아졸, 인데닐, 피라졸, 폐닐, 벤조티아졸, 및 옥사졸 고리로부터 선택된다.
- [0165] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클릭 및 헤테로시클릭 고리로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R₄는 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된다.
- [0166] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, m은 0이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다.
- [0167] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₁은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클로부탄이고; R은 (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, 및 할로겐으로부터 선택되고; R₂는 아미드 또는 역 아미드로부터 선택되고; R₃은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬 링커, 티아졸, 폐닐, 벤조티아졸, 옥사졸 기로부터 선택되고; R₄는 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된 시클릭 고리, 알킬 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고; Y는 (C₁-C₆) 알킬 기, (C₃-C₆) 시클로알킬 기로부터 선택된다.
- [0168] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₁은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클로부탄이고; R은 (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, 및 할로겐으로부터 선택되고; R₂는 R₁과 함께 스피로시클릭 고리를 형성하는 아미드 및 역 아미드로부터 선택되고; R₃은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 티아졸, 폐닐, 및 옥사졸 기로부터 선택되고; R₄는 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된 시클릭 고리, 알킬 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고; Y는 (C₁-C₆) 알킬 기 및 (C₃-C₆) 시클로알킬 기로부터 선택된다.
- [0169] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₁은 시클로부탄이고, R₂는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기 (예를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R₃은 아릴 및 헤테로아릴 고리 (예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 폐닐 고리) 바람직하게는 헤테로아릴 고리로부터 선택되고, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된다.
- [0170] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₁은 시클로부탄이고, R₂는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기 (예를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R₃은 아릴 및 헤테로아릴 고리 (예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 폐닐 고리) 바람직하게는 헤테로아릴 고리로부터 선택되고, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클릭 및 헤테로시클릭 고리로부터 선택된다.
- [0171] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₁은 시클로부탄이고, R₂는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기 (예를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R₃은 아릴 및 헤테로아릴 고리

(예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 페닐 고리) 바람직하게는 헤테로아릴 고리로부터 선택되고, R₄는 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬 기로부터 선택된다.

[0172] 개시내용의 비제한적인 예시적인 화합물은 다음을 포함한다:

설명에 번호	구조	화학 명칭
화합물 10-1		시스-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-2		트랜스-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-3		(1R,2R)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드
화합물 10-4		(1R,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드

[0173]

설정에 번호	구조	화학 명칭
화합물 10-5		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-6		(1S,3R)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-7		(1R,2S)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 10-8		(1S,2R)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드

[0174]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 10-9		(1S,2S)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 1-1		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 10-10		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 10-11		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로펜탄-1-카르복스아미드

[0175]

설명에 번호	구조	화학 명칭
화합물 11-1		트랜스-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-디아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드
화합물 11-2		시스-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-디아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드
화합물 2-1		3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-디아졸-2-일)아제티딘-1-카르복스아미드
화합물 2-2		(3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-디아졸-2-일)페롤리딘-1-카르복스아미드

[0176]

설정예 번호	구조	화학 명칭
화합물 2-3		(3R)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)파롤리딘-1-카르복스아미드
화합물 3-1		5-페닐-N-[트랜스-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드
화합물 4-1		5-페닐-N-[시스-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드
화합물 12-1		(1R,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드

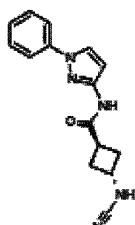
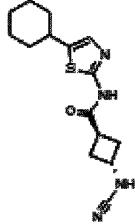
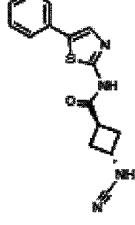
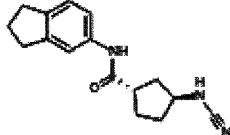
[0177]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 12-2		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 12-3		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 12-4		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 5-1		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드

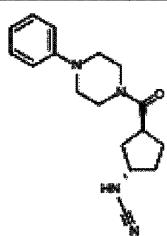
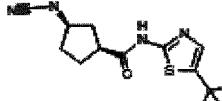
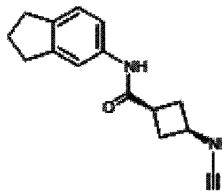
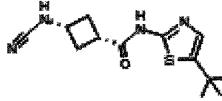
[0178]

설정에 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-2		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-페라졸-3-일)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 5-3		시스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 5-4		시스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 5-5		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-페라졸-4-일)시클로부坦-1-카르복스아미드

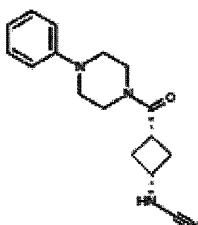
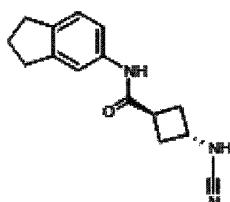
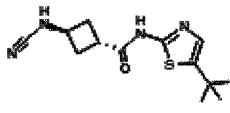
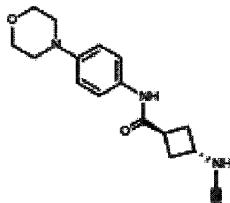
[0179]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-6		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-파라졸-3-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-7		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-8		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 12-5		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드

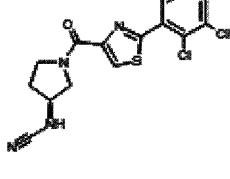
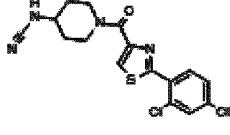
[0180]

설정에 번호	구조	화학 명칭
화합물 12-6		{[(1S,3S)-3-(4-페닐피페라진-1-카르보닐)시클로펜틸]아미노}카르보니트릴
화합물 12-7		(1S,3R)-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 5-9		시스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-10		시스-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드

[0181]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-11		{[시스-3-(4-페닐피페라진-1-카르보닐)시클로부틸]아미노}카르보니트릴
화합물 5-12		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디 히드로-1H-인덴-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-13		트랜스-N-(5-tert-부틸-1,3-디아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-14		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[4-(모르폴린-4-일)페닐]시클로부탄-1-카르복스아미드

[0182]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 12-8		{[(3S)-1-[2-(2,3-디클로로페닐)-1,3-티아졸-4-카르보닐]파롤리딘-3-일]아미노}카르보니트릴
화합물 12-9		({1-[2-(2,4-디클로로페닐)-1,3-티아졸-4-카르보닐]파페리딘-4-일}아미노)카르보니트릴

[0183]

화학식 (I)의 화합물과 관련하여 상기 개시된 특색 중 임의의 것은 또한 본원에 개시된 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (II), 및 (III)의 화합물 중 임의의 것에 적용될 수 있다.

화학식 (Ia)

- [0186] 상기 개시된 화학식 (I)의 실시양태 중 임의의 것에서, 화학식 (I)의 화합물은 상기 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (Ia)의 화합물일 수 있다. 화학식 (Ia)의 화합물은 R₁이 4-원 시클릭 또는 헤테로시클릭 기인 화학식 (I)의 화합물에 상응한다.
- [0187] 상기 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R은 할로겐으로부터 선택된다.
- [0188] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₁은 시클릭 기이다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₁은 헤테로시클릭 기이다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₁은 바람직하게는 시클로부탄이다.
- [0189] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₂는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기로부터 선택된다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₂는 아미드, 역 아미드, 및 우레아로부터 선택된다.
- [0190] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₂는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기로부터 선택되고, 여기서 기는 임의로 인접한 기와 고리화된다. 일부 실시양태에서, R₂는 아미드, 역 아미드, 및 우레아로부터 선택되며, 여기서 아미드 및 역 아미드는 임의로 인접한 기와 고리화된다.
- [0191] 상기 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R₂는 카르보닐헤테로알킬 기이며, 여기서 카르보닐헤테로알킬 기의 알킬 부분은 임의로 R, R₁, 또는 R₃과 고리화될 수 있다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₂는 아미드 또는 역 아미드 기이다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₂는 바람직하게는 아미드이다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₂는 역 아미드이다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₂는 C(O)N(X) 및 N(X)C(O)로부터 선택된다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₂는 바람직하게는 C(O)N(X)이다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₂는 N(X)C(O)이다.
- [0192] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₃은 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₃은 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 폐닐 고리로부터 선택된다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₃은 시클릭 및 헤�테로시클릭 고리로부터 선택된다.
- [0193] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₃은 티아졸, 인데닐, 피라졸, 폐닐, 벤조티아졸, 및 옥사졸 고리로부터 선택된다.
- [0194] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클릭 및 헤�테로시클릭 고리로부터 선택된다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₄는 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬 기로부터 선택된다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 아릴 및 헤�테로아릴 고리로부터 선택된다.
- [0195] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, m은 0이다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, m은 1이다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, m은 2이다.
- [0196] 상기 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₁은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클로부탄이고; R은 (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, 및 할로겐으로부터 선택되고; R₂는 아미드 또는 역 아미드로부터 선택되고; R₃은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬 링커, 티아졸, 폐닐, 벤조티아졸, 옥사졸 기로부터 선택되고; R₄는 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된 시클릭 고리, 알킬 기, 및 헤�테로아릴 기로부터 선택되고; Y는 (C₁-C₆) 알킬 기, (C₃-C₆) 시클로알킬 기로부터 선택된다.
- [0197] 상기 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₁은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클로부탄이고; R은 (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, 및 할로겐으로부터 선택되고; R₂는 R₁과 함께 스파로시클릭 고리를 형성하는 아미드 및 역 아미드로부터 선택되고; R₃은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 티아졸, 폐닐, 및 옥사졸 기로부터 선택되고; R₄는 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된 시클릭 고리, 알킬 기, 및 헤�테로아릴 기로부터 선택되고; Y는 (C₁-C₆) 알킬 기 및 (C₃-C₆) 시클로알킬 기로부터 선택된다.
- [0198] 상기 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₁은 시클로부탄이고, R₂는 카르보닐알킬 및 헤�테로카르보닐알킬 기 (예

를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R₃은 아릴 및 헤테로아릴 고리(예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 폐닐 고리) 바람직하게는 헤�테로아릴 고리로부터 선택되고, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 아릴 및 헤�테로아릴 고리로부터 선택된다.

[0199] 상기 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₁은 시클로부탄이고, R₂는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기(예를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R₃은 아릴 및 헤�테로아릴 고리(예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 폐닐 고리) 바람직하게는 헤�테로아릴 고리로부터 선택되고, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클릭 및 헤테로시클릭 고리로부터 선택된다.

[0200] 상기 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R₁은 시클로부탄이고, R₂는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기(예를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R₃은 아릴 및 헤�테로아릴 고리(예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 폐닐 고리) 바람직하게는 헤�테로아릴 고리로부터 선택되고, R₄는 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬 기로부터 선택된다.

[0201] 화학식 (Ia)의 화합물과 관련하여 상기 개시된 특색 중 임의의 것은 또한 본원에 개시된 화학식 (I), (Ib), (Ic), (II), 및 (III)의 화합물 중 임의의 것에 적용될 수 있다.

화학식 (Ib)

[0203] 상기 개시된 실시양태 중 임의의 것에서, 화학식 (I)의 화합물은 상기 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (Ib)의 화합물일 수 있다. 화학식 (Ib)의 화합물은 R₂가 카르보닐헤테로알킬 기인 화학식 (I)의 화합물에 상응하며, 여기서 카르보닐헤테로알킬 기의 알킬 부분은 임의로 R, R₁, 또는 R₃과 고리화될 수 있다.

[0204] 상기 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R은 할로겐으로부터 선택된다

[0205] 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₁은 4-원 시클릭 또는 헤테로시클릭 기이다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₁은 시클릭 기이다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₁은 헤테로시클릭 기이다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₁은 바람직하게는 시클로부탄이다.

[0206] 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₂는 아미드, 역 아미드, 및 우레아로부터 선택된다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₂는 헤테로카르보닐알킬 기로부터 선택되고, 여기서 기는 임의로 인접한 기와 고리화된다. 일부 실시양태에서, R₂는 아미드, 역 아미드, 및 우레아로부터 선택되며, 여기서 아미드 및 역 아미드는 임의로 인접한 기와 고리화된다.

[0207] 상기 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₂는 카르보닐헤테로알킬 기이며, 여기서 카르보닐헤테로알킬 기의 알킬 부분은 임의로 R, R₁, 또는 R₃과 고리화될 수 있다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₂는 아미드 또는 역 아미드 기이다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₂는 바람직하게는 아미드이다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₂는 역 아미드이다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₂는 C(O)N(X) 및 N(X)C(O)로부터 선택된다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₂는 C(O)N(X)이다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₂는 N(X)C(O)이다.

[0208] 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₃은 아릴 및 헤�테로아릴 고리로부터 선택된다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₃은 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 폐닐 고리로부터 선택된다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₃은 시클릭 및 헤�테로시클릭 고리로부터 선택된다.

[0209] 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₃은 티아졸, 인데닐, 피라졸, 폐닐, 벤조티아졸, 및 옥사졸 고리로부터 선택된다.

[0210] 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클릭 및 헤�테로시클릭 고리로부터 선택된다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R₄는 알킬, 헤�테로알킬, 및 할로알킬 기로부터 선택된다. 화학

식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R_4 는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된다.

[0211] 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, m 은 0이다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, m 은 1이다. 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, m 은 2이다.

[0212] 상기 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R_1 은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클로부탄이고; R은 (C_1-C_6) 알킬 기, (C_1-C_6) 할로알킬 기, (C_1-C_6) 알콕시 기, 및 할로겐으로부터 선택되고; R_2 는 아미드 또는 역 아미드로부터 선택되고; R_3 은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬 링커, 티아졸, 페닐, 벤조티아졸, 옥사졸 기로부터 선택되고; R_4 는 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된 시클릭 고리, 알킬 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고; Y는 (C_1-C_6) 알킬 기, (C_3-C_6) 시클로알킬 기로부터 선택된다.

[0213] 상기 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R_1 은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클로부탄이고; R은 (C_1-C_6) 알킬 기, (C_1-C_6) 할로알킬 기, (C_1-C_6) 알콕시 기, 및 할로겐으로부터 선택되고; R_2 는 R_1 과 함께 스피로시클릭 고리를 형성하는 아미드 및 역 아미드로부터 선택되고; R_3 은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 티아졸, 페닐, 및 옥사졸 기로부터 선택되고; R_4 는 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된 시클릭 고리, 알킬 기, 및 헤�테로아릴 기로부터 선택되고; Y는 (C_1-C_6) 알킬 기 및 (C_3-C_6) 시클로알킬 기로부터 선택된다.

[0214] 상기 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R_1 은 시클로부탄이고, R_2 는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기 (예를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R_3 은 아릴 및 헤테로아릴 고리 (예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 페닐 고리) 바람직하게는 헤테로아릴 고리로부터 선택되고, R_4 는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 아릴 및 헤�테로아릴 고리로부터 선택된다.

[0215] 상기 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R_1 은 시클로부탄이고, R_2 는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기 (예를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R_3 은 아릴 및 헤테로아릴 고리 (예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 페닐 고리) 바람직하게는 헤�테로아릴 고리로부터 선택되고, R_4 는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클릭 및 헤테로시클릭 고리로부터 선택된다.

[0216] 상기 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, R_1 은 시클로부탄이고, R_2 는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기 (예를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R_3 은 아릴 및 헤테로아릴 고리 (예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 페닐 고리) 바람직하게는 헤�테로아릴 고리로부터 선택되고, R_4 는 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬 기로부터 선택된다.

[0217] 화학식 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기 개시된 특색 중 임의의 것은 또한 본원에 개시된 화학식 (I), (Ia), (Ic), (II), 및 (III)의 화합물 중 임의의 것에 적용될 수 있다.

[0218] 화학식 (Ic)

[0219] 상기 개시된 실시양태 중 임의의 것에서, 화학식 (I)의 화합물은 상기 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (Ic)의 화합물일 수 있다. 화학식 (Ic)의 화합물은 R_1 이 4-원 시클릭 또는 헤테로시클릭 기이고; R_2 가 카르보닐헤테로알킬 기인 화학식 (I)의 화합물에 상응하며, 여기서 카르보닐헤테로알킬 기의 알킬 부분은 임의로 R, R_1 , 또는 R_3 과 고리화될 수 있다.

[0220] 상기 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R은 할로겐으로부터 선택된다

[0221] 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R_1 은 시클릭 기이다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R_1 은 헤테로시클릭 기이다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R_1 은 바람직하게는 시클로부탄이다.

[0222] 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R_2 는 아미드, 역 아미드, 및 우레아로부터 선택된다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R_2 는 헤테로카르보닐알킬 기로부터 선택되고, 여기서 기는 임의로 인접한 기와 고리화된다. 일부 실시양태에서, R_2 는 아미드, 역 아미드, 및 우레아로부터 선택되며, 여기서 아미드 및 역 아미드는 임의로 인접

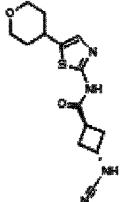
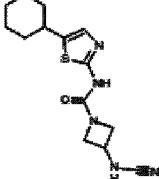
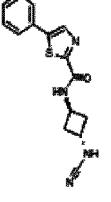
한 기와 고리화된다.

- [0223] 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₂는 아미드 또는 역 아미드 기이다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₂는 바람직하게는 아미드이다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₂는 역 아미드이다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₂는 C(O)N(X) 및 N(X)C(O)로부터 선택된다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₂는 바람직하게는 C(O)N(X)이다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₂는 N(X)C(O)이다.
- [0224] 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₃은 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₃은 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 페닐 고리로부터 선택된다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₃은 시클릭 및 헤테로시클릭 고리로부터 선택된다.
- [0225] 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₃은 티아졸, 인데닐, 피라졸, 페닐, 벤조티아졸, 및 옥사졸 고리로부터 선택된다.
- [0226] 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클릭 및 헤테로시클릭 고리로부터 선택된다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₄는 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬 기로부터 선택된다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된다.
- [0227] 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, m은 0이다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, m은 1이다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, m은 2이다.
- [0228] 상기 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₁은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클로부탄이고; R은 (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, 및 할로겐으로부터 선택되고; R₂는 아미드 또는 역 아미드로부터 선택되고; R₃은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬 링커, 티아졸, 페닐, 벤조티아졸, 옥사졸 기로부터 선택되고; R₄는 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된 시클릭 고리, 알킬 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고; Y는 (C₁-C₆) 알킬 기, (C₃-C₆) 시클로알킬 기로부터 선택된다.
- [0229] 상기 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₁은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클로부탄이고; R은 (C₁-C₆) 알킬 기, (C₁-C₆) 할로알킬 기, (C₁-C₆) 알콕시 기, 및 할로겐으로부터 선택되고; R₂는 R₁과 함께 스피로시클릭 고리를 형성하는 아미드 및 역 아미드로부터 선택되고; R₃은 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 티아졸, 페닐, 및 옥사졸 기로부터 선택되고; R₄는 1 또는 2개의 Y로 임의로 치환된 시클릭 고리, 알킬 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고; Y는 (C₁-C₆) 알킬 기 및 (C₃-C₆) 시클로알킬 기로부터 선택된다.
- [0230] 상기 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₁은 시클로부탄이고, R₂는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기 (예를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R₃은 아릴 및 헤테로아릴 고리 (예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 페닐 고리) 바람직하게는 헤테로아릴 고리로부터 선택되고, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된다.
- [0231] 상기 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₁은 시클로부탄이고, R₂는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기 (예를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R₃은 아릴 및 헤테로아릴 고리 (예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 페닐 고리) 바람직하게는 헤테로아릴 고리로부터 선택되고, R₄는 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클릭 및 헤테로시클릭 고리로부터 선택된다.
- [0232] 상기 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R₁은 시클로부탄이고, R₂는 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기 (예를 들어 아미드, 역 아미드, 및 우레아, 바람직하게는 아미드)로부터 선택되고, R₃은 아릴 및 헤테로아릴 고리 (예를 들어 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 페닐 고리) 바람직하게는 헤테로아릴 고리로부터 선택되고, R₄는 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬 기로부터 선택된다.
- [0233] 화학식 (Ic)의 화합물과 관련하여 상기 개시된 특색 중 임의의 것은 또한 본원에 개시된 화학식 (I), (Ia),

(Ib), (II), 및 (III)의 화합물 중 임의의 것에 적용될 수 있다.

[0234]

개시내용의 비제한적인 예시적인 화합물은:

설사예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-1		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 2-1		3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아제티딘-1-카르복스아미드
화합물 3-1		5-페닐-N-[(트랜스)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드
화합물 4-1		5-페닐-N-[(시스)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드

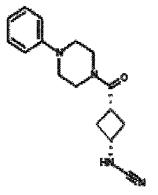
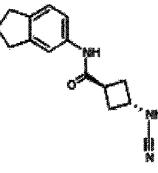
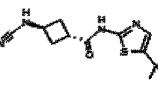
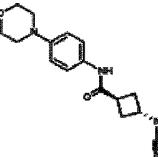
[0235]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-1		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-2		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-3		시스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-4		시스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-5		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)시클로부탄-1-카르복스아미드

[0236]

설정에 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-6		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-7		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-8		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-9		시스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-10		시스-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드

[0237]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-11		{[시스-3-(4-페닐피페라진-1-카르보닐)시클로부틸]아미노}카르보니트릴
화합물 5-12		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인렌-5-일)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 5-13		트랜스-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부坦-1-카르복스아미드
화합물 5-14		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[4-(모르폴린-4-일)페닐]시클로부坦-1-카르복스아미드

[0238]

및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체를 포함한다.

[0240]

개시내용의 비제한적인 예시적인 화합물은 또한:

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-2		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-3		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-4		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-N-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-5		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-6		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(3-시클로헥실-1-메틸-1H-피라졸-5-일)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-7		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-4-메틸-1,3-티아졸-5-일)시클로부tan-1-카르복스아미드

[0241]

실시 예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-8		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[2-[2-(프로판-2-일옥시)페닐]-1,3-디아졸-5-일]시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-9		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[2-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1,3-디아졸-5-일]시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-10		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-11		(1r,3s)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-1-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-12		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[2-[(1S)-2,2-디메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-5-일]시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-13		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[2-[(1R)-2,2-디메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-5-일]시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-14		(1r,3r)-N-(4-클로로-2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드

[0242]

실시 예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-15		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-디아졸-5-일)-2,2-디메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-16		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-4-(메톡시메틸)-1,3-디아졸-2-일]시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-17		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-4-플루오로-1,3-디아졸-5-일)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-18		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-디아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-19		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-디아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-20		(1r,3r)-N-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-21		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2R)-2-메틸시클로헥실]-1,3-디아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드

[0243]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-22		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2S)-2-메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-23		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2S)-2-메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-24		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2R)-2-메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-25		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-4-시클로프로필-1,3-티아졸-2-일)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-26		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-27		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[4-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-28		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(2S)-옥산-2-일]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드

[0244]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-29		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-4-메틸-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-30		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1-메틸-1H-파라졸-3-일)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-31		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-32		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2R)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-33		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2S)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-34		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2S)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-35		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2R)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드

[0245]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-36		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로프로필-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-37		(1r,3r)-N-{5-[2R]-비} 시클로[2.2.2]옥탄-2-일]-1,3-티아졸-2-일}-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-38		(1r,3r)-N-{5-[2S]-비} 시클로[2.2.2]옥탄-2-일]-1,3-티아졸-2-일}-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-39		(1r,3r)-N-(5-클로로-1-시클로헥실-1H-페라졸-3-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-40		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-(3-시아노페닐)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-41		(1r,3r)-N-[3-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-42		(1r,3s)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-1-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드

[0246]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-43		(1r,3r)-N-[5-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-3-일]-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-44		(1r,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-45		(1r,3r)-N-[3-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-46		(1r,3s)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-1-에틸시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-47		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-48		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-49		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드

[0247]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-50		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-51		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(시아노페닐)-1,2-옥사졸-5-일]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-52		(1r,3r)-N-[5-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-3-일]-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-53		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-옥사졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-54		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-(플루오로-1-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-55		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-(플루오로-1-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-56		(1s,3s)-3-(시아노아미노)-1-(플루오로-1-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]시클로부탄-1-카르복스아미드

[0248]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-57		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-[3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-5-일]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-58		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-메틸시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-59		(1s,3s)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-60		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-61		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(2-플루오로페닐)-5-메틸페닐]시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-62		(1r,3r)-N-(3-클로로-5-시클로헥실페닐)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 1-63		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[4-플루오로-3-(피페리딘-1-일)페닐]시클로부tan-1-카르복스아미드

[0249]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-64		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-65		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-66		(1s,3s)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-67		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{[(1R,2R,5R)-6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵тан-2-일]메틸}시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-68		(1r,3r)-N-[4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-69		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(3-페닐페닐)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-70		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{[4-(프로판-2-일)페닐]메틸}시클로부탄-1-카르복스아미드

[0250]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 1-71		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[(1s,4s)-4-tert-부틸시클로헥실]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 1-72		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{{(1R,2R,5R)-6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵탄-2-일]메틸}시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 1-73		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]시클로부тан-1-카르복스아미드
화합물 3-2		{[1-(2-페닐-1,3-티아졸-5-카르보닐)-1-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노}카르보니트릴
화합물 3-3		3-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페닐]-N-[(1s,3s)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,2-옥사졸-5-카르복스아미드
화합물 3-4		{[(2r,4s)-5-{3-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페닐]-1,2-옥사졸-5-카르보닐}-5-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노}카르보니트릴
화합물 3-5		{[(4r,6s)-1-{3-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페닐]-1,2-옥사졸-5-카르보닐}-1-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노}카르보니트릴

[0251]

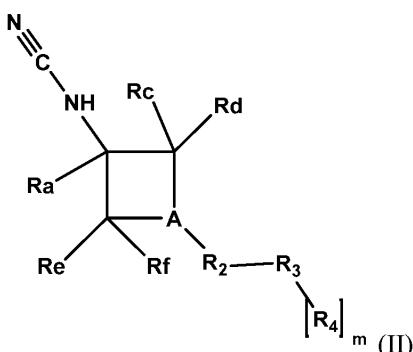
실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 3-6		3-(3-シアノフェ닐)-N-메틸-N-[1r,3r]-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,2-옥사졸-5-카르복스아미드
화합물 6-1		{[1r,3r]-3-[4S]-4-[5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일]아미노]-2-옥소페롤리딘-1-일]시클로부틸]아미노}카르보니트릴
화합물 7-1		{[2r,4s]-6-(5-터트-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노}카르보니트릴
화합물 7-2		{[2s,4r]-6-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노}카르보니트릴
화합물 7-3		{[2r,4s]-6-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노}카르보니트릴
화합물 8-1		(1r,3r)-N-(5-터트-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 9-1		(1s,3s)-N-(5-터트-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 9-2		(1r,3r)-N-(5-터트-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드

[0252]

및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체를 포함한다.

[0253] 화학식 II

[0254] 개시내용은 또한 화학식 II의 화합물을 제공하며:



[0255]

- [0257] 여기서 A, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R, R₂, R₃, R₄, R₅, X, Y, 및 m은 상기 본원에 기재된 바와 같다.
- [0258] 개시내용은 바람직하게는 A가 CR_b인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다.
- [0259] 개시내용은 R_a가 수소인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다.
- [0260] 개시내용은 R_b가 수소, 할로겐, 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬 기, 및 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시 기로부터 선택된 것인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다.
- [0261] 개시내용은 R_a 및 R_b 둘 다가 각각 수소인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다.
- [0262] 개시내용은 각각의 R_c, R_d, R_e, 및 R_f가 독립적으로 수소 및 임의로 1개 이상의 R₅로 치환된 (C₁-C₆) 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 화학식 (II)의 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물에서 각각의 R_c, R_d, R_e, 및 R_f는 수소이다.
- [0263] 개시내용은 R₂가 아미드 및 역 아미드로부터 선택된 것인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 개시내용은 R₂가 아미드인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 개시내용은 R₂가 역 아미드인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 개시내용은 R₂가 C(O)N(X) 및 N(X)C(O)로부터 선택된 것인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 개시내용은 R₂가 바람직하게는 C(O)N(X)인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 개시내용은 R₂가 N(X)C(O)인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다.
- [0264] 화학식 (II)의 바람직한 실시양태에서, A는 CR_b이고, R₂는 아미드 및 역 아미드로부터 선택된다. 한 실시양태에서 A는 CR_b이고, R₂는 역 아미드이다. 보다 바람직하게는, A는 CR_b이고, R₂는 아미드이다.
- [0265] 화학식 (II)의 바람직한 실시양태에서, A는 CR_b이고, R₂는 C(O)N(X) 및 N(X)C(O)로부터 선택된다. 한 실시양태에서 A는 CR_b이고, R₂는 N(X)C(O)이다. 보다 바람직하게는, A는 CR_b이고, R₂는 C(O)N(X)이다.
- [0266] 개시내용은 X가 수소 및 알킬 기로부터 선택된 것인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 화학식 (II)의 일부 실시양태에서 X는 H이다.
- [0267] 개시내용은 X가 알킬 기 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 알킬 및 헤�테로알킬 기가 R_b 또는 R₃과 고리화된 것인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다.
- [0268] 개시내용은 R₃이 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 아릴 (1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 아릴 기 포함) 및 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 헤테로아릴 (1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 헤�테로아릴 기 포함)로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 화학식 (II)의 일부 실시양태에서, R₃은 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 헤�테로아릴 기 (1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 헤�테로아릴 기 포함)이다. 화학식 (II)의 일부 실시양태에서, R₃은 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 1개의 방향족 고리를 갖는 헤테로아릴 기이다. 화학식 (II)의 일부 실시양태에서, R₃은 1개 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 1개의 방향족 고리를 갖는 헤�테로아릴 기이고, 여기서 방향족 고리는 2개의 헤테로원자, 바람직하게는 1개의 질소 및 1개의 황원자를 특색으로 한다. 화학식 (II)의 일부 실시양태에서, R₃은 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 1개의 방향족 고리를 갖는 헤�테로아릴 기이고, 여기서 방향족 고리는 1개의 질소 및 1개의 황원자를 특색으로 하는 5원고리, 바람직하게는 티아졸 고리이다. 화학식 (II)의 일부 실시양태에서, R₃은 티아졸, 인데닐, 피라졸, 페닐, 벤조티아졸, 및 옥사졸 고리로부터 선택된다.
- [0269] 개시내용은 R₄가 시클릭 기, 예를 들어 1 또는 2개의 Y 기로 임의로 치환된 시클로알킬 기인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 개시내용은 R₄가 1 또는 2개의 Y 기로 임의로 치환된 아릴 기인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 개시내용은 R₄가 시클로헥실 기인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 개시내용은 R₄가 페닐 기인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다.

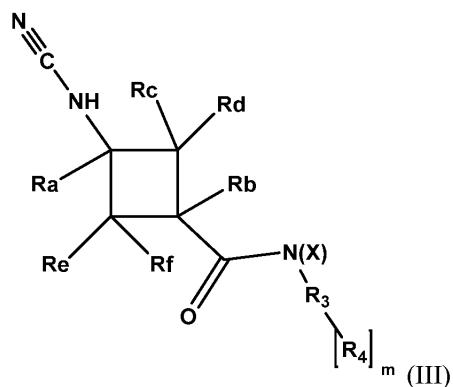
[0270] 개시내용은 A가 CR_b이고, R_b가 수소 및 (C₁-C₆)알킬 기로부터 선택되고, 각각의 R_a, R_c, R_d, R_e, 및 R_f가 수소이고, R₂가 C(O)N(X)이고, X가 수소 및 알킬 기로부터 선택되고, R₃이 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 1개의 방향족 고리를 갖는 헤테로아릴 기이고, 여기서 방향족 고리는 1개의 질소 및 1개의 황 원자를 특색으로 하고; R₄가 1 또는 2개의 Y기로 임의로 치환된 시클릭 기 또는 아릴 기인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다.

[0271] 개시내용은 A가 CR_b이고, R_b가 수소 및 (C₁-C₆)알킬 기로부터 선택되고, 각각의 R_a, R_c, R_d, R_e, 및 R_f가 수소이고, R₂가 C(O)N(X)이고, X가 수소 및 알킬 기로부터 선택되고, R₃이 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 티아졸 고리이고; R₄가 1 또는 2개의 Y기로 임의로 치환된 6-원 시클릭 기 또는 아릴 기인 화학식 (II)의 화합물을 제공한다.

[0272] 화학식 (II)의 화합물과 관련하여 상기 개시된 특색 중 임의의 것은 또한 본원에 개시된 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), 및 (III)의 화합물 중 임의의 것에 적용될 수 있다.

[0273] 화학식 III

[0274] 개시내용은 또한 화학식 (III)의 화합물을 제공하며:



[0275]

[0276] 여기서 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R, R₃, R₄, R₅, X, Y, 및 m은 상기 본원에 기재된 바와 같다.

[0277] 개시내용은 R_a가 수소인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다.

[0278] 개시내용은 R_b가 수소, 할로젠, 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬 기, 및 1개 이상의 R₅로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시 기로부터 선택된 것인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다.

[0279] 개시내용은 R_a 및 R_b 둘 다가 각각 수소인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다.

[0280] 개시내용은 각각의 R_c, R_d, R_e, 및 R_f가 독립적으로 수소 및 임의로 1개 이상의 R₅로 치환된 (C₁-C₆) 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다. 개시내용의 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물에서 각각의 R_c, R_d, R_e, 및 R_f는 수소이다.

[0281] 개시내용은 X가 수소 및 알킬 기로부터 선택된 것인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다. 화학식 (III)의 화합물의 일부 실시양태에서 X는 H이다.

[0282] 개시내용은 X가 알킬 기 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 알킬 및 헤테로알킬 기가 R_b 또는 R₃과 고리화된 것인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다.

[0283] 개시내용은 R₃이 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 아릴 (1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 아릴 기 포함) 및 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 헤테로아릴 (1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기 포함)로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다. 개시내용의 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물에서 R₃은 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 헤테로아릴 기 (1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기 포함)이다. 일부 실시양태에서, R₃은 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 1개의 방향족 고리를

갖는 혜테로아릴 기이다. 일부 실시양태에서, R₃은 1개 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 1개의 방향족 고리를 갖는 혜테로아릴 기이고, 여기서 방향족 고리는 2개의 혜테로원자, 바람직하게는 1개의 질소 및 1개의 황 원자를 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, R₃은 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 1개의 방향족 고리를 갖는 혜테로아릴 기이고, 여기서 방향족 고리는 1개의 질소 및 1개의 황 원자를 특색으로 하는 5원 고리, 바람직하게는 티아졸 고리이다. 화학식 (III)의 일부 실시양태에서, R₃은 티아졸, 인데닐, 피라졸, 페닐, 벤조티아졸, 및 옥사졸 고리로부터 선택된다.

- [0284] 개시내용은 R₄가 시클릭 기, 예를 들어 1 또는 2개의 Y 기로 임의로 치환된 시클로알킬 기인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다. 개시내용은 R₄가 1 또는 2개의 Y 기로 임의로 치환된 아릴 기인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다. 개시내용은 R₄가 시클로헥실 기 또는 페닐 기인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다. 개시내용은 R₄가 시클로헥실 기인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다.
- [0285] 개시내용은 R_b가 수소 및 (C₁-C₆)알킬 기로부터 선택되고, 각각의 R_a, R_c, R_d, R_e, 및 R_f가 수소이고, X가 수소 및 알킬 기로부터 선택되고, R₃이 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 1개의 방향족 고리를 갖는 혜테로아릴 기이고, 여기서 방향족 고리는 1개의 질소 및 1개의 황 원자를 특색으로 하고; R₄가 1 또는 2개의 Y기로 임의로 치환된 시클릭 기 또는 아릴 기인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다.
- [0286] 개시내용은 R_b가 수소 및 (C₁-C₆)알킬 기로부터 선택되고, 각각의 R_a, R_c, R_d, R_e, 및 R_f가 수소이고, X가 수소 및 알킬 기로부터 선택되고, R₃이 1 또는 2개의 R 기로 임의로 치환된 티아졸 고리이고; R₄가 1 또는 2개의 Y기로 임의로 치환된 6-원 시클릭 기 또는 아릴 기인 화학식 (III)의 화합물을 제공한다.
- [0287] 화학식 (III)의 화합물과 관련하여 상기 개시된 특색 중 임의의 것은 또한 본원에 개시된 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), 및 (II)의 화합물 중 임의의 것에 적용될 수 있다.
- [0288] 본 개시내용에서, 화학식 (I)의 화합물에 관한 언급은 또한 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (II), 및 (III)의 화합물 중 임의의 것에 적용될 수 있다.
- [0289] 개시내용의 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 거울상이성질체이다. 일부 실시양태에서 화합물은 (S)-거울상이성질체이다. 다른 실시양태에서 화합물은 (R)-거울상이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (+) 또는 (-) 거울상이성질체일 수 있다.
- [0290] 모든 이성질체 형태는 그의 혼합물을 포함하여 본 개시내용 내에 포함된다는 것을 이해하여야 한다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우에, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환된 시클로알킬을 함유하는 경우에, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스 배위를 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태도 또한 포함되는 것으로 의도된다.
- [0291] 개시내용의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체 및 전구약물은 그의 호변이성질체 형태로 (예를 들어, 아미드 또는 이미노 에테르로서) 존재할 수 있다. 모든 이러한 호변이성질체 형태는 본 개시내용의 일부로서 본원에서 고려된다.
- [0292] 개시내용의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 개시내용의 화합물의 모든 입체이성질체 형태 뿐만 아니라 라세미 혼합물을 비롯한 그의 혼합물은 본 개시내용의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 개시내용은 모든 기하 및 위치 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 개시내용의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우에, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다, 뿐만 아니라 혼합물이 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본원에 개시된 각각의 화합물은 화합물의 일반 구조에 따른 모든 거울상이성질체를 포함한다. 화합물은 라세미 또는 거울상이성질체적으로 순수한 형태 또는 입체화학의 면에서 임의의 다른 형태로 존재할 수 있다. 검정 결과는 라세미 형태, 거울상이성질체적으로 순수한 형태, 또는 입체화학의 면에서의 임의의 다른 형태에 대해 수집된 데이터를 반영할 수 있다.
- [0293] 부분입체이성질체 혼합물은 그의 물리적 화학적 차이에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 그의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔의 산 클로라이드)과의 반응에 의해 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해) 시

킴으로써 분리할 수 있다. 또한, 개시내용의 화합물 중 일부는 회전장애이성질체 (예를 들어, 치환된 비아릴) 일 수 있고, 본 개시내용의 일부로 간주된다. 거울상이성질체는 또한 키랄 HPLC 칼럼의 사용에 의해 분리될 수 있다.

[0294] 개시내용의 화합물이 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 모든 이러한 형태가 개시내용의 범주 내에 포함되는 것이 또한 가능하다. 또한, 예를 들어 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태가 개시내용에 포함된다.

[0295] 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 (예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등) (화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물 뿐만 아니라 전구약물의 염, 용매화물 및 에스테르의 입체이성질체 포함), 예컨대 거울상이성질체 형태 (이는 심지어 비대칭 탄소의 부재 하에도 존재할 수 있음), 회전이성질체 형태, 회전장애이성질체 및 부분입체이성질체 형태를 비롯한, 다양한 치환기 상의 비대칭 탄소로 인해 존재할 수 있는 입체이성질체가 본 개시내용의 범주 내로 고려되며, 마찬가지로 위치 이성질체 (예컨대 예를 들어, 4-페리딜 및 3-페리딜)가 고려된다. (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우에, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다 뿐만 아니라 혼합물이 개시내용의 범주 내에 포함됨. 또한, 예를 들어 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태가 개시내용에 포함됨). 개시내용의 화합물의 개별 입체이성질체는, 예를 들어 다른 이성질체가 실질적으로 존재하지 않을 수 있거나, 또는 예를 들어 라세미체로서 혼합되거나 모든 다른 입체이성질체 또는 다른 선택된 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 개시내용의 키랄 중심은 IUPAC 1974 권고에 의해 정의된 바와 같은 S 또는 R 배위를 가질 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "전구약물" 등의 사용은 본원에 개시된 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 위치 이성질체, 라세미체 또는 전구약물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물에 동등하게 적용되는 것으로 의도된다.

[0296] 본원에 개시된 화합물은, 또한 본 개시내용의 범주 내인 염을 형성할 수 있다.

[0297] 본 개시내용은 USP30의 억제제일 수 있는 화합물에 관한 것이다.

[0298] 개시내용은 1 μM 이하의 USP30 IC₅₀ (μM)을 갖는 화합물을 제공한다. 1 μM 이하의 USP30 IC₅₀ (μM)을 갖는 개시내용의 화합물의 비제한적 예는, 활성이 "+++" 또는 "++++"로 보고된 하기 표 A1 내지 A3에 예시된 것을 포함한다.

[0299] 개시내용은 0.5 μM 미만의 USP30 IC₅₀ (μM)을 갖는 화합물을 제공한다.

[0300] 개시내용은 또한 0.1 μM 미만의 USP30 IC₅₀ (μM)을 갖는 화합물을 제공한다. 1 μM 이하의 USP30 IC₅₀ (μM)을 갖는 개시내용의 화합물의 비제한적 예는, 활성이 "++++"로 보고된 하기 표 A1 내지 A3에 예시된 것을 포함한다.

[0301] 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체로부터 선택된 화학 물질, 및 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체로부터 선택된 적어도 1종의 화학 물질을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0302] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 신경변성 질환은 알츠하이머병 및 다른 치매, 파킨슨병 및 다른 시뉴클레인병증 예컨대 다계통 위축, 루이 소체 치매 및 PD-관련 장애, 프리온 질환, 괴질기저 변성, 전두측두엽 치매, 후피질 위축, 원발성 진행성 실어증, 진행성 핵상 마비, 꽉병, 만성 외상성 뇌병증, 권투선수 치매, 외상성 뇌 손상, 혈관성 치매, 말초 신경병증 및 다발성 경화증으로부터 선택된다.

[0303] 개시내용의 또 다른 측면은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체로부터 선택된 화학 물질 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 제약상 허용되는 담체는 추가로 부형제, 희석제 또는 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0304] 개시내용의 개시된 화합물은 대상체에서 장애를 치료 또는 예방하고/거나 그의 발생을 예방하기 위해 유효량으로 투여될 수 있다.

[0305] 개시된 화합물의 투여는 치료제에 대한 임의의 투여 방식을 통해 완수될 수 있다. 이들 방식은 전신 또는 국부 투여, 예컨대 경구, 비강, 비경구, 경피, 피하, 질, 협축, 직장 또는 국소 투여 방식을 포함한다.

[0306] 의도된 투여 방식에 따라, 개시된 조성물은 고체, 반-고체 또는 액체 투여 형태, 예컨대 예를 들어 주사제, 정제, 좌제, 환제, 시한-방출 캡슐, 엘리시르, 텅크제, 애밀전, 시럽, 분말, 액체, 혼탁액 등으로, 때때로 단위

투여량으로 존재할 수 있고, 통상적인 제약 실시와 일치할 수 있다. 마찬가지로, 이들은 또한, 정맥내 (볼루스 및 주입 둘 다), 복강내, 피하 또는 근육내 형태, 및 제약 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 모든 사용 형태로 투여될 수 있다.

[0307] 본 개시내용은 또한 본원에 개시된 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 제약상 허용되는 담체는 추가로 부형제, 희석제, 첨가제 또는 계면활성제를 포함할 수 있다. 개시내용의 화합물 또는 제약 조성물은 치료제에 대한 임의의 투여 방식을 통해 투여될 수 있다. 이들 방식은 전신 또는 국부 투여, 예컨대 경구 투여를 포함한다. 의도된 투여 방식에 따라, 개시된 화합물 또는 조성물은 고체 투여 형태, 예컨대 예를 들어, 정제 또는 환제 등으로, 때때로 단위 투여량으로 존재할 수 있고, 통상적인 제약 실시와 일치할 수 있다. 마찬가지로, 이들은 또한 제약 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 사용 형태로 투여될 수 있다.

[0308] 개시내용의 개시된 화합물은 대상체에서 장애를 치료 또는 예방하고/거나 그의 발생을 예방하기 위해 유효량으로 투여될 수 있다.

[0309] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 적어도 1종의 제약상 허용되는 화합물, 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 첨가제 또는 부형제를 혼합하여 본 개시내용의 제약 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 개시내용의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조될 수 있고, 본 제약 조성물은 중량 또는 부피 기준으로 약 0.1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 90%, 또는 약 1% 내지 약 20%의 개시된 화합물을 함유할 수 있다. 본 개시내용의 투여 형태가 본 개시내용의 1종 이상의 화합물의 혼합물을 함유할 수 있고, 제약 부형제로서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 추가의 물질을 포함할 수 있다. 안정화 첨가제는 전달 작용제 용액 내로 혼입될 수 있다. 일부 약물에 있어서, 이러한 첨가제의 존재는 용액 중 작용제의 안정성 및 분산성을 촉진한다. 안정화 첨가제는 약 0.1 및 5% (W/V) 범위의, 바람직하게는 약 0.5% (W/V)의 농도로 사용될 수 있다. 안정화 첨가제의 적합한 비제한적 예는 아카시아 검, 젤라틴, 메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 카르복실산 및 그의 염, 및 폴리리신을 포함한다. 한 실시양태에서, 안정화 첨가제는 아카시아 검, 젤라틴 및 메틸 셀룰로스이다.

[0310] 본원에 제공된 개시내용의 화합물은 바람직하게는 치료 유효량 (예를 들어, 적합한 바람직한 치료 지수를 갖는 양)으로 투여된다. 개시내용의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여량 및 투여 빈도는 환자의 연령, 상태 및 크기 뿐만 아니라 치료될 증상 의학적 상태의 중증도와 같은 인자를 고려하여 담당 임상의의 판단에 따라 조절될 것이다. 개시된 화합물을 이용하는 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 또는 간 기능; 및 사용된 특정한 개시된 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자인 의사 또는 수의사는 상태의 진행을 예방, 대응 또는 저지하는데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

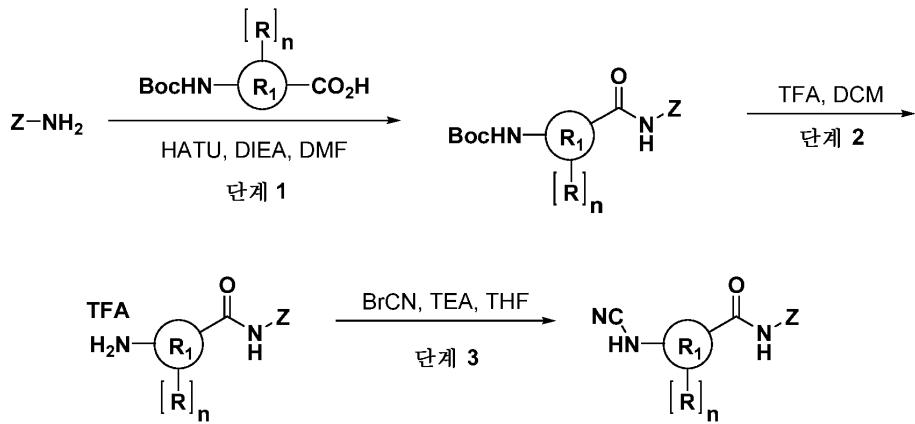
[0311] 사용되는 실제 투여량은 환자의 요건 및 치료될 상태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 특정한 상황을 위한 적절한 투여 요법의 결정은 관련 기술분야의 기술 내에 있다. 편의상, 총 1일 투여량은 필요 시에 분할되어 하루 동안 여러 부분으로 투여될 수 있다.

[0312] 예시적인 제약 조성물은 개시내용의 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 예컨대 a) 희석제, 예를 들어, 정제수, 트리글리세리드 오일, 예컨대 수소화 또는 부분 수소화 식물성 오일, 또는 그의 혼합물, 옥수수 오일, 올리브 오일, 해바라기 오일, 홍화 오일, 어유, 예컨대 EPA 또는 DHA, 또는 그의 에스테르 또는 트리글리세리드 또는 그의 혼합물, 오메가-3 지방산 또는 그의 유도체, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스, 나트륨, 사카린, 글루코스 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염, 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 및/또는 폴리에틸렌 글리콜; 정제의 경우에 또한; c) 결합제, 예를 들어, 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 탄산마그네슘, 천연 당 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 왁스 및/또는 폴리비닐파리돈, 원하는 경우에; d) 봉해제, 예를 들어, 전분, 한천, 메틸 셀룰로스, 벤토나이트, 크산탄 검, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 또는 발포성 혼합물; e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제; f) 유화제 또는 분산제, 예컨대 트윈 80, 라브라솔, HPMC, DOSS, 카프로일 909, 라브라파, 라브라필, 폐세올, 트랜스큐톨, 카프릴 MCM, 카프릴 PG-12, 카프텍스 355, 젤루시르, 비타민 E TGPS 또는 다른 허용되는 유화제; 및/또는 g) 화합물의 흡수를 증진시키는 작용제 예컨대 시클로덱스트린, 히드록시프로필-시클로덱스트린, PEG400, PEG200을 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐이다.

- [0313] 개시내용의 또 다른 측면은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체로부터 선택된 화학 물질 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 제약상 허용되는 담체는 추가로 부형제, 희석제 또는 계면활성제를 포함할 수 있다.
- [0314] 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조될 수 있고, 본 발명의 제약 조성물은 중량 또는 부피 기준으로 약 0.1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 90%, 또는 약 1% 내지 약 20%의 개시된 화합물을 함유 할 수 있다.
- [0315] 개시된 화합물을 이용하는 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 또는 간 기능; 및 사용된 특정한 개시된 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자인 의사 또는 수의사는 상태의 진행을 예방, 대응 또는 저지하는데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.
- [0316] 개시된 화합물의 유효 투여량은, 지정된 효과를 위해 사용되는 경우, 상태를 치료하기 위해 필요에 따라 개시된 화합물의 약 0.5 mg 내지 약 5000 mg의 범위이다. 생체내 또는 시험관내 사용을 위한 조성물은 개시된 화학 물질을 약 0.5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, 또는 5000 mg으로, 또는 용량 목록에서 하나의 양 내지 또 다른 양의 범위로 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 조성물은 스코어링될 수 있는 정제의 형태이다.
- [0317] 화합물을 합성하는 방법
- [0318] 본 개시내용의 화합물은 표준 화학을 비롯한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 합성 경로는 하기 주어진 반응식에 도시된다.
- [0319] 본원에 개시된 화합물은 하기 합성 반응식에 의한 부분에 기술된 바와 같이 유기 합성의 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 기재된 반응식에서, 일반적 원리 또는 화학에 따라 필요한 경우, 감수성 또는 반응성 기에 대해 보호기가 사용된다는 것이 널리 이해된다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법에 따라 조작된다 (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). 이들 기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백한 방법을 사용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 선택 과정, 뿐만 아니라 반응 조건 및 그의 실행 순서는 화학식 (I)의 화합물의 제조에 부합할 것이다.
- [0320] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 입체중심이 화학식 (I)의 화합물에 존재하는지 인식할 것이다. 따라서, 본 개시내용은 (합성에서 명시되지 않는 한) 가능한 입체이성질체 둘 다를 포함하고, 라세미 화합물 뿐만 아니라 개별 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체도 포함한다. 화합물이 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 요구되는 경우에, 이는 입체특이적 합성에 의해 또는 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분해에 의해 수득될 수 있다. 최종 생성물, 중간체, 또는 출발 물질의 분해는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 문헌 ["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)]을 참조한다.
- [0321] 본원에 기재된 화합물은 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있거나, 또는 공지된 유기, 무기 및/또는 효소적 과정을 이용하여 합성될 수 있다.
- [0322] 화합물의 제조
- [0323] 본 개시내용의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는 수많은 방법으로 제조될 수 있다. 예로서, 본 개시내용의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법 또는 그의 변경과 함께, 하기 기재된 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적 절차는 반응식 1 및 2에 기재되어 있다.

[0324]

반응식 1



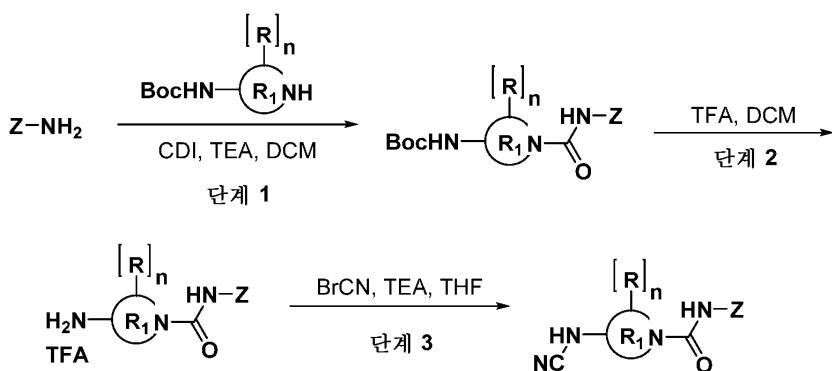
[0325]

[0326]

일반적 절차: Boc-보호된 아미노산을 적합한 용매 (즉, DMF) 중에서 표준 커플링 시약 (즉, HATU) 및 염기 (즉, DIEA)를 사용하여 아민과 커플링시킬 수 있다 (즉, Z-NH₂). 이어서 Boc 기를 적합한 용매 (즉, DCM) 중에서 TFA 또는 HCl을 이용하여 제거하여 상용하는 조 아민 염을 수득할 수 있다. 최종적으로, 조 아민 염을 소정의 온도 범위 (즉, -20°C 내지 25°C)에서 과량의 염기 (즉, TEA 또는 NaHCO₃)를 함유하는 적절한 용매 (즉, THF) 중에서 브로민화시아노겐과 반응시켜, 정제 후에 최종 생성물을 수득할 수 있다.

[0327]

반응식 2



[0328]

[0329]

일반적 절차: 모노-Boc-보호된 디아민을 적합한 용매 (즉, DCM) 중에서 염기 (즉, DIEA)의 존재 하에 CDI 및 다른 아민 (즉, Z-NH₂)으로 처리하여 상응하는 우레아 중간체를 수득할 수 있다. 이어서 Boc 기를 적합한 용매 (즉, DCM) 중에서 TFA 또는 HCl을 이용하여 제거하여 상응하는 조 아민 염을 수득할 수 있다. 최종적으로, 조 아민 염을 소정의 온도 범위 (즉, -20°C 내지 25°C)에서 과량의 염기 (즉, TEA 또는 NaHCO₃)를 함유하는 적절한 용매 (즉, THF) 중에서 브로밀화시아노제과 반응시켜, 정제 후에 최종 생성물을 수득할 수 있다.

[0330]

실시예

[0331]

개시내용은 하기 실시예 및 합성 반응식에 의해 추가로 예시되며, 이는 본 개시내용을 범주 또는 취지면에서 본 원에 기재된 구체적 절차로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 실시예는 특정 실시양태를 예시하기 위해 제공되며 이로써 개시내용의 범주를 제한하려는 의도는 없음을 이해해야 한다. 추가로, 본 개시내용의 취지 및 /또는 첨부된 청구범위의 범주로부터 벗어나지 않으면서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제안될 수 있는 다양한 다른 실시양태, 변형 및 그의 등가물을 이용할 수 있음을 이해해야 한다.

[0332]

분석 방법, 물질, 및 기기

[0333]

달리 나타내지 않는 한, 시약 및 용매는 상업적 공급업체로부터 제공받은 대로 사용하였다. 달리 나타내지 않는 한, 반응은 질소의 불활성 분위기 하에서 수행하였다. 양성자 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 각각 브루커 (Bruker) 또는 베리안(Varian) 분광계에서 300 또는 400 MHz에서 수득하였다. 스펙트럼은 ppm (δ)으로 제공되고, 커플링 상수 J 는 헤르츠로 보고된다. 테트라메틸실란 (TMS)을 내부 표준으로서 사용하였다. 질량 스펙트-

럼은 워터스 ZQ 단일 사중극자 질량 분광계 (이온 트랩 전기분무 이온화 (ESI))를 사용하여 수집하였다. 순도 및 저해상도 질량 스펙트럼 데이터는 액퀴티(Acquity) 포토 다이오드 어레이 검출기, 액퀴티 증발성 광 산란 검출기 (ELSD) 및 워터스(Waters) ZQ 질량 분광계가 구비된 워터스 액퀴티 i-클래스 초고성능 액체 크로마토그래피 (UPLC) 시스템을 사용하여 측정하였다. 데이터는 워터스 매스링스(Waters MassLynx) 4.1 소프트웨어를 사용하여 획득하고, 순도는 UV 파장 220 nm, 증발 광 산란 검출 (ELSD) 및 전기분무 양이온 (ESI)에 의해 특징화하였다. (칼럼 : 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1 X 50 mm; 유량 0.6 mL/분; 용매 A (95/5/0.1%: 10 mM 암모늄 포르메이트/아세토니트릴/포름산), 용매 B (95/5/0.09%: 아세토니트릴/물/포름산); 구배: 0에서 2분 5-100% B, 2.2분까지 100% B 유지, 및 2.21분에 5%B. 정제용 HPLC 정제를 하기 표시된 바와 같이 수행하였다. 본원에 기재된 실시예에서 화합물의 분리된 거울상이성질체의 절대 배위가 때때로 결정되었다. 다른 모든 경우에는 분리된 거울상이성질체의 절대 배위가 결정되지 않았고, 그러한 경우에는 분해된 물질의 배위를 각 경우에 임의적으로 R 또는 S로 배정하였다.

[0334] 하기 실시예 및 본원의 다른 곳에서 사용된 약어는 다음과 같다:

약어	명칭
atm	분위기
AcOH	아세트산
Boc	t-부톡시카르보닐
CDI	1,1'-카르보닐디이미다졸
CDCl ₃	증수소화 클로로포름
Cs ₂ CO ₃	탄산세슘
DAST	디에틸아미노황 트리플루오라이드
DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
DCM	디클로로메탄, 메릴렌 클로라이드
DIEA	디이소프로필에틸아민
DMA	N,N-디메틸아세트아미드
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸су魄시드
DPPA	디페닐포스포릴 아지드
EDCI	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
ES	전기분무
Et ₃ N	트리에틸아민
Et ₂ O	디에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
h 또는 hr	시간
H ₂ O	물
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페리디늄 3-옥시드 혼사플루오로포스페이트
HBTU	N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 혼사플루오로포스페이트
HCl	염산
HOBr	히드록시벤조트리아졸
IPA	이소프로판올
K ₂ CO ₃	탄산칼륨
LDA	리튬 디이소프로필아미드
MgCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올

[0335]

MgSO ₄	황산마그네슘
min	분
MS	질량 분광측정법
MTBE	메틸 tert-부틸 에테르
Na ₂ CO ₃	탄산나트륨
Na ₂ SO ₄	황산나트륨
NaH	수소화나트륨
NaHCO ₃	중탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
N.D.	결정되지 않음
NH ₄ HCO ₃	중탄산암모늄
NH ₄ OH	수산화암모늄
NMP	N-메틸-2-파롤리돈
Pd/C	탄소 상 팔라듐
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
Pd(dppf)Cl ₂ •CH ₂ Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)-디클로로메탄 부가물
pet 에테르	석유 에테르
PhI(OAc) ₂	(디아세톡시아이오도)벤젠
정제용 HPLC	정제용 고압 액체 크로마토그래피
정제용 TLC	정제용 박층 크로마토그래피
rt	실온
RT	체류 시간
RuPhos	2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐
RuPhos Pd G3	(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
t-BuOH	Tert-부탄올
TBS	tert-부틸(디메틸)실릴
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란

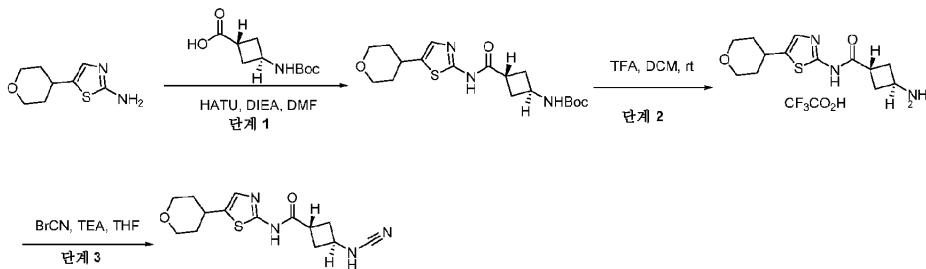
[0336]

[0337]

화학식 (I)의 화합물의 합성 실시예:

[0338]

실시예 1. 트랜스-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드 (화합물 1-1)



[0339]

[0340]

단계 1. tert-부틸 (트랜스-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)티아졸-2-일카르바모일)시클로부틸카르바메이트

[0341]

N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 트랜스-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로부탄카르복실산 (169 mg, 0.786 mmol), HATU (298 mg, 0.790 mmol), 5-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)티아졸-2-아민 (120 mg, 0.650 mmol) 및 DIEA (0.320 mL, 1.96 mmol)의 용액을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC 플레이트 (전개 용매: 20:1 디클로로메탄/메탄올)에 의해 정제하여 tert-부틸 (트랜스-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)티아졸-2-일카르바모일)시클로부틸카르바메이트를 황색 고체 (80.0 mg)로서 수득하였다.

[0342]

LCMS (ES, m/z) 382 [M+H]⁺.

- [0343] 단계 2. 트랜스-3-아미노-N-(5-(테트라히드로-2H-페란-4-일)티아졸-2-일)시클로부탄카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트
- [0344] 디클로로메탄 (3 mL) 중 tert-부틸 (트랜스-(테트라히드로-2H-페란-4-일)티아졸-2-일카르바모일)시클로부틸카르바메이트 (80.0 mg, 0.210 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 트랜스-3-아미노-N-(5-(테트라히드로-2H-페란-4-일)티아졸-2-일)시클로부탄카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 황색 오일 (90.0 mg)로서 수득하였다.
- [0345] LCMS (ES, m/z) 282 [M+H]⁺.
- [0346] 단계 3. 트랜스-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드
- [0347] 브로민화시아노겐 (19.0 mg, 0.180 mmol)을 -20°C에서 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 트랜스-3-아미노-N-(5-(테트라히드로-2H-페란-4-일)티아졸-2-일)시클로부탄카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (70.0 mg, 0.180 mmol) 및 TEA (0.074 mL, 0.530 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 -20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지(XBridge) BEH130 RP18 OBD 칼럼, 130 Å, 5 μm, 19 mm*150 mm; 이동상, A: 물 (10 mM NH₄HCO₃) 및 B: ACN (10%에서 40%까지, 7분에 결침); 유량: 20 mL/분; 검출기: 254 & 220 nm)에 의해 정제하여 트랜스-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드를 백색 고체 (5.40 mg)로서 수득하였다.
- [0348] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆), δ 11.92 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.92–3.79 (m, 3H), 3.46–3.42 (m, 2H), 3.28–3.19 (m, 1H), 3.07–2.98 (m, 1H), 2.47–2.42 (m, 2H), 2.27–2.17 (m, 2H), 1.88–1.83 (m, 2H), 1.68–1.55 (m, 2H).
- [0349] LC-MS (ESI) m/z 307.2 [M+H]⁺

[0350]

하기 화합물을 반응식 1에 따라 합성하였다:

실시예 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-2		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(1-메틸-3-페닐-1H-페라졸-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	296	10.01 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H)
화합물 1-3		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)시클로부tan-1-카르복스아미드	305	11.13 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.51-1.31 (m, 4H), 1.31-1.15 (m, 1H)
화합물 1-4		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-N-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드	319	7.56-7.38 (m, 1H), 7.28-7.05 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.08-1.87 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 3H), 1.51-1.29 (m, 4H), 1.29-1.19 (m, 1H)
화합물 1-5		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드	293	7.33-7.20 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.33 (s, 9H)
화합물 1-6		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(3-시클로헥실-1-메틸-1H-페라졸-5-일)시클로부tan-1-카르복스아미드	302	9.80 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.33-3.15 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.73-1.72 (m, 2H), 1.65 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.37-1.26 (m, 4H), 1.25-1.15 (m, 1H)
화합물 1-7		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-4-메틸-1,3-티아졸-5-일)시클로부tan-1-카르복스아미드	319	10.19 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 5H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.43-1.27 (m, 4H), 1.25-1.13 (m, 1H)

[0351]

설명 예 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-8		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[2-{2-(프로판-2-일옥시)페닐]-1,3-티아졸-5-일}시클로부탄-1-카르복스아미드	357	8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.33-2.08 (m, 2H), 1.43 (d, J = 5.6 Hz, 6H)
화합물 1-9		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[2-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1,3-티아졸-5-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	313	11.28 (br s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.95-2.77 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.29-2.19 (m, 2H)
화합물 1-10		(1R,3R)-N-(4-클로로-5-시클로헥실)-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	339, 341	12.10 (br s, 1H), 7.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 5H)
화합물 1-11		(1R,3S)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실)-1,3-티아졸-5-일)-1-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	319	11.83 (br s, 1H), 7.17 (s, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 3H), 1.94-1.89 (m, 4H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.35 (m, 4H), 1.26-1.20(m, 1H)
화합물 1-12		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[2-[(1S)-2,2-디메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-5-일]시클로부tan-1-카르복스아미드	333	11.15 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 3H), 1.36-1.21 (m, 2H), 0.87 (d, J = 9.4 Hz, 6H)
화합물 1-13		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[2-[(1R)-2,2-디메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-5-일]시클로부tan-1-카르복스아미드	333	11.15 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 3H), 1.36-1.21 (m, 2H), 0.87 (d, J = 9.4 Hz, 6H)

식시예 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-14		(1R,3r)-N-(4-클로로-2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	339, 341	10.7 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 4H), 1.26-1.21 (m, 1H).
화합물 1-15		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-2,2-디메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	333	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.11 (s, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.86-1.85 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 4H), 1.02 (s, 3H).
화합물 1-16		(1R,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-4-(메톡시메틸)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	349	11.9 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 4H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.44-1.19 (m, 5H).
화합물 1-17		(1R,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-4-플루오로-1,3-티아졸-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	323	10.9 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.27-3.02 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 1H).
화합물 1-18		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부тан-1-카르복스아미드	339, 341	11.50 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 2.96-2.76 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 5H)
화합물 1-19		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부тан-1-카르복스아미드	313, 315	11.40 (br s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

실험 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-20		(1r,3r)-N-[4-(2,2,2-트리플루오로메틸)페닐]-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	318, 320	10.40 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H)
화합물 1-21		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2R)-2-메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부탄-1-카르복스아미드	319	11.87 (br s, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 3H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.88-1.64 (m, 4H), 1.47-1.21 (m, 4H), 1.12-0.96 (m, 1H), 0.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
화합물 1-22		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2S)-2-메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부탄-1-카르복스아미드	319	11.87 (br s, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 3H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.88-1.64 (m, 4H), 1.47-1.21 (m, 4H), 1.12-0.96 (m, 1H), 0.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
화합물 1-23		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2S)-2-메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부тан-1-카르복스아미드	319	11.88 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.77-1.46 (m, 6H), 1.46-1.34 (m, 2H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
화합물 1-24		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2R)-2-메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부тан-1-카르복스아미드	319	11.88 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.77-1.46 (m, 6H), 1.46-1.34 (m, 2H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
화합물 1-25		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로프로필-1,3-티아졸-2-일)시클로부тан-1-카르복스아미드	345	11.80 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.21-1.41 (m, 5H), 1.79-1.68 (m, 3H), 0.85-0.73 (m, 4H)

실시예 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-26		(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-4-(1-시클로프로필-1H-페라졸-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	411	11.90-12.05 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 3H), 1.46-1.11 (m, 5H), 1.09-0.96 (m, 4H)
화합물 1-27		(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(시아노아미노)-N-[4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	285	11.99 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H)
화합물 1-28		(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(시아노아미노)-N-[5-{(2S)-옥산-2-일}-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	307	11.97 (br s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H)
화합물 1-29		(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	319	7.26 (br s, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 5H)
화합물 1-30		(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-1-메틸-1H-페라졸-3-일]시클로부тан-1-카르복스아미드	302	10.23 (br s, 1H), 7.30-6.80 (br s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.43-1.20 (m, 5H)
화합물 1-31		(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일]시클로부tan-1-카르복스아미드	373	7.24 (s, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.44-1.29 (m, 4H)

[0355]

설명 예 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-32		(1R,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2R)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부탄-1-카르복스아미드	373	11.57-11.08 (br s, 1H), 7.22-7.21 (br s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 4H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 3H), 1.29-1.24 (m, 1H)
화합물 1-33		(1R,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2S)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드	373	11.32 (br s, 1H), 7.22-7.21 (br s, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 3H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H)
화합물 1-34		(1R,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2S)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드	373	11.28 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 4H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 3H), 1.33-1.24 (m, 1H)
화합물 1-35		(1R,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2R)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드	373	11.20 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 3H), 2.26-2.08 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H)
화합물 1-36		(1R,3r)-N-(4-클로로-5-시클로프로필-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드	297, 299	12.19 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H)

실시예 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-37		(1r,3r)-N-{5-[(2R)- 비]시클로[2.2.2]옥坦-2-일]- 1,3-티아졸-2-일}-3- (시아노아미노)시클로부 탄-1-카르복스아미드	331	7.25 (br s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.51- 2.43 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H)
화합물 1-38		(1r,3r)-N-{5-[(2S)- 비]시클로[2.2.2]옥坦-2-일]- 1,3-티아졸-2-일}-3- (시아노아미노)시클로부 탄-1-카르복스아미드	331	7.25 (br s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.51- 2.43 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H)
화합물 1-39		(1r,3r)-N-(5-클로로로-1- 시클로헥실-1H-페라졸-3- 일)-3- (시아노아미노)시클로부 탄-1-카르복스아미드	322, 324	10.60 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.20- 2.12 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.73-1.65 (m, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 1H)
화합물 1-40		(1r,3r)-3-(시아노아미노)- N-[5-(3-시아노페닐)-1,3- 티아졸-2-일]시클로부 탄-1-카르복스아미드	324	12.27 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.31- 3.28 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H)
화합물 1-41		(1r,3r)-N-[3-(3- 클로로페닐)-1,2-옥사졸-5- 일]-3- (시아노아미노)시클로부 탄-1-카르복스아미드	317, 319	11.75 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.59- 7.52 (m, 2H), 7.26 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.29- 2.21 (m, 2H)
화합물 1-42		(1r,3s)-3-(시아노아미노)- N-(5-시클로헥실-1,3- 티아졸-2-일)-1- 메틸시클로부탄-1- 카르복스아미드	305	12.06 (s, 1H), 7.24 (d, J = 6Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.68- 2.56 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.45- 1.27 (m, 4H), 1.26-1.13 (m, 1H)

실험 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-43		(1r,3r)-N-[5-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-3-일]-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	317, 319	11.09 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.58-7.57 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.25-7.23 (br s, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H)
화합물 1-44		(1r,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	353, 355	12.19 (br s, 1H), 7.19-7.18 (br s, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 3H), 1.94-1.89 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.39-1.30 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 1H)
화합물 1-45		(1r,3r)-N-[3-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	331, 333	7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.80-3.40 (m, 5H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H)
화합물 1-46		(1r,3s)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-1-에틸시클로부тан-1-카르복스아미드	333	10.92 (br s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (br s 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.01-1.67 (m, 9H), 1.52-1.36 (m, 4H), 1.32-1.22 (m, 1H), 0.71(t, J = 7.2 Hz, 3H)
화합물 1-47		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드	357, 359	12.63 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 4H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 5H)
화합물 1-48		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부tan-1-카르복스아미드	357, 359	12.64(br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 5H)
화합물 1-49		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드	353, 355	7.28 (br s, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.42-1.22 (m, 5H)

실험 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-50		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	327, 329	7.28 (br s, 1H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)
화합물 1-51		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(4-시아노페닐)-1,2-옥사졸-5-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	308	11.80 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H)
화합물 1-52		(1r,3r)-N-[5-(4-클로로페닐)-1,2-옥사졸-3-일]-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	331, 333	8.01 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.26 (br s, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H)
화합물 1-53		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(4-시클로헥실-1,3-옥사졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	289	7.25 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.34-2.15 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 5H)
화합물 1-54		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-(플루오로-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드)	345, 347	7.40 (br s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.50-3.25 (m, 3H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)
화합물 1-55		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-(플루오로-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드)	370, 373	7.51 (br s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.34-3.24 (m, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.43-1.23 (m, 5H)

[0359]

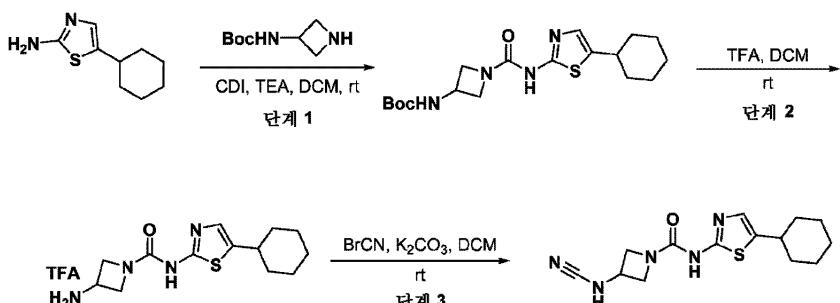
설명 예 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-56		(1s,3s)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-[3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페라졸-5-일]시클로부тан-1-카르복스아미드	368	13.3 (br s, 1H), 10.6 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 4H).
화합물 1-57		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-[3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페라졸-5-일]시클로부тан-1-카르복스아미드	368	13.2 (br s, 1H), 10.6 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 2H).
화합물 1-58		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	371, 373	751 (br s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.34-3.24 (m, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.43-1.23 (m, 5H)
화합물 1-59		(1s,3s)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드	331, 333	12.57 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)
화합물 1-60		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부tan-1-카르복스아미드	331, 333	12.57 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).
화합물 1-61		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(2-플루오로페닐)-5-메틸페닐]시클로부tan-1-카르복스아미드	324	9.96 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H).
화합물 1-62		(1r,3r)-N-(3-클로로-5-시클로헥실페닐)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드	332, 334	10.0 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 3H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 5H), 1.40-1.20 (m, 5H).

실험 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-63		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[4-(플루오로-3-(피페리딘-1-일)페닐]시클로부탄-1-카르복스아미드	317	9.85 (br s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0, 2.4Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 3.84-3.80 (n, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 2H).
화합물 1-64		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부ток시-1,3-벤조티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	343	7.35-7.30 (m, 2H), 6.74-6.72 (m, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 4H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.74-0.65 (m, 1H).
화합물 1-65		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드	361	7.45 (br s, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.75-6.74 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H).
화합물 1-66		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-플루오로시클로부тан-1-카르복스아미드	361	7.16-7.14 (m, 2H), 6.63-6.54 (m, 2H), 6.09 (br s, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 4H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H).
화합물 1-67		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-{{(1R,2R,5R)-6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵탄-2-일]메틸}시클로부탄-1-카르복스아미드	276	
화합물 1-68		(1R,3R)-N-[4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	333	
화합물 1-69		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-(3-페닐페닐)시클로부탄-1-카르복스아미드	292	

실시예 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 1-70		(1r,3r)-3-(1H-아노아미노)-N-{[4-(프로판-2-일)페닐]메틸}시클로부тан-1-카르복스아미드	272	
화합물 1-71		(1r,3r)-3-(1H-아노아미노)-N-[(1s,4s)-4-tert-butylcyclohexyl]cyclobutylmethanamide	278	
화합물 1-72		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[(1R,2R,5R)-6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵坦-2-일]메틸}시클로부tan-1-카르복스아미드	276	
화합물 1-73		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]시클로부tan-1-카르복스아미드	284	

[0362]

[0363]



[0364]

[0365]

단계 1. tert-불틸 (1-((5-시클로헥실티아졸-2-일)카르바모일)아제티딘-3-일)카르바메이트

[0366]

50 mL 등근 바닥 플라스크에 5-시클로헥실티아졸-2-아민 (300 mg, 1.65 mmol), 디클로로메탄 (5 mL) 및 트리에틸아민 (833 mg, 8.23 mmol)을 담았다. 이어서, N,N'-카르보닐디아미다졸 (348 mg, 2.15 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 아제티딘-3-일카르바메이트 (369 mg, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3×10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 전공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리 함)에 의해 정제하여 tert-부틸 (1-((5-시클로헥실티아졸-2-일)카르바모일)아제티딘-3-일)카르바메이트를 황색 고체로서 수득하였다.

[0367]

LC-MS (ESI) m/z 381.2 [M+H]⁺

[0368]

단계 2 3-아미노-N-(5-시클로헥실티아졸-2-일)아제티디-1-카르ボ스아미드 TEA 염

[03691]

50 mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 (1-((5-시클로헥실티아졸-2-일)카르바모일)아제티딘-3-일)카르바메이트 (190 mg, 0.50 mmol), 디클로로메탄 (3 mL) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 담았다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 에테르로 처리하고, 진공 하에 건조시켜 3-아미노-N-(5-시클로헥실티아졸-2-일)아제티딘-1-카르복스아미드 TFA 염을 황색 오일로서 수득하였다.

[0370] LC-MS (ESI) m/z 281.2[M+H]⁺

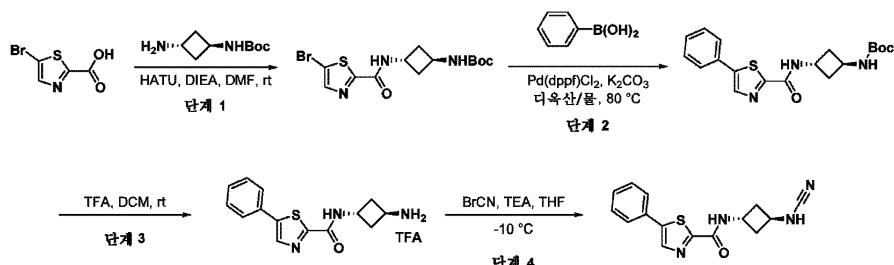
[0371] 단계 3. 3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아제티딘-1-카르복스아미드

[0372] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 3-아미노-N-(5-시클로헥실티아졸-2-일)아제티딘-1-카르복스아미드 TFA 염 (160 mg, 0.41 mmol), 디클로로메탄 (5 mL), 탄산칼륨 (169 mg, 1.22 mmol) 및 브로민화시아노겐 (44 mg, 0.42 mmol)을 담았다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 액스브리지 쉴드(XBridge Shield) RP18 OBD 칼럼, 130 Å, 5 μm, 19 mm x 150 mm; 이동상: 물 (10 mM NH₄HCO₃), MeCN (30% MeCN에서 50%까지, 10분에 걸침); 유량: 20 mL/분; 검출기: 254 & 220 nm)에 의해 정제하여 3-시안아미도-N-(5-시클로헥실티아졸-2-일)아제티딘-1-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0373] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.96(s, 1H), 4.43-4.38(m, 2H), 4.21-4.10(m, 3H), 2.77-2.73(m, 1H), 1.81(s, 4H), 1.45-1.32(m, 7H).

[0374] LC-MS (ESI) m/z 306.2[M+H]⁺

[0375] 실시예 3-1. 5-페닐-N-[(트랜스)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드 (화합물 3-1)



[0376]

[0377] 단계 1. tert-부틸 ((트랜스)-3-(5-브로모티아졸-2-카르복스아미도)시클로부틸)카르바메이트

[0378] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모티아졸-2-카르복실산 (300 mg, 1.41 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (5 mL), tert-부틸 N-[(트랜스)-3-아미노시클로부틸]카르바메이트 (270 mg, 1.42 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (560 mg, 4.33 mmol) 및 HATU (661 mg, 1.74 mmol)를 담았다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 ((트랜스)-3-(5-브로모티아졸-2-카르복스아미도)시클로부틸)카르바메이트를 황색 고체로서 수득하였다.

[0379] LC-MS (ESI) m/z 320.0, 322.0 [M+H-tBu]⁺

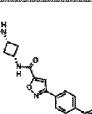
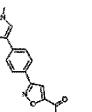
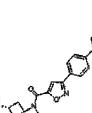
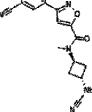
[0380] 단계 2. tert-부틸 ((트랜스)-3-(5-페닐티아졸-2-카르복스아미도)시클로부틸)카르바메이트

[0381] 펴징하고 질소의 불활성 분위기로 유지시킨 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 ((트랜스)-3-(5-브로모티아졸-2-카르복스아미도)시클로부틸)카르바메이트 (200 mg, 0.51 mmol), 1,4-디옥산 (15 mL), 물 (5 mL), 페닐보론산 (78 mg, 0.63 mmol, 1.23), 탄산칼륨 (219 mg, 1.58 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (39 mg, 0.05 mmol)를 담았다. 생성된 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 ((트랜스)-3-(5-페닐티아졸-2-카르복스아미도)시클로부틸)카르바메이트를 백색 고체로서 수득하였다.

[0382] LC-MS (ESI) m/z 374.2 [M+H]⁺

- [0383] 단계 3. N-((트랜스)-3-아미노시클로부틸)-5-페닐티아졸-2-카르복스아미드 TFA 염
- [0384] 50 mL 등근 바닥 플라스크에 tert-부틸 ((트랜스)-3-(5-페닐티아졸-2-카르복스아미도)시클로부틸)카르바메이트 (60 mg, 0.15 mmol), 디클로로메탄 (3 mL) 및 트리플루오로아세트산 (0.6 mL)을 담았다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 에테르로 처리하고, 진공 하에 건조시켜 N-((트랜스)-3-아미노시클로부틸)-5-페닐티아졸-2-카르복스아미드 TFA 염을 황색 오일로서 수득하였다.
- [0385] LC-MS (ESI) m/z 274.2 [M+H]⁺
- [0386] 단계 4. 5-페닐-N-[(트랜스)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드
- [0387] 50 mL 등근 바닥 플라스크에 N-((트랜스)-3-아미노시클로부틸)-5-페닐티아졸-2-카르복스아미드 TFA 염 (50 mg, 0.12 mmol), 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 트리에틸아민 (16 mg, 0.16 mmol)을 담았다. -10°C로 냉각시킨 후, 이 용액에 브로민화시아노겐 (17 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 -10°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 쉘드 RP18 OBD 칼럼, 130 Å, 5 μm, 19 mm x 150 mm; 이동상: 물 (10 mM NH₄HCO₃), MeCN (25% MeCN에서 55%까지, 7분에 걸침); 유량: 20 mL/분; 검출기: 254 & 220 nm)에 의해 정제하여 N-((트랜스)-3-시안아미도시클로부틸)-5-페닐티아졸-2-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0388] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.85 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.33-2.08 (m, 2H).
- [0389] LC-MS (ESI) m/z 299.2 [M+H]⁺

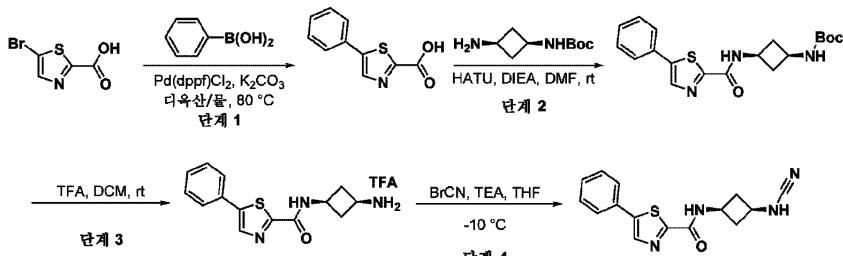
[0390] 하기 화합물을 화합물 3-1과 유사한 방식으로 합성하였다:

설시 예 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 3-2		{[1-(2-페닐-1,3-디아졸-5-카르보닐)-1-아자스페로[3.3]헵坦-6-일]아미노}카르보니트릴	325	8.25 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 4.43-4.39 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.55-2.42 (m, 4H)
화합물 3-3		3-[4-(1-메틸-1H-페리졸-4-일)페닐]-N-[(1s,3s)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,2-옥사졸-5-카르복스아미드	363	1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.72 (dd, J = 6.8, 2.0Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H).
화합물 3-4		{[(2r,4s)-5-{3-[4-(1-메틸-1H-페리졸-4-일)페닐]-1,2-옥사졸-5-카르보닐}-5-아자스페로[3.4]헵坦-2-일]아미노}카르보니트릴	403	1H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ (ppm): 7.85-7.83 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.47-4.41 (m, 2H), 2.37-2.241 (m, 4H), 1.96-1.91 (m, 2H).
화합물 3-5		{[(4r,6s)-1-{3-[4-(1-메틸-1H-페리졸-4-일)페닐]-1,2-옥사졸-5-카르보닐}-1-아자스페로[3.3]헵坦-6-일]아미노}카르보니트릴	389	8.27(s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.73(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.60(s, 1H), 7.30(d, J = 6.0Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.48-3.44(m, 1H), 3.06-3.00(m, 2H), 2.48-2.42(m, 4H)
화합물 3-6		3-(3-시아노페닐)-N-메틸-N-[(1r,3r)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,2-옥사졸-5-카르복스아미드	322	8.45 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 1H), 7.24 (br s, 1H), 5.12-5.08 (m, 0.5H), 4.74-4.70 (m, 0.5 H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 3H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.45-2.22 (m, 2H)

[0391]

[0392]

실시예 4-1. 5-페닐-N-[((시스)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드 (화합물 4-1)



[0393]

[0394]

단계 1. 5-페닐티아졸-2-카르복실산

[0395]

펴징하고 질소의 불활성 분위기로 유지시킨 100 mL 등근 바닥 플라스크에 5-브로모티아졸-2-카르복실산 (1 g, 4.71 mmol), 페닐보론산 (707 mg, 5.68 mmol), 탄산칼륨 (2 g, 14.47 mmol), 1,4-디옥산 (20 mL), 물 (2 mL) 및 $\text{Pd}(\text{dpf})\text{Cl}_2$ (352 mg, 0.48 mmol)를 담았다. 생성된 혼합물을 80°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 부은 다음, 에틸 에테르 (2 x 5 mL)로 세척하였다. 수성 층을 염산 (1N)을 사용하여 pH 5로 산성화시킨 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 5-페닐티아졸-2-카르복실산을 갈색 고체로서

수득하였다.

[0396] LC-MS (ESI) m/z 206.1 [M+H]⁺

[0397] 단계 2. tert-부틸 ((시스)-3-(5-페닐티아졸-2-카르복스아미도)시클로부틸)카르바메이트

[0398] 100 mL 등근 바닥 플라스크에 5-페닐티아졸-2-카르복실산 (120 mg, 0.56 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (20 mL), tert-부틸 N-[(시스)-3-아미노시클로부틸]카르바메이트 (109 mg, 0.57 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (227 mg, 1.76 mmol) 및 HATU (267 mg, 0.70 mmol)를 담았다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토 그래피 (1:3 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 ((시스)-3-(5-페닐티아졸-2-카르복스아미도)시클로부틸)카르바메이트를 백색 고체로서 수득하였다.

[0399] LC-MS (ESI) m/z 374.2 [M+H]⁺

[0400] 단계 3. N-(시스)-3-아미노시클로부틸)-5-페닐티아졸-2-카르복스아미드 TFA 염

[0401] 50 mL 등근 바닥 플라스크에 tert-부틸 ((시스)-3-(5-페닐티아졸-2-카르복스아미도)시클로부틸)카르바메이트 (200 mg, 0.51 mmol), 디클로로메탄 (5 mL) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 담았다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 에테르로 처리하고, 진공 하에 건조시켜 N-(시스)-3-아미노시클로부틸)-5-페닐티아졸-2-카르복스아미드 TFA 염을 황색 오일로서 수득하였다.

[0402] LC-MS (ESI) m/z 274.2 [M+H]⁺

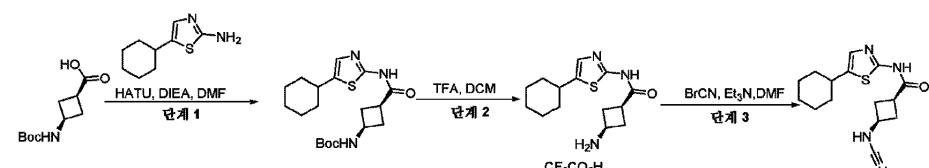
[0403] 단계 4. 5-페닐-N-[(시스)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드

[0404] 50 mL 등근 바닥 플라스크에 N-(시스)-3-아미노시클로부틸)-5-페닐티아졸-2-카르복스아미드 TFA 염 (120 mg, 0.29 mmol), 테트라하이드로포란 (10 mL) 및 트리에틸아민 (54 mg, 0.53 mmol)을 담았다. -10°C로 냉각시킨 후, 이 용액에 브로민화시아노겐 (56 mg, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 -10°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 월드 RP18 OBD 칼럼, 130 Å, 5 μm, 19 mm x 150 mm; 이동상: 물 (10 mM NH₄HCO₃), MeCN (25% MeCN에서 55%까지, 7분에 결침); 유량: 20 mL/분; 검출기: 254 & 220 nm)에 의해 정제하여 N-(시스)-3-시안아미도시클로부틸)-5-페닐티아졸-2-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0405] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.17 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H).

[0406] LC-MS (ESI) m/z 299.2 [M+H]⁺

[0407] 실시예 5: 시스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드 (화합물 5-3)



[0408]

[0409] 단계 1. tert-부틸 N-[시스-3-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)카르바모일]시클로부탄-1-카르복스아미트]

[0410] DMF (4 mL) 중 시스-3-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]시클로부탄-1-카르복실산 (100 mg, 0.465 mmol)의 교반 혼합물에 25°C에서 HATU (212 mg, 0.560 mmol), DIEA (0.230 mL, 1.39 mmol) 및 5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-아민 (93.0 mg, 0.510 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, DCM (3 x 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (4 x 30 mL)로 세척하고, 무

수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르 1/1을 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[시스-3-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)카르바모일]시클로부틸]카르바메이트를 백색 고체 (98.0 mg)로서 수득하였다.

[0411] LCMS (ES, m/z): 380 [M+H]⁺.

[0412] 단계 2. 시스-3-아미노-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[0413] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[(시스)-3-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)카르바모일]시클로부틸]카르바메이트 (98.0 mg, 0.258 mmol) 및 TFA (1 mL)의 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 시스-3-아미노-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 황색 오일 (102 mg)로서 수득하였다.

[0414] LCMS (ES, m/z): 280 [M+H]⁺.

[0415] 단계 3. 시스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드

[0416] DMF (2 mL) 중 시스-3-아미노-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (102 mg, 0.271 mmol)의 교반 혼합물에 Et₃N (0.072 mL, 0.520 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 이어서, BrCN (28.0 mg, 0.260 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 열음/물 (5 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼, 키нетекс (Kinetex) EVO C18 칼럼, 21.2 x 150 mm, 5 μm; 이동상, A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃) 및 B: ACN (27%에서 46% 까지, 10분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하였다. 수집된 분획을 동결건조시켜 시스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드를 백색 고체 (14.9 mg)로서 수득하였다.

[0417] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 11.88 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.44-1.29 (m, 4H), 1.28-1.15 (m, 1H).

[0418] LCMS (ES, m/z): 305 [M+H]⁺

[0419]

하기 화합물을 실시예 5에 따라 합성하였다:

실시예 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺
화합물 5-1		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 282.2 [M+H] ⁺
화합물 5-2		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 282.2 [M+H] ⁺
화합물 5-4		시스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 299.1 [M+H] ⁺
화합물 5-5		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 282.2 [M+H] ⁺

[0420]

화합물 5-6		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-파라졸-3-일)시클로부坦-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 282.2 [M+H] ⁺
화합물 5-7		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부坦-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 305.2 [M+H] ⁺
화합물 5-8		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로부坦-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 299.2 [M+H] ⁺
화합물 5-9		시스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)시클로부坦-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 256.2 [M+H] ⁺

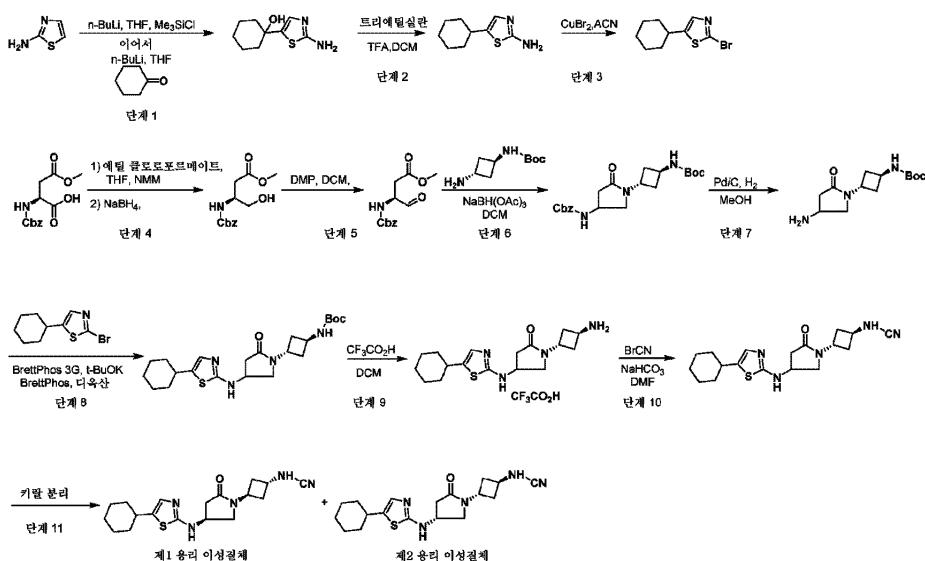
[0421]

화합물 5-10		시스-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 279.2 [M+H] ⁺
화합물 5-11		{[시스-3-(4-페닐페라진-1-카르보닐)시클로부틸]아미노} 카르보나트릴	LC-MS (ESI) m/z 285.3 [M+H] ⁺
화합물 5-12		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)시클로부tan-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 256.2 [M+H] ⁺
화합물 5-13		트랜스-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 279.2 [M+H] ⁺
화합물 5-14		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[4-(모르폴린-4-일)페닐]시클로부tan-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 301.2 [M+H] ⁺

[0422]

[0423]

실시예 6: {[$(1r,3r)$ -3-[(4S)-4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소페롤리딘-1-일]시클로부틸]아미노}포르모니트릴 (화합물 6-1)



[0424]

단계 1. 1-(2-아미노-1,3-티아졸-5-일)시클로헥산-1-올

[0425]

n-BuLi (헥산 중 2.5 M)의 용액 (200 mL)을 THF (200 mL) 중 1,3-티아졸-2-아민 (25.0 g, 0.250 mol)의 용액에 -78°C에서 첨가한 다음, 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. 트리메틸클로로실란 (54.5 g, 0.500 mol)을 -78°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -25°C에서 30분 동안 교반하였다. n-BuLi (헥산 중 2.5 M)의 용액 (100 mL)을 -78°C에서 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. 시클로헥사는 (27.0 g, 0.275 mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78°C에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응물을 -78°C에서 염화암모늄 (200 mL 포화)으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 1-(2-아미노-1,3-티아졸-5-일)시클로헥산-1-올을 갈색 고체 (26.0 g)로서 수득하였다.

[0426]

LCMS (ES, m/z) 199 [M+H]⁺.

[0427]

단계 2. 5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-아민

[0428]

트리에틸실란 (122 g, 1.05 mol) 및 TFA (90 mL)를 DCM (500 mL) 중 1-(2-아미노-1,3-티아졸-5-일)시클로헥산-1-올 (23.0 g, 115 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 에테르 (50 mL)로부터 재결정화하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-아민을 회백색 고체 (18.0 g)로서 수득하였다.

[0429]

LCMS (ES, m/z): 183 [M+H]⁺.

[0430]

단계 3. 2-브로모-5-시클로헥실-1,3-티아졸

[0431]

tert-부틸 니트라이트 (8.83 mL, 81.4 mmol)를 0°C에서 ACN (200 mL) 중 5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-아민 (10.0 g, 54.9 mmol) 및 CuBr₂ (24.5 g, 108 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (3 x 300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1:10 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 2-브로모-5-시클로헥실-1,3-티아졸을 황색 오일 (10.8 g)로서 수득하였다.

[0432]

LCMS (ES, m/z): 246, 248 [M+H]⁺.

[0433]

단계 4. 메틸 (3S)-3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-4-히드록시부타노에이트

[0434]

THF (50 mL) 중 (2S)-2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-4-메톡시-4-옥소부탄산 (8.00 g, 27.1 mmol), NMM (2.88 g, 27.1 mmol), 및 에틸 클로로포르메이트 (4.01 g, 35.1 mmol)의 용액을 -10°C에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 -10°C에서 NaBH₄ (5.38 g, 135 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 메탄올 (70 mL)을 -10°C에서 적가

하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물의 pH 값을 0°C에서 염산 (1 N)을 사용하여 6으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물 (10 mM NH₄HCO₃ 함유) 및 B: ACN (10%에서 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 메틸 (3S)-3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-4-히드록시부타노에이트를 무색 오일 (3.00 g)로서 수득하였다.

[0436] LCMS (ES, m/z) 268 [M+H]⁺.

[0437] 단계 5. 메틸 (3S)-3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-4-옥소부타노에이트

[0438] DMP (6.77 g, 15.2 mmol)를 DCM (40 mL) 중 메틸 (3S)-3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-4-히드록시부타노에이트 (3.00 g, 10.1 mmol)의 0°C 용액에 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 티오황산나트륨 (10 mL)으로 켄칭하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 DCM (3 x 10 mL)으로 세척하였다. 여과물을 중탄산나트륨 (2 x 20 mL, 포화)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물 (10 mM NH₄HCO₃ 함유) 및 B: ACN (5%에서 50%, 5분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 메틸 (3S)-3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-4-옥소부타노에이트를 황색 오일 (2.00 g)로서 수득하였다.

[0439] LCMS (ES, m/z) 266 [M+H]⁺.

[0440] 단계 6. 벤질 N-[(3S)-5-옥소-1-[(1r,3r)-3-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]시클로부틸]페롤리딘-3-일]카르바메이트

[0441] DCM (30 mL) 중 tert-부틸 N-[(트랜스)-3-아미노시클로부틸]카르바메이트 (545 mg, 2.78 mmol) 및 메틸 (3S)-3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-4-옥소부타노에이트 (820 mg, 2.78 mmol)의 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (807 mg, 3.62 mmol)를 2 부분으로 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 추가로 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 물/얼음 (30 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF (5 mL)로 처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, MeOH (3 x 10 mL)로 세척하고, 오븐에서 건조시켜 벤질 N-[(3S)-5-옥소-1-[(트랜스)-3-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]시클로부틸]페롤리딘-3-일]카르바메이트를 백색 고체 (800 mg)로서 수득하였다.

[0442] LCMS (ES, m/z) 404 [M+H]⁺.

[0443] 단계 7. tert-부틸 N-[(1r,3r)-3-(4-아미노-2-옥소페롤리딘-1-일)시클로부틸]카르바메이트

[0444] 메탄올 (30 mL) 중 벤질 N-[(3S)-5-옥소-1-[(1r,3r)-3-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]시클로부틸]페롤리딘-3-일]카르바메이트 (800 mg, 1.99 mmol) 및 탄소 상 팔라듐 (500 mg, 10%)의 혼합물을 수소 분위기 (풍선) 하에 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 (2 x 5 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[(트랜스)-3-(4-아미노-2-옥소페롤리딘-1-일)시클로부틸]카르바메이트를 무색 오일 (480 mg)로서 수득하였다.

[0445] LCMS (ES, m/z) 270 [M+H]⁺.

[0446] 단계 8. tert-부틸 N-[(트랜스)-3-[4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소페롤리딘-1-일]시클로부틸]카르바메이트

[0447] 디옥산 (20 mL) 중 tert-부틸 N-[(트랜스)-3-(4-아미노-2-옥소페롤리딘-1-일)시클로부틸]카르바메이트 (300 mg, 1.12 mmol), 2-브로모-5-시클로헥실-1,3-티아졸 (360 mg, 1.32 mmol), BrettPhos (120 mg, 0.220 mmol), 제3 세대 BrettPhos 전촉매 (100 mg, 0.100 mmol), 및 t-BuOK (180 mg, 1.52 mmol)의 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 반응물을 물 (30 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A:

물 (10 mM NH₄HCO₃ 함유) 및 B: ACN (30%에서 70%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(트랜스)-3-[4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소페롤리딘-1-일]시클로부틸]카르바메이트를 황색 고체 (300 mg)로서 수득하였다.

[0448] LCMS (ES, m/z) 435 [M+H]⁺.

[0449] 단계 9. 4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-1-[(트랜스)-3-아미노시클로부틸]페롤리딘-2-온 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[0450] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[(트랜스)-3-[4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소페롤리딘-1-일]시클로부틸]카르바메이트 (180 mg, 0.331 mmol) 및 TFA (1 mL)의 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 전공 하에 농축시켜 4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-1-[(트랜스)-3-아미노시클로부틸]페롤리딘-2-온 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 황색 오일 (200 mg)로서 수득하였다.

[0451] LCMS (ES, m/z) 335 [M+H]⁺.

[0452] 단계 10. [[(트랜스)-3-[4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소페롤리딘-1-일]시클로부틸]아미노]포르모니트릴

[0453] DMF (4 mL) 중 4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-1-[(트랜스)-3-아미노시클로부틸]페롤리딘-2-온 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (200 mg, 0.464 mmol) 및 NaHCO₃ (315 mg, 3.56 mmol)의 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. DMF (1 mL) 중 브로민화시아노겐 (40.0 mg, 0.360 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 물/얼음 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 전공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 액스브리지 월드 RP18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; 이동상, A: 물 (10mM 중탄산암모늄 함유) 및 B: CH₃CN (2%에서 40%, 1분에 걸침); 검출기: UV 254/220 nm)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 동결건조시켜 [[(1r,3r)-3-[4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소페롤리딘-1-일]시클로부틸]아미노]포르모니트릴을 백색 고체 (70 mg)로서 수득하였다.

[0454] LCMS (ES, m/z) 360 [M+H]⁺.

[0455] 단계 11. {{[(1r,3r)-3-[4S)-4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소페롤리딘-1-일]시클로부틸]아미노}포르모니트릴

[0456] [[(1r,3r)-3-[4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소페롤리딘-1-일]시클로부틸]아미노]포르모니트릴 (70.0 mg, 0.175 mmol)을 키랄-HPLC (칼럼: 키랄팩 IE(CHIRALPAK IE), 2 x 25 cm, 5 μm; 이동상 A: MTBE (0.2%IPA 함유) 및 B: EtOH (20% 유지, 14분); 유량: 17 mL/분; 검출기: 220/254 nm; RT₁: 9.148분; RT₂: 11.792분)로 분리하였다. 제1 용리 이성질체 (RT₁ = 9.148분)를 수집하고, 동결건조시켜 {{[(1r,3r)-3-[(4S)-4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소페롤리딘-1-일]시클로부틸]아미노}포르모니트릴 (28.3 mg)로서 임의적으로 배정된 황색 오일을 수득하였다.

[0457] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.68 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.37-1.13 (m, 6H).

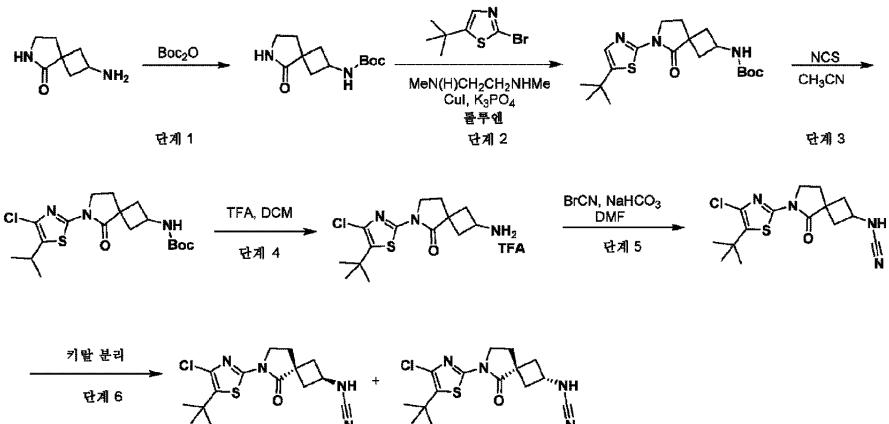
[0458] LCMS (ES, m/z) 360 [M+H]⁺.

[0459] 제2 용리 이성질체 (RT = 11.792분)를 수집하고, 동결건조시켜 {{[(1r,3r)-3-[4R)-4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소페롤리딘-1-일]시클로부틸]아미노}포르모니트릴 (26.2 mg)로서 임의적으로 배정된 황색 오일을 수득하였다.

[0460] LCMS (ES, m/z) 360 [M+H]⁺.

[0461]

실시예 7. {[*(2r,4s)-6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스페로[3.4]옥탄-2-일]아미노} 카르보니트릴 (화합물 7-1)*



[0462]

단계 1. *tert*-부틸 N-[5-옥소-6-아자스페로[3.4]옥탄-2-일]카르바메이트

[0464]

디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (0.600 mL, 2.73 mmol)를 디옥산 (5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 2-아미노-6-아자스페로[3.4]옥탄-5-온 (300 mg, 2.14 mmol) 및 Na2CO3 (454 mg, 4.24 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 젤; 이동상, A: 물 (10mM NH4HCO3 함유) 및 B: ACN (5%에서 50%, 5분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 N-[5-옥소-6-아자스페로[3.4]옥탄-2-일]카르바메이트를 백색 고체 (400 mg)로서 수득하였다.

[0465]

LCMS (ES, m/z) 241 [M+H]⁺.

[0466]

단계 2. *tert*-부틸 N-[6-(5-*tert*-부틸-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스페로[3.4]옥탄-2-일]카르바메이트

[0467]

톨루엔 (12 mL) 중 *tert*-부틸 N-[5-옥소-6-아자스페로[3.4]옥탄-2-일]카르바메이트 (654 mg, 2.59 mmol), 2-브로모-5-*tert*-부틸-1,3-티아졸 (600 mg, 2.59 mmol), K3PO4 (1.67 g, 7.79 mmol), CuI (99.6 mg, 0.518 mmol), 및 메틸[2-(메틸아미노)에틸]아민 (115 mg, 1.30 mmol)의 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 반응물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (3:7 석유 에테르/에틸 아세테이트를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 N-[6-(5-*tert*-부틸-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스페로[3.4]옥탄-2-일]카르바메이트를 황색 고체 (690 mg)로서 수득하였다.

[0468]

LCMS (ES, m/z): 380 [M+H]⁺.

[0469]

단계 3. *tert*-부틸 N-[6-(5-*tert*-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스페로[3.4]옥탄-2-일]카르바메이트

[0470]

아세토니트릴 (10 mL) 중 *tert*-부틸 N-[6-(5-*tert*-부틸-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스페로[3.4]옥탄-2-일]카르바메이트 (600 mg, 1.50 mmol) 및 NCS (300 mg, 2.25 mmol)의 용액을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C로 냉각되도록 하였다. 반응물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (1:1 석유 에테르/에틸 아세테이트를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 N-[6-(5-*tert*-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스페로[3.4]옥탄-2-일]카르바메이트를 황색 오일 (270 mg)로서 수득하였다.

[0471]

LCMS (ES, m/z): 414, 416 [M+H]⁺.

[0472]

단계 4. 2-아미노-6-(5-*tert*-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-6-아자스페로[3.4]옥탄-5-온 2,2,2-트리플루오로

아세테이트

- [0473] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]카르바메이트 (200 mg, 0.460 mmol) 및 TFA (2 mL)의 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 2-아미노-6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-6-아자스피로[3.4]옥탄-5-온 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 황색 오일 (210 mg)로서 수득하였다.
- [0474] LCMS (ES, m/z): 314, 316 [M+H]⁺.
- [0475] 단계 5. [[6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노]포르모니트릴
- [0476] DMF (3 mL) 중 2-아미노-6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-6-아자스피로[3.4]옥탄-5-온 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (150 mg, 0.365 mmol), NaHCO₃ (132 mg, 1.58 mmol) 및 BrCN (33.4 mg, 0.320 mmol)의 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 페닐 OBD 칼럼, 5 μm, 19 x 150 mm; 이동상, A: 물 (0.05% 중탄산암모늄 함유) 및 B: CH₃CN (13%에서 37%, 7 분); 검출기: UV 254 nm)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 동결건조시켜 [[6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노]포르모니트릴을 백색 고체 (70.0 mg)로서 수득하였다.
- [0477] LCMS (ES, m/z): 314, 316 [M+H]⁺.
- [0478] 단계 6. [[(2s,4r)-6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노]포르모니트릴 및 [[(2r,4s)-6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노]포르모니트릴
- [0479] [[6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노]포르모니트릴 (70.0 mg, 0.223 mmol)을 키랄-HPLC (칼럼, 키랄팩 IA, 5 μm, 2 x 25 cm; 이동상 A: 헥산 및 B: 에탄올 (30% 유지, 10분); 유량: 20 mL/분; 검출기: 254 및 220 nm; RT₁: 7.043분; RT₂: 8.368분)로 분리하였다. 생성물 분획 (RT: 7.043분)을 동결건조시켜 [[(2s,4r)-6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노]포르모니트릴 (22.6 mg)로서 임의적으로 배정된 백색 고체를 수득하였다.
- [0480] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.35 (br s, 1H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.83-3.82 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 6H), 1.41 (s, 9H).
- [0481] LCMS (ES, m/z): 339, 341[M+H]⁺.
- [0482] 생성물 분획 (RT: 8.368분)을 동결건조시켜 [[(2r,4s)-6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노]포르모니트릴 (15.1 mg)로서 임의적으로 배정된 백색 고체를 수득하였다.
- [0483] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.30 (br s, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.81-3.80 (m, 1H), 2.63-2.62 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).
- [0484] LCMS (ES, m/z): 339, 341[M+H]⁺.

[0485]

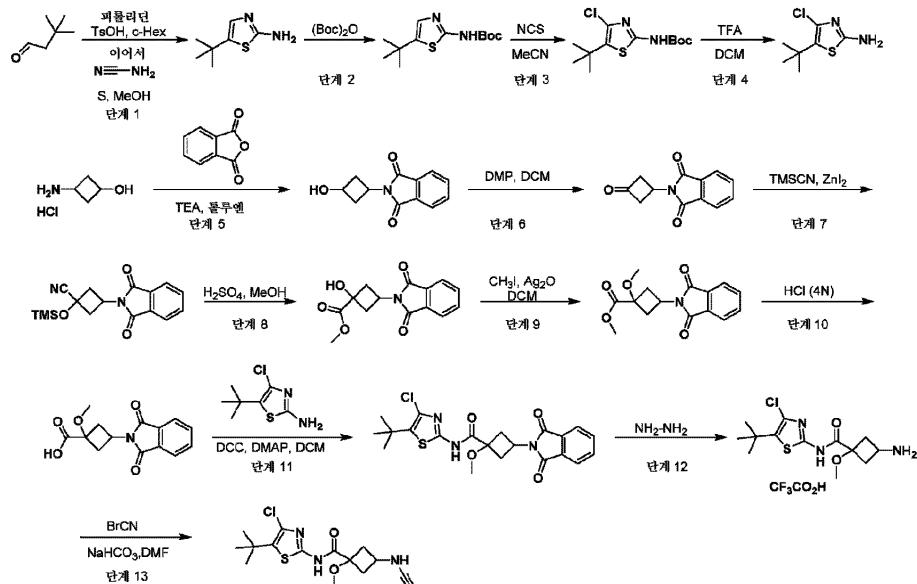
하기 화합물을 실시예 7에 따라 합성하였다:

실시예 번호	구조	화학 명칭	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
화합물 7-2		{[(2s,4r)-6-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노}카르보니트릴	365, 367	7.35 (br s, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.83-3.79 (m, 1H), 2.86-2.85 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 6H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.38-1.18 (m, 5H)
화합물 7-3		{[(2r,4s)-6-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]아미노}카르보니트릴	365, 367	7.28 (br s, 1H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 2.86-2.85 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 5H)

[0486]

[0487]

실시예 8. N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드 (화합물 8-1)



[0488]

단계 1. 5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-아민

[0489]

시클로헥산 (280 mL) 중 3,3-디메틸부탄알 (20.0 g, 0.200 mol), 피롤리딘 (17.5 mL, 0.214 mol) 및 TsOH (40.0 mg, 0.232 mol)의 용액을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (80 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 0°C에서 메탄올 (20 mL) 중 황 (6.40 g, 194 mmol) 및 시안아미드 (8.39 g, 0.200 mol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-아민을 담황색 고체 (8.10 g)로서 수득하였다.

[0491]

LCMS (ES, m/z): 157 [M+H]⁺.

[0492]

단계 2. tert-부틸 N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)카르바메이트

[0493]

에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-아민 (500 mg, 3.21 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.39 g, 6.38 mmol), 및 Na₂CO₃ (680 mg, 6.42 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (30 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 60 mL)로 추출하였다.

합한 유기 총을 염수 (70 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (1:4 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)카르바메이트를 황색 고체 (700 mg)로서 수득하였다.

[0494] LCMS (ES, m/z): 257 [M+H]⁺.

[0495] 단계 3. tert-부틸 N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)카르바메이트

MeCN 중 tert-부틸 N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)카르바메이트 (700 mg, 2.73 mmol) 및 NCS (852 mg, 3.55 mmol)의 용액을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 25°C에서 물 (50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 총을 합하고, 염수 (40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (1:5 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)카르바메이트를 백색 고체 (530 mg)로서 수득하였다.

[0497] LCMS (ES, m/z): 291, 293 [M+H]⁺.

[0498] 단계 4. 5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-아민

DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)카르바메이트 (525 mg, 1.80 mmol) 및 TFA (2 mL)의 용액을 25°C에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 젤; 이동상, A: 물 (10 mM NH₄HCO₃ 함유) 및 B: ACN (10%에서 50%, 8분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-아민을 황색 고체 (310 mg)로서 수득하였다.

[0500] LCMS (ES, m/z): 191, 193 [M+H]⁺.

[0501] 단계 5. 2-(3-히드록시시클로부틸)-2,3,3a,7a-테트라히드로-1H-이소인돌-1,3-디온

트리에틸아민 (20.2 mL, 192 mmol)을 톨루엔 (400 mL) 중 3-아미노시클로부탄-1-올 히드로클로라이드 (10.0 g, 76.8 mmol) 및 1,3-디히드로-2-벤조푸란-1,3-디온 (15.5 g, 100 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120°C에서 6시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 2-(3-히드록시시클로부틸)-2,3,3a,7a-테트라히드로-1H-이소인돌-1,3-디온을 백색 고체 (8.00 g)로서 수득하였다.

[0503] LCMS (ES, m/z): 218 [M+H]⁺.

[0504] 단계 6. 2-(3-옥소시클로부틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온

DMP (7.91 g, 18.6 mmol)를 DCM (60 mL) 중 2-(3-히드록시시클로부틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (3.00 g, 12.4 mmol)의 0°C 용액에 여러 부분으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 DCM (3 x 20 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐에서 건조시켜 2-(3-옥소시클로부틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온을 백색 고체 (2.70 g)로서 수득하였다.

[0506] LCMS (ES, m/z): 216 [M+H]⁺.

[0507] 단계 7. 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-히드록시시클로부탄-1-카르보니트릴

ZnI₂ (210 mg, 0.630 mmol)를 2-(3-옥소시클로부틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (7.50 g, 31.4 mmol) 및 TMSCN (200 mL)의 0°C 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 20시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-히드록시시클로부탄-1-카르보니트릴을 백색 고체 (5.50 g)로서 수득하였다.

[0509] LCMS (ES, m/z): 315 [M+H]⁺.

- [0510] 단계 8. 메틸 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-히드록시시클로부탄-1-카르복실레이트
- [0511] H_2SO_4 (25.0 mL, con.)를 MeOH (100 mL) 중 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-[트리메틸실릴]옥시]시클로부탄-1-카르보니트릴 (6.00 g, 17.2 mmol)의 0°C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물의 pH 값을 포화 수성 Na_2CO_3 용액을 사용하여 7-8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물 (0.05% TFA 함유) 및 B: ACN (10%에서 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 메틸 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-히드록시시클로부탄-1-카르복실레이트 (2.10 g)를 황색 고체로서 수득하였다.
- [0512] LCMS (ES, m/z): 276 [M+H]⁺.
- [0513] 단계 9. 메틸 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복실레이트
- [0514] DCM (8 mL) 중 메틸 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-히드록시시클로부탄-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.64 mmol), CH_3I (0.540 mL, 8.21 mmol) 및 Ag_2O (4.00 g, 16.4 mmol)의 혼합물을 40°C에서 20시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 DCM (2 x 10 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물 (0.05%TFA 함유) 및 B: ACN (40%에서 80%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 메틸 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복실레이트 (200 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0515] LCMS (ES, m/z): 290 [M+H]⁺.
- [0516] 단계 10. 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복실산
- [0517] 메틸 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복실레이트 (400 mg, 1.38 mmol) 및 염산 (8 mL, 4N)의 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물 (0.05%TFA 함유) 및 B: CH_3CN (18%에서 25%, 8분에 걸침); 검출기: UV 220/254 nm)에 의해 정제하여 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복실산을 백색 고체 (200 mg)로서 수득하였다.
- [0518] LCMS (ES, m/z): 276 [M+H]⁺.
- [0519] 단계 11. N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드
- [0520] DCM (10 mL) 중 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복실산 (290 mg, 0.948 mmol), 5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-아민 (301 mg, 1.42 mmol), DCC (515 mg, 2.37 mmol) 및 DMAP (305 mg, 2.37 mmol)의 혼합물을 25°C에서 30시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 물 (40 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 DCM (2 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드를 황색 고체 (150 mg)로서 수득하였다.
- [0521] LCMS (ES, m/z): 448, 450 [M+H]⁺.
- [0522] 단계 12. 3-아미노-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트
- [0523] EtOH (4 mL) 중 N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드 (140 mg, 0.281 mmol) 및 히드라진 수화물 용액 (0.140 mL, 물 중 80%)의 용액을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물 (0.05%TFA 함유) 및 B: ACN (10%에서 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 3-아미노-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-메톡시

시클로부탄-1-카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 황색 고체 (70.0 mg)로서 수득하였다.

[0524] LCMS (ES, m/z): 318, 320 [M+H]⁺.

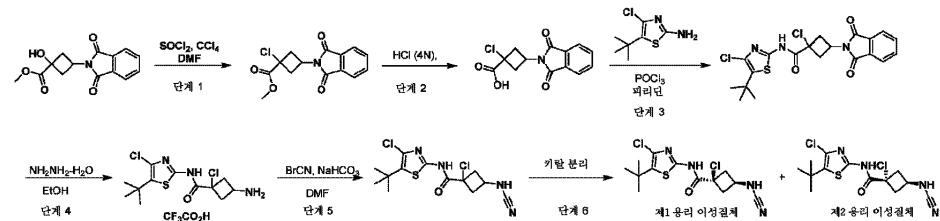
[0525] 단계 13. N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드

[0526] DMF (2 mL) 중 3-아미노-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (70.0 mg, 0.220 mmol), NaHCO₃ (185 mg, 2.20 mmol) 및 BrCN (23.3 mg, 0.220 mmol)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물/얼음 (5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스 브리지 월드 RP18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 x 150 mm; 이동상, A: 물 (10 mM 중탄산암모늄 함유) 및 B: 아세토니트릴 (65%에서 75%, 7분); 검출기: UV 254 nm)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 동결건조시켜 N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드를 백색 고체 (27.3 mg)로서 수득하였다.

[0527] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 10.28 (br s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.77-2.76 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0528] LCMS (ES, m/z): 343, 345 [M+H]⁺.

[0529] 실시예 9. (1s,3s)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드 (화합물 9-1) 및 (1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드 (화합물 9-2)



[0530]

[0531] 단계 1. 메틸 1-클로로-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)시클로부탄-1-카르복실레이트

[0532] CC₄ (30 mL) 중 메틸 3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-1-히드록시시클로부탄-1-카르복실레이트 (1.50 g, 4.90 mmol), DMF (3 mL) 및 SOCl₂ (30 mL)의 용액을 100°C에서 30시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 젤; 이동상, A: 물 (0.05% TFA) 및 B: ACN (10%에서 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 메틸 1-클로로-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)시클로부탄-1-카르복실레이트를 백색 고체 (500 mg)로서 수득하였다.

[0533] LCMS (ES, m/z): 294, 296 [M+H]⁺.

[0534] 단계 2. 1-클로로-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)시클로부탄-1-카르복실산

[0535] 메틸 1-클로로-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)시클로부탄-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.70 mmol) 및 염산 (3 mL, 4 N)의 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 젤; 이동상, A: 물 (0.05% TFA 함유) B: ACN (10%에서 80%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 1-클로로-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)시클로부탄-1-카르복실산을 백색 고체 (360 mg)로서 수득하였다.

[0536] LCMS (ES, m/z): 280, 282 [M+H]⁺.

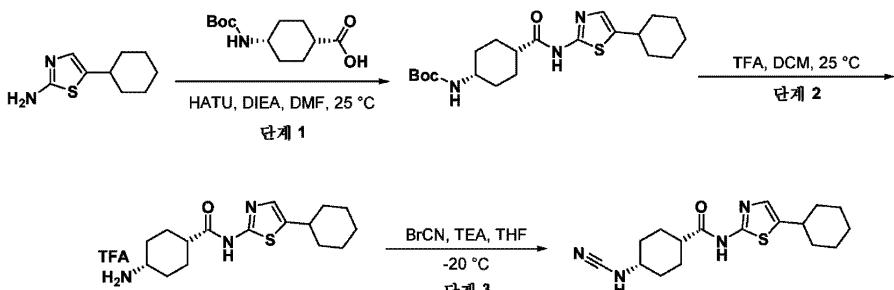
[0537] 단계 3. N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드

- [0538] 피리딘 (10 mL) 중 1-클로로-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)시클로부탄-1-카르복실산 (360 mg, 1.28 mmol) 및 5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-아민 (294 mg, 1.39 mmol)의 용액을 0°C에서 5분 동안 교반하였다. POCl_3 (0.46 mL, 9.23 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 추가로 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 엘음/물 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드를 황색 고체 (280 mg)로서 수득하였다.
- [0539] LCMS (ES, m/z): 452, 454 [M+H]⁺.
- [0540] 단계 4. 3-아미노-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로시클로부탄-1-카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트
- [0541] EtOH (5 mL) 중 N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드 (280 mg, 0.619 mmol) 및 히드라진 수화물 용액 (0.29 mL, 물 중 80%)의 용액을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카 젤; 이동상, A: 물 (0.05%TFA 함유) 및 B: ACN (10%에서 50%, 10 분); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 3-아미노-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로시클로부탄-1-카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 백색 고체 (100 mg)로서 수득하였다.
- [0542] LCMS (ES, m/z): 322, 324 [M+H]⁺.
- [0543] 단계 5. N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
- [0544] 중탄산나트륨 (182 mg, 2.06 mmol)을 DMF (3 mL) 중 3-아미노-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로시클로부탄-1-카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (100 mg, 0.228 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. DMF (0.5 mL) 중 BrCN (23.0 mg, 0.206 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하고, 생성된 용액을 25°C에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 엘음/물 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 x 150 mm; 이동상, A: 물 (10 mM 중탄산암모늄 함유) 및 B: CH_3CN (45% 내지 75%, 7분에 걸침); 검출기: UV 254 nm)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 동결건조시켜 N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드를 백색 고체 (30.0 mg)로서 수득하였다.
- [0545] LCMS (ES, m/z): 347, 349 [M+H]⁺.
- [0546] 단계 6. (1s,3s)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드
- [0547] N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드 (30.0 mg, 0.086 mmol)를 키랄-HPLC (칼럼: 키랄팩 IG, 2 x 25 cm, 5 μm; 이동상 A: n-헥산 및 B: EtOH (10% 유지, 30 분); 유량: 20 mL/분; 검출기: 220 및 254 nm; RT1:18.708분; RT2:21.346분)로 분리하였다. 제1 생성물 분획 (RT=18.708분)을 동결건조시켜 (1s,3s)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드 (1.40 mg)로서 임의적으로 배정된 백색 고체를 수득하였다.
- [0548] ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 12.78 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 3.48–3.38 (m, 1H), 2.60–2.52 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).
- [0549] LCMS (ES, m/z): 347, 349 [M+H]⁺.
- [0550] 제2 생성물 분획 (RT=21.346분)을 동결건조시켜 (1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드 (25.0 mg)로서 임의적으로 배정된 백색 고체를 수득하였다.

[0551] ^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 12.77 (br s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 4.04–3.99 (m, 1H), 2.85–2.75 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

[0552] LCMS (ES, m/z): 347, 349 [M+H]⁺.

[0553] 실시예 10-1. 시스-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드 (화합물 10-1)



[0554]

[0555] 단계 1. 시스-tert-부틸 N-[4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)카르바모일]시클로헥실]카르바메이트

[0556] 25 mL 등근 바닥 플라스크에 시스-4-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노시클로헥산-1-카르복실산 (160 mg, 0.66 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (5 mL), N,N-디이소프로필에틸아민 (212 mg, 1.64 mmol), HATU (417 mg, 1.10 mmol) 및 5-시클로헥실티아졸-2-아민 (100 mg, 0.49 mmol)을 담았다. 생성된 용액을 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물 (10 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 시스-tert-부틸 N-[4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)카르바모일]시클로헥실]카르바메이트를 황색 오일로서 수득하였다.

[0557] LC-MS (ESI) m/z 408.2 [M+H]⁺

[0558] 단계 2. 시스-4-아미노-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드 TFA 염

[0559] 25 mL 등근 바닥 플라스크에 시스-tert-부틸 N-[4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)카르바모일]시클로헥실]카르바메이트 (70 mg, 0.15 mmol), 디클로로메탄 (4 mL) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 담았다. 생성된 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 에테르로 처리하고, 진공 하에 건조시켜 시스-4-아미노-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드 TFA 염을 황색 오일로서 수득하였다.

[0560] LC-MS (ESI) m/z 308.2 [M+H]⁺

[0561] 단계 3. 시스-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드

[0562] 25 mL 등근 바닥 플라스크에 시스-4-아미노-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드 TFA 염 (40 mg, 0.12 mmol), 테트라하이드로푸란 (5 mL) 및 트리에틸아민 (26 mg, 0.26 mmol)을 담았다. 이어서, 브로민화시아노겐 (13 mg, 0.12 mmol)을 -20°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 -20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 잔류물을 정제용 TLC (10:1 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 용리함)에 의해 정제하고, 추가로 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 월드 RP18 OBD 칼럼, 130 Å, 5 μm, 19 mm x 150 mm; 이동상: 물 (10 mM NH₄HCO₃), MeCN (40% MeCN에서 65%까지, 7분에 결침); 유량: 20 mL/분; 검출기: 254 & 220 nm)에 의해 정제하여 시스-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드를 수득하였다.

[0563] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.65–2.50 (m, 1H), 1.95–1.81 (m, 2H), 1.76–1.49 (m, 11H), 1.43–1.31 (m, 4H), 1.29–1.22 (m, 2H).

[0564] LC-MS (ESI) m/z 333.2 [M+H]⁺

[0565]

하기 화합물을 실시예 10-1에 따라 제조하였다:

[0566]

화합물 10-2. 트랜스-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드



[0567]

[0568]

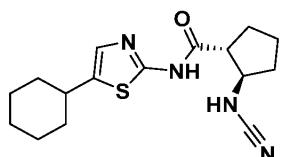
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.85 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 6H), 1.73-1.64 (m, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 7H).

[0569]

LC-MS (ESI) m/z 333.2 [M+H]⁺

[0570]

화합물 10-3. (1R,2R)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드



[0571]

[0572]

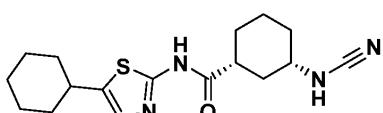
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (s, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.27-1.92 (m, 4H), 1.74-1.60 (m, 7H), 1.43-1.01 (m, 5H).

[0573]

LC-MS (ESI) m/z 319.2 [M+H]⁺

[0574]

화합물 10-4. (1R,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드



[0575]

[0576]

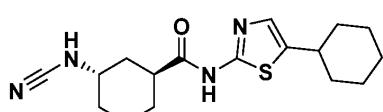
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (s, 1H), 7.14 (d, J = 0.60 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 2.98-2.97 (m, 1H), 2.76-2.53 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 1.97-1.64 (m, 9H), 1.30-1.26 (m, 9H).

[0577]

LC-MS (ESI) m/z 333.1 [M+H]⁺

[0578]

화합물 10-5. (1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드



[0579]

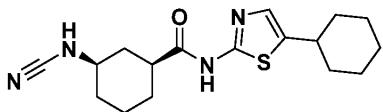
[0580]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (s, 1H), 7.14 (d, J = 0.60 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 2.98-2.97 (m, 1H), 2.76-2.53 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 1.97-1.64 (m, 9H), 1.30-1.26 (m, 9H).

[0581]

LC-MS (ESI) m/z 333.1 [M+H]⁺

[0582] 화합물 10-6. (1S,3R)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드

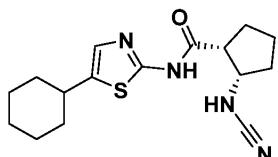


[0583]

[0584] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ 11.88 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 4.80$ Hz, 1H), 3.03–2.93 (m, 1H), 2.76–2.74 (m, 1H), 2.58–2.54 (m, 1H), 2.01–1.64 (m, 9H), 1.42–1.39 (m, 9H).

[0585] LC-MS (ESI) m/z 333.1 [M+H]⁺

[0586] 화합물 10-7. (1R,2S)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드

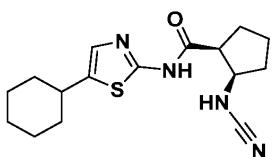


[0587]

[0588] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (s, 1H), 3.75–3.62 (m, 1H), 2.95–2.70 (m, 2H), 2.13–1.88 (m, 4H), 1.67–1.42 (m, 7H), 1.47–0.82 (m, 5H).

[0589] LC-MS (ESI) m/z 319.2 [M+H]⁺

[0590] 화합물 10-8. (1S,2R)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드

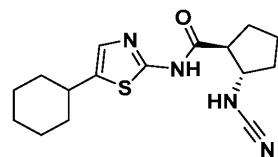


[0591]

[0592] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (s, 1H), 3.72–3.68 (m, 1H), 2.87–2.78 (m, 2H), 2.00–1.80 (m, 4H), 1.68–1.39 (m, 7H), 1.36–0.96 (m, 5H).

[0593] LC-MS (ESI) m/z 319.2 [M+H]⁺

[0594] 화합물 10-9. (1S,2S)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드

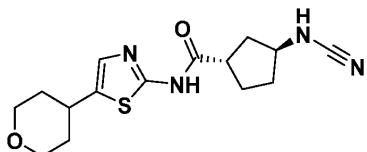


[0595]

[0596] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.16 (s, 1H), 3.78–3.70 (m, 1H), 2.90–2.73 (m, 2H), 2.10–1.92 (m, 4H), 1.75–1.52 (m, 7H), 1.42–1.18 (m, 5H).

[0597] LC-MS (ESI) m/z 319.2 [M+H]⁺

[0598] 화합물 10-10. (1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로펜탄-1-카르복스아미드

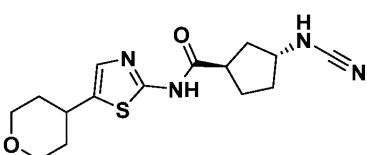


[0599]

[0600] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ 12.00 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.73-3.39 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.92-1.83 (m, 3H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.67-1.66 (m, 3H).

[0601] LC-MS (ESI) m/z 321.2 [M+H]⁺

[0602] 화합물 10-11. (1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로펜탄-1-카르복스아미드

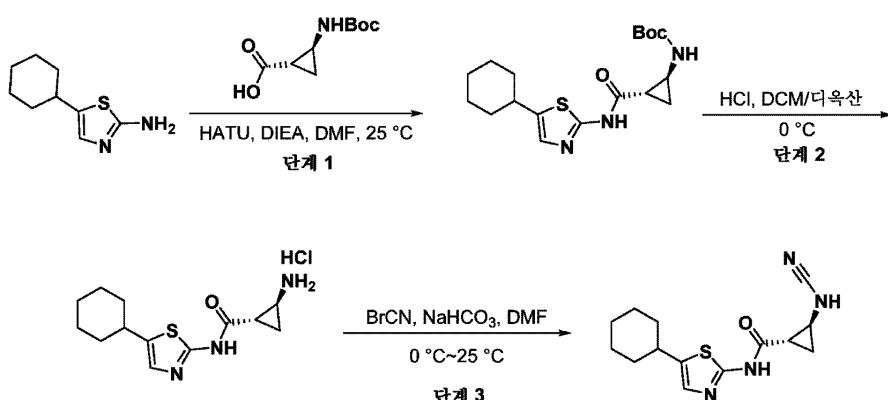


[0603]

[0604] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ 11.99 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H), 1.77-1.55 (m, 4H).

[0605] LC-MS (ESI) m/z 321.2 [M+H]⁺

[0606] 실시예 11-1. 트랜스-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드 (화합물 11-1)



[0607]

[0608] 단계 1. tert-부틸 N-[(트랜스)-2-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)카르바모일]시클로프로필]카르바메이트

[0609] 8 mL 바이알에 (트랜스)-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노시클로프로판-1-카르복실산 (132 mg, 0.62 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (1 mL), N,N-디이소프로필에틸아민 (212 mg, 1.64 mmol), HATU (417 mg, 1.10 mmol) 및 5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-아민 (100 mg, 0.55 mmol)을 담았다. 생성된 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 2 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(트랜스)-2-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)카르바모일]시클로프로필]카르바메이트를 백색 고체로서 수득하였다.

[0610] LC-MS (ESI) m/z 366.1 [M+H]⁺

[0611] 단계 2. (트랜스)-2-아미노-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드 HCl 염

[0612] 8 mL 바이알에 tert-부틸 N-[(트랜스)-2-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)카르바모일]시클로프로필]카르바메이트 (100 mg, 0.25 mmol), 디클로로메탄 (2.4 mL) 및 1,4-디옥산 중 HCl의 용액 (4 M, 0.9 mL)을 담았다. 생성된 용액을 0°C에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 에테르로 세척하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (트랜스)-2-아미노-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드 HCl 염을 백색 고체로서 수득하였다.

[0613] LC-MS (ESI) m/z 266.1 [M+H]⁺

[0614] 단계 3. 트랜스-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드

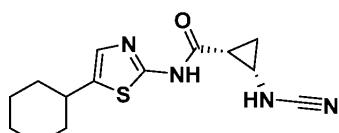
[0615] 8 mL 바이알에 (트랜스)-2-아미노-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드 HCl 염 (70 mg, 0.21 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 중탄산나트륨 (35 mg, 0.42 mmol)을 담았다. 0°C로 냉각시킨 후, 브로민화시아노겐 (22 mg, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 2 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하고, 추가로 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 걸드 RP18 OBD 칼럼, 130 Å, 5 μm, 19 mm x 150 mm; 이동상: 물 (10 mM NH₄HCO₃), MeCN (35% MeCN에서 65%까지, 7분에 걸침); 유량: 20 mL/분; 검출기: 254 & 220 nm)에 의해 정제하였다. 이로서 (트랜스)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0616] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.67–5.64 (m, 1H), 2.82–2.71 (m, 2H), 2.68–2.53 (m, 2H), 2.16–2.06 (m, 1H), 1.97–1.92 (m, 2H), 1.77–1.75 (m, 2H), 1.69–1.66 (m, 1H), 1.47–1.33 (m, 4H), 1.32–1.24 (m, 1H).

[0617] LC-MS (ESI) m/z 291.2[M+H]⁺

[0618] 하기 화합물을 실시예 11-1에 따라 제조하였다:

[0619] 화합물 11-2. 시스-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드



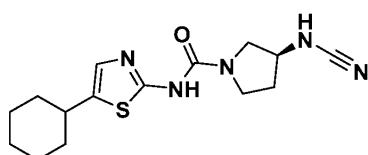
[0620]

[0621] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.67–5.64 (m, 1H), 2.83–2.80 (m, 2H), 2.68–2.53 (m, 2H), 2.13–2.06 (m, 1H), 1.97–1.90 (m, 2H), 1.77–1.74 (m, 2H), 1.69–1.61 (m, 1H), 1.47–1.33 (m, 4H), 1.27–1.24 (m, 1H).

[0622] LC-MS (ESI) m/z 291.2[M+H]⁺

[0623] 하기 화합물을 또한 상기의 이전 실시예 2-1에 따라 제조하였다:

[0624] 화합물 2-2. (3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)파롤리딘-1-카르복스아미드



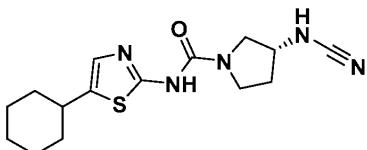
[0625]

[0626] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.92–3.89 (m, 1H), 3.51–3.39

(m, 4H), 2.72–2.70 (m, 1H), 2.08–2.06 (m, 1H), 1.95–1.92 (m, 3H), 1.74–1.72 (m, 3H), 1.34–1.31(m, 4H), 1.26–1.16 (m, 1H).

[0627] LC-MS (ESI) m/z 320.4 [M+H]⁺

[0628] 화합물 2-3. (3R)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)파롤리딘-1-카르복스아미드

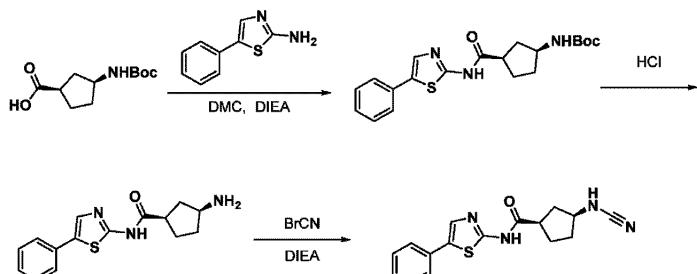


[0629]

[0630] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.51–3.39 (m, 4H), 2.72–2.70 (m, 1H), 2.09–2.07 (m, 1H), 1.99–1.92 (m, 3H), 1.74–1.66 (m, 3H), 1.34–1.31(m, 4H), 1.26–1.16 (m, 1H).

[0631] LC-MS (ESI) m/z 320.1 [M+H]⁺

[0632] 실시예 12-1. (1R,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드 (화합물 12-1)



[0633]

[0634] 하프-드램 바이알에 (1R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜탄-1-카르복실산 (1,4-디옥산 중 0.2 M, 225 μL, 45 μmol), 5-페닐티아졸-2-아민 (1,4-디옥산 중 0.2 M, 225 μL, 45 μmol) 및 DIEA (30 μL, 순수, 172 μmol)를 채운 다음, 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리늄 클로라이드의 용액 (DCE 중 0.2 M, 275 μL, 55 μmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 실온에서 16시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 염수 (500 μL)로 회색하고, 에틸 아세테이트 (2 x 500 μL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 N₂의 스트림 하에 증발 건조시키고, 1,4-디옥산 (250 μL)을 잔류물에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 50°C에서 15분 동안 진탕시켜 잔류물을 용해시킨 다음, 실온으로 냉각시켰다. HCl (1,4-디옥산 중 4 M, 150 μL, 600 μmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 실온에서 3시간 동안 진탕시켰다. 용매를 증발시키고, DMA (200 μL) 및 DIEA (50 μL, 순수, 287 μmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 50°C에서 15분 동안 진탕시켜 잔류물을 용해시킨 다음, 실온으로 냉각시켰다. 브로민화시아노겐 (DMA 중 0.4 M, 225 μL, 90 μmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 실온에서 3시간 동안 진탕시켰다. DMSO (300 μL) 및 AcOH (45 μL)를 첨가하고, 혼합물을 질량-유도 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 진백(Genevac)에서 농축시켜 (1R,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드를 회백색 고체로서 수득하였다.

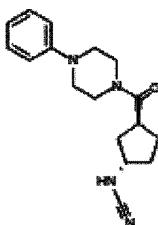
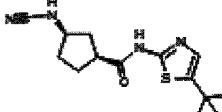
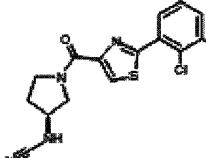
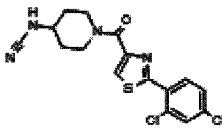
[0635] LC-MS (ESI) m/z 313 [M+H]⁺

[0636]

하기 화합물을 실시예 12-1에 따라 합성하였다:

화합물 12-2		(1S,3S)-3-(4-아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 296.2 [M+H] ⁺
화합물 12-3		(1S,3S)-3-(4-아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 319.2 [M+H] ⁺
화합물 12-4		(1S,3S)-3-(4-아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 313.2 [M+H] ⁺
화합물 12-5		(1S,3S)-3-(4-아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 270.2 [M+H] ⁺

[0637]

화합물 12-6		{[(1S,3S)-3-(4-페닐피페라진-1-카르보닐)시클로펜틸]아미노} 카르보니트릴	LC-MS (ESI) m/z 299.2 [M+H] ⁺
화합물 12-7		(1S,3R)-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로펜坦-1-카르복스아미드	LC-MS (ESI) m/z 293.2 [M+H] ⁺
화합물 12-8		{[(3S)-1-[2-(2,4-디클로로페닐)-1,3-티아졸-4-카르보닐]파롤리딘-3-일]아미노} 카르보니트릴	LC-MS (ESI) m/z 367 [M+H] ⁺
화합물 12-9		{(1-[2-(2,4-디클로로페닐)-1,3-티아졸-4-카르보닐]파페리딘-4-일)아미노} 카르보니트릴	LC-MS (ESI) m/z 381 [M+H] ⁺

[0638]

[0639] 실시예 A: 생화학적 검정: USP30 활성에 대한 유비퀴틴-로다민 110 검정 (USP30 억제제 생화학적 검정).

[0640]

일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 USP30 억제제 생화학적 검정에 의해 결정된 바와 같이 1 마이크로몰 이하 (예를 들어, 0.001 마이크로몰 내지 1 마이크로몰)의 IC₅₀ 값을 갖는 USP30 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 USP30 억제제 생화학적 검정에 의해 결정된 바와 같이 0.5 마이크로몰 미만 (예를 들어, 0.001 마이크로몰 내지 0.5 마이크로몰)의 IC₅₀ 값을 갖는 USP30 억제제 화합물이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 바람직하게는, 하기 USP30 억제제 생화학적 검정에 의해 결정된 바와 같이 0.1 마이크로몰 미만 (예를 들어, 0.001 마이크로몰 내지 0.1 마이크로몰)의 IC₅₀ 값을 갖는 USP30 억제제 화합물이다.

[0641]

검정을 20 mM 트리스-HCl (pH 8.0, (1M 트리스-HCl, pH 8.0 용액; 코닝 46-031-CM)), 1 mM GSH (환원 L-글루타티온, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), G4251-100G), 0.03% BGG (0.22 μM 여과됨, 시그마, G7516-25G), 및 0.01% 트리톤 X-100 (시그마, T9284-10L)을 함유하는 검정 완충액 중에서 최종 부피 9 μL로 수행하였다. DMSO 중의 10-포인트, 3-배 연속 희석물의 나노리터 양을 각각 25 μM 내지 1.3 nM의 최종 시험 농도로, 최고에서 최저 용량으로 1536 검정 플레이트 (코닝, #3724BC) 내로 사전-분배하였다. 고정된 기질 농도에서의 초기 속도 조건을 유지시키면서 최대 신호-대-배경을 위해 농도 및 인큐베이션 시간을 최적화하였다. 검정에서 USP30 (인간 재조합 USP30, 보스턴 바이오켐(Boston Biochem), cat. # E-582)의 최종 농도는 0.2 nM이었다. 최종 기질 (Ub-Rh110; 유비퀴틴-로다민 110, UbiQ-126) 농도는 25 nM로, [Ub-Rh110]<<K_m이었다. 3 μL의 2x USP30을 검정 플레이트에 첨가하고 (화합물로 사전-스탬핑됨), 30분 동안 사전 인큐베이션한 다음, 3 μL의 2 x Ub-Rh110으로 처리하였다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 정지 용액 3 μL (10 mM 시트르산 (시그마, 251275-500G)의 최종 농도)를 첨가하였다. 엔비전(Envision) (여기 485 nm 및 방출 535 nm; 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 또는 페라스타(PheraSTAR) (여기 485 nm 및 방출 535 nm; BMG 랩테크(BMG Labtech)) 상에서

형광을 관찰하였다.

[0642] 모든 검정 포맷에 대해, 데이터를 하기 방정식에 기초하여 대조군 웰과 비교한 퍼센트 억제로서 보고하였다: $\%inh = 1 - ((FLU - Ave_{Low}) / (Ave_{High} - Ave_{Low}))$, 여기서 $FLU =$ 측정된 형광, $Ave_{Low} =$ 효소 대조군 부재 하의 평균 형광 ($n=16$), 및 $Ave_{High}=$ DMSO 대조군의 평균 형광 ($n=16$). IC_{50} 값은 액티비티 베이스(Activity Base) 소프트웨어 패키지: IDBS XE 디자이너 모델205에 포함된 표준 4 파라미터 로지스틱 피팅 알고리즘의 곡선 피팅에 의해 결정하였다. 데이터를 레벤부르크 마퀴트 알고리즘을 이용하여 피팅하였다.

[0643] 본 개시내용에 따른 USP30 생화학적 IC_{50} 검정에서의 화합물의 활성 (IC_{50} 범위)을 하기에 따라 아래 표 A1 내지 A3에 보고한다:

[0644] "-": 불활성, "+": $10 - 25 \mu M$, "++": $1 - 10 \mu M$, "+++": $0.1 - 1 \mu M$, "++++": $< 0.1 \mu M$.

[0645] 표 A1

실험 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-1		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[5-(육산-4-일)-1,3-디아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	++
화합물 2-1		3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-디아졸-2-일)아제티딘-1-카르복스아미드	++
화합물 3-1		5-페닐-N-[(트랜스)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-디아졸-2-카르복스아미드	++
화합물 4-1		5-페닐-N-[(시스)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-디아졸-2-카르복스아미드	++

[0646]

설치에 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 5-1		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	++
화합물 5-2		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	+
화합물 5-3		시스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-디아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	++
화합물 5-4		시스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-디아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	++

[0647]

설명 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 5-5		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-파라졸-4-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	++
화합물 5-6		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-파라졸-3-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	++
화합물 5-7		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 5-8		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	++

[0648]

실시예 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 5-9		시스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	++
화합물 5-10		시스-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	+
화합물 5-11		{[시스-3-(4-페닐페라진-1-카르보닐)시클로부틸]아미노} 카르보니트릴	-
화합물 5-12		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	++

[0649]

실시예 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 5-13		트랜스-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 5-14		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[4-(모르폴린-4-일)페닐]시클로부탄-1-카르복스아미드	+

[0650]

[0651]

표 A2

실시예 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-2		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(1-메틸-3-페닐-1H-파라졸-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-3		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)시클로부tan-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-4		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-N-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-5		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-6		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(3-시클로헥실-1-메틸-1H-파라졸-5-일)시클로부tan-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-7		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-4-메틸-1,3-티아졸-5-일)시클로부tan-1-카르복스아미드	+++

[0652]

실시예 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-8		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[2-[2-(프로판-2-일옥시)페닐]-1,3-티아졸-5-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-9		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[2-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1,3-티아졸-5-일]시클로부тан-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-10		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-11		(1r,3s)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-1-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-12		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[2-[(1S)-2,2-디메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-5-일]시클로부tan-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-13		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[2-[(1R)-2,2-디메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-5-일]시클로부tan-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-14		(1r,3r)-N-(4-클로로-2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드	+++

[0653]

실시예 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-15		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-2,2-디메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-16		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-4-(메톡시메틸)-1,3-티아졸-2-일]시클로부тан-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-17		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-4-플루오로-1,3-티아졸-5-일)시클로부тан-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-18		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-19		(1r,3r)-N-(5-터트-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-20		(1r,3r)-N-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-(시아노아미노)시클로부тан-1-카르복스아미드	++
화합물 1-21		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2R)-2-메틸시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부탄-1-카르복스아미드	+++

실시예 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-22		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2S)-2-메틸시클로헥실]-1,3-디아졸-2-일}시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-23		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2S)-2-메틸시클로헥실]-1,3-디아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-24		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2R)-2-메틸시클로헥실]-1,3-디아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-25		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-4-시클로프로필-1,3-디아졸-2-일)시클로부tan-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-26		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-4-(1-시클로프로필-1H-파라졸-4-일)-1,3-디아졸-2-일]시클로부tan-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-27		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일]시클로부tan-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-28		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(2S)-옥산-2-일]-1,3-디아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드	++

[0655]

실시예 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-29		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-4-메틸-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-30		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1-메틸-1H-페라졸-3-일)시클로부тан-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-31		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-32		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2R)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-33		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2S)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-34		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1S,2S)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-35		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{5-[(1R,2R)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-1,3-티아졸-2-일}시클로부tan-1-카르복스아미드	+++

[0656]

실시예 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-36		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로프로필-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-37		(1r,3r)-N-{5-[2(R)-비시클로[2.2.2]옥탄-2-일]-1,3-티아졸-2-일}-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-38		(1r,3r)-N-{5-[2(S)-비]시클로[2.2.2]옥탄-2-일]-1,3-티아졸-2-일}-3-(시아노아미노)시클로부тан-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-39		(1r,3r)-N-(5-클로로-1-시클로헥실-1H-페리졸-3-일)-3-(시아노아미노)시클로부тан-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-40		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[5-(3-시아노페닐)-1,3-티아졸-2-일]시클로부тан-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-41		(1r,3r)-N-[3-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]-3-(시아노아미노)시클로부тан-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-42		(1r,3s)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-1-메틸시클로부тан-1-카르복스아미드	+++

실시예 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-43		(1r,3r)-N-[5-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-3-일]-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-44		(1r,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-45		(1r,3r)-N-[3-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-46		(1r,3s)-3-(시아노아미노)-N-(2-시클로헥실-1,3-티아졸-5-일)-1-에틸시클로부tan-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-47		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부tan-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-48		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부tan-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-49		(1r,3r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부tan-1-카르복스아미드	++++

[0658]

설시예 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-50		(1 _r ,3 _r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-51		(1 _r ,3 _r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(3-시아노페닐)-1,2-옥사졸-5-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-52		(1 _r ,3 _r)-N-[5-(3-클로로페닐)-1,2-옥사졸-3-일]-3-(시아노아미노)-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-53		(1 _r ,3 _r)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-옥사졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-54		(1 _r ,3 _r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-55		(1 _r ,3 _r)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-56		(1 _s ,3 _s)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-{3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페라졸-5-일}시클로부탄-1-카르복스아미드	+++

[0659]

실험 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-57		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-1-플루오로-N-{3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-5-일}시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-58		(1s,3s)-N-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-59		(1s,3s)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-60		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-플루오로시클로부тан-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-61		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(2-플루오로페닐)-5-메틸페닐]시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-62		(1r,3r)-N-(3-클로로-5-시클로헥실페닐)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-63		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[4-플루오로-3-(페리딘-1-일)페닐]시클로부тан-1-카르복스아미드	+++

실시예 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-64		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-65		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 1-66		(1s,3s)-3-(시아노아미노)-N-(7-시클로부톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-67		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{[(1R,2R,5R)-6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵탄-2-일]메틸}시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-68		(1r,3r)-N-[4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-69		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-(3-페닐페닐)시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-70		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{[4-(프로판-2-일)페닐]메틸}시클로부탄-1-카르복스아미드	++++

[0661]

실험 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 1-71		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[(1s,4s)-4-tert-부틸시클로헥실]시클로부탄-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-72		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-{{(1R,2R,5R)-6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵坦-2-일]메틸}시클로부тан-1-카르복스아미드	+++
화합물 1-73		(1r,3r)-3-(시아노아미노)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]시클로부тан-1-카르복스아미드	+++
화합물 3-2		{[1-(2-페닐-1,3-티아졸-5-카르보닐)-1-아자스페로[3.3]헵坦-6-일]아미노}카르보니트릴	+++
화합물 3-3		3-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페닐]-N-[(1s,3s)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,2-옥사졸-5-카르복스아미드	+++
화합물 3-4		{[2r,4s]-5-{3-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페닐]-1,2-옥사졸-5-카르보닐}-5-아자스페로[3.4]옥坦-2-일]아미노}카르보니트릴	+++
화합물 3-5		{[4r,6s]-1-{3-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페닐]-1,2-옥사졸-5-카르보닐}-1-아자스페로[3.3]헵坦-6-일]아미노}카르보니트릴	+++

[0662]

실험 번호	구조	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 3-6		3-(3-シアノ페닐)-N-페닐-N-[(1r,3r)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,2-옥사졸-5-카르복스아미드	++
화합물 6-1		{(1r,3r)-3-[(4S)-4-[(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아미노]-2-옥소피롤리딘-1-일]시클로부틸]아미노}카르보니트릴	+++
화합물 7-1		{(2r,4s)-6-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스파로[3.4]옥坦-2-일]아미노}카르보니트릴	++++
화합물 7-2		{(2s,4r)-6-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스파로[3.4]옥坦-2-일]아미노}카르보니트릴	+++
화합물 7-3		{(2r,4s)-6-(4-클로로-5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-5-옥소-6-아자스파로[3.4]옥坦-2-일]아미노}카르보니트릴	++++
화합물 8-1		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)-1-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 9-1		(1s,3s)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드	++++
화합물 9-2		(1r,3r)-N-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-1-클로로-3-(시아노아미노)시클로부тан-1-카르복스아미드	+++

표 A3 실시예 번호	분자	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 10-1		시스-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드	+++
화합물 10-2		트랜스-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드	++
화합물 10-3		(1R,2R)-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드	++
화합물 10-4		(1R,3S)-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드	-

[0664]

표 A3 실시예 번호	분자	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 10-5		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드	-
화합물 10-6		(1S,3R)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드	++
화합물 10-7		(1R,2S)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드	++
화합물 10-8		(1S,2R)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드	++

[0665]

표 A3 실시예 번호	분자	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 10-9		(1S,2S)-2-(시아노아미노)-N-[5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일]시클로펜탄-1-카르복스아미드	++
화합물 10-10		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드	++
화합물 10-10		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로펜탄-1-카르복스아미드	++
화합물 10-11		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로펜탄-1-카르복스아미드	+

[0666]

표 A3 실시예 번호	분자	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 11-1		트랜스-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드	++
화합물 11-2		시스-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드	++
화합물 2-2		(3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르복스아미드	++
화합물 2-3		(3R)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르복스아미드	

[0667]

표 A3 실시예 번호	분자	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 12-1		(1R,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-디아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드	++
화합물 12-2		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-파라졸-3-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드	+
화합물 12-3		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-디아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드	+++
화합물 12-4		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-디아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드	++

[0668]

표 A3 실시예 번호	분자	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 12-5		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드	+
화합물 12-6		{[1(S,3S)-3-(4-페닐페페라진-1-카르보닐)시클로펜틸]아미노} 카르보니트릴	-
화합물 12-7		(1S,3R)-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로펜탄-1-카르복스아미드	++
화합물 12-8		{[(3S)-1-[2-(2,3-디클로로페닐)-1,3-티아졸-4-카르보닐]페페리딘-3-일]아미노} 카르보니트릴	++

[0669]

표 A3 실시예 번호	분자	화학 명칭	USP30 효력 범위
화합물 12-9		{[1-[2-(2,4-디클로로페닐)-1,3-티아졸-4-카르보닐]페페리딘-4-일]아미노} 카르보니트릴	+

[0670]

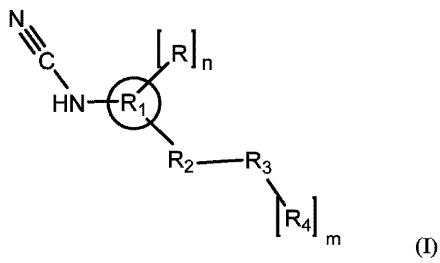
등가물

[0671] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험만으로도 본원에 구체적으로 기재된 특정 실시양태에 대한 수많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0672]

개시내용의 실시양태는 하기 넘버링된 항으로 제시된다:

[0674] 1. 화학식 (I)의 화합물:



[0675] 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체로부터 선택된 적어도 1종의 화학 물질이며, 여기서:

[0677] R은 독립적으로 수소, OH, CN, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) 알킬 기, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) 알콕시 기, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) 할로알킬 기, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) 할로알콕시 기, 할로겐, ($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$) 시클로알킬 기, 및 ($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$) 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고;

[0678] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0679] 여기서, n이 2인 경우에, R 기는 조합되어 R_1 과 융합된 고리계를 형성할 수 있고;

[0680] R_1 은 3-6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택되고;

[0681] R_2 는 $\text{C}(\text{X})_n$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{N}(\text{X})$, 헤테로원자 링커, $\text{N}(\text{X})\text{S}(\text{O})_2$, $\text{N}(\text{X})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{X})$, 카르보닐알킬 기, 및 카르보닐헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 카르보닐알킬 및 카르보닐헤테로알킬 기의 알킬 부분은 임의로 R, R_1 , 또는 R_3 과 고리화될 수 있고;

[0682] X는 독립적으로 수소, 알킬 기, 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 헤�테로알킬 기는 임의로 R, R_1 , 또는 R_3 과, 또는 다중 X 기가 존재하는 경우에 또 다른 X 기와 고리화될 수 있고;

[0683] R_3 은 수소, 할로겐, 알킬 기, 헤�테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 헤테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르보닐알킬 기, 카르보닐헤테로알킬 기, 시클릭 기, 헤테로시클릭 기, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 R 기로 치환되고;

[0684] R_4 는 독립적으로 알킬 기, 헤테로알킬 기, 할로알킬 기, 알콕시 기, 시클로알콕시 기, 헤테로알콕시 기, 할로알콕시 기, 카르복시알킬 기, 헤테로카르복시알킬 기, 시클릭 기, 헤�테로시클릭 기, 아릴 기 및 헤�테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 임의의 고리는 임의로 1 또는 2개의 Y 기로 치환되고;

[0685] Y는 독립적으로 수소, OH, CN, $\text{N}(\text{X})_2$, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) 알킬 기, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) 헤테로알킬 기, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) 알콕시 기, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) 할로알킬 기, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) 할로알콕시 기, 할로겐, ($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$) 시클로알킬 기, ($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$) 헤테로시클로알킬 기, ($\text{C}_5\text{-}\text{C}_8$) 아릴 기, 및 ($\text{C}_4\text{-}\text{C}_8$) 헤�테로아릴 기로부터 선택되고;

[0686] m은 0, 1, 또는 2인

[0687] 적어도 1종의 화학 물질.

[0688] 2. 제1항에 있어서, R_1 이 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 및 시클로헥산으로부터 선택된 것인 화학 물질.

[0689] 3. 제1항에 있어서, R_1 이 시클로부탄 및 시클로펜탄으로부터 선택된 것인 화학 물질.

[0690] 4. 제1항에 있어서, R_1 이 헤테로시클릭 기로부터 선택된 것인 화학 물질.

[0691] 5. 제1항에 있어서, R_1 이 피롤리딘인 화학 물질.

[0692] 6. 제1항에 있어서, R_2 가 카르보닐알킬 및 헤테로카르보닐알킬 기로부터 선택된 것인 화학 물질.

- [0693] 7. 제1항에 있어서, R₂가 아미드, 역 아미드, 및 우레아로부터 선택된 것인 화학 물질.
- [0694] 8. 제1항에 있어서, R₂가 아미드인 화학 물질.
- [0695] 9. 제1항에 있어서, R₃이 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 것인 화학 물질.
- [0696] 10. 제1항에 있어서, R₃이 티아졸, 인데닐, 피라졸, 및 페닐 고리로부터 선택된 것인 화학 물질.
- [0697] 11. 제1항에 있어서, R₃이 시클릭 및 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 것인 화학 물질.
- [0698] 12. 제1항에 있어서, m이 0인 화학 물질.
- [0699] 13. 제1항에 있어서, R₄가 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 시클릭 및 헤�테로시클릭 고리로부터 선택된 것인 화학 물질.
- [0700] 14. 제1항에 있어서, R₄가 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬 기로부터 선택된 것인 화학 물질.
- [0701] 15. 제1항에 있어서, R₄가 1 또는 2개의 R로 임의로 치환된 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 것인 화학 물질.
- [0702] 16. 제1항에 있어서, R이 할로겐으로부터 선택된 것인 화학 물질.
- [0703] 17. 제1항에 있어서, 하기 화합물:

설정에 번호	구조	화학 명칭
화합물 10-1		시스-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-2		트랜스-4-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-3		(1R,2R)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드
화합물 10-4		(1R,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드

[0704]

설정예 번호	구조	화학 명칭
화합물 10-5		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-6		(1S,3R)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로헥산-1-카르복스아미드
화합물 10-7		(1R,2S)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드
화합물 10-8		(1S,2R)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드

[0705]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 10-9		(1S,2S)-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 1-1		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 10-10		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로펜탄-1-카르복스아미드
화합물 10-11		(1R,3R)-3-(시아노아미노)-N-[5-(옥산-4-일)-1,3-티아졸-2-일]시클로펜탄-1-카르복스아미드

[0706]

설사에 번호	구조	화학 명칭
화합물 11-1		트랜스-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드
화합물 11-2		시스-2-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드
화합물 2-1		3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)아제티딘-1-카르복스아미드
화합물 2-2		(3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르복스아미드

[0707]

설정예 번호	구조	화학 명칭
화합물 2-3		(3R)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-1-카르복스아미드
화합물 3-1		5-페닐-N-[트랜스-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드
화합물 4-1		5-페닐-N-[(S)-3-(시아노아미노)시클로부틸]-1,3-티아졸-2-카르복스아미드
화합물 12-1		(1R,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드

[0708]

설정에 번호	구조	화학 명칭
화합물 12-2		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드
화합물 12-3		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드
화합물 12-4		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드
화합물 5-1		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)시클로펜坦-1-카르복스아미드

[0709]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-2		시스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-3		시스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-4		시스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-5		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)시클로부탄-1-카르복스아미드

[0710]

설정예 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-6		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(1-페닐-1H-파라졸-3-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-7		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-8		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 12-5		(1S,3S)-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)시클로펜탄-1-카르복스아미드

[0711]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 12-6		{[(1S,3S)-3-(4-페닐피페라진-1-카르보닐)시클로펜坦-1-아미노]카르보니트릴}
화합물 12-7		(1S,3R)-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로펜坦-1-카르복스아미드
화합물 5-9		시스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디하드로-1H-인덴-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-10		시스-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부탄-1-카르복스아미드

[0712]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 5-11		{[시스-3-(4-페닐피페라진-1-카르보닐)시클로부틸]아미노}카르보니트릴
화합물 5-12		트랜스-3-(시아노아미노)-N-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)시클로부탄-1-카르복스아미드
화합물 5-13		트랜스-N-(5-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-3-(시아노아미노)시클로부tan-1-카르복스아미드
화합물 5-14		트랜스-3-(시아노아미노)-N-[4-(모르폴린-4-일)페닐]시클로부tan-1-카르복스아미드

[0713]

실시예 번호	구조	화학 명칭
화합물 12-8		{[(3S)-1-[2-(2,3-디클로로페닐)-1,3-티아졸-4-카르보닐]파롤리딘-3-일]아미노}카르보니트릴
화합물 12-9		(1-[2-(2,4-디클로로페닐)-1,3-티아졸-4-카르보닐]파페리딘-4-일)아미노)카르보니트릴

[0714]

및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체로부터 선택된 화학 물질.

[0715] 18. 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화학 물질 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

[0716] 19. 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화학 물질의 유효량을 USP30 활성에 대한 유비퀴틴-로다

민 110 검정에 투여하는 것을 포함하는, USP30을 시험관내 억제하는 방법.

- [0718] 20. 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화학 물질의 유효량을 미토콘드리아 기능장애와 연관된 적어도 1종의 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 미토콘드리아 기능장애와 연관된 적어도 1종의 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법.
- [0719] 21. 제20항에 있어서, 적어도 1종의 질환, 장애, 또는 상태가 신경변성 질환, 운동 뉴런 질환, 대사 장애, 심혈관 질환, 정신 질환, 골관절염, 및 암으로부터 선택된 것인 방법.
- [0720] 22. 제21항에 있어서, 신경변성 질환이 알츠하이머병, 파킨슨병, 치매, 브리온 질환, 페질기저 변성, 후페질 위축, 원발성 진행성 실어증, 진행성 핵상 마비, 광범위, 만성 외상성 뇌병증, 외상성 뇌 손상, 말초 신경병증, 및 다발성 경화증으로부터 선택된 것인 방법.
- [0721] 23. 제21항에 있어서, 운동 뉴런 질환이 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 헌팅تون병, 척수소뇌성 운동실조, 운동실조, 및 척수성 근육 위축으로부터 선택된 것인 방법.
- [0722] 24. 제21항에 있어서, 대사 장애가 당뇨병, 미토콘드리아 뇌병증, 콜중-유사 에피소드 (MELAS), 미토콘드리아 근병증, 뇌병증, 락트산 산증, 레베르 유전성 시신경병증 (LHON), 신경병증, 운동실조, 색소성 망막염-모계 유전 리 증후군 (NARP-MILS), 다논병, 당뇨병성 신병증, 색소성 망막염-모계 유전 리 증후군 (NARP-MILS), 다중 솔파타제 결핍 (MSD), 점액지질증 II (ML II), 점액지질증 III (ML III), 점액지질증 IV (ML IV), GM1-강글리오시드증 (GM1), 신경 세로이드-리포푸신증 (NCL1), 알페병, 바르트 증후군, 베타-산화 결함, 카르니틴-아실-카르니틴 결핍, 카르니틴 결핍, 크레아틴 결핍 증후군, 조효소 Q 10 결핍, 복합체 I 결핍, 복합체 II 결핍, CPT I 결핍, CPT II 결핍, 글루타르산 산뇨 유형 II, 킴스-세이어 증후군, 락트산 산증, 장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍 (LCHAD), 리병 복합체 III 결핍, 복합체 IV 결핍, 복합체 V 결핍, COX 결핍, 만성 진행성 외부 증후군, 치사성 영아 심근병증 (LIC), 루프트병, 글루타르산 산뇨 유형 II, 중간쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍 (MCAD), 근간대성 간질 및 불균일-적색 근섬유 (MERRF) 증후군, 미토콘드리아 세포병증, 미토콘드리아 열성 운동실조 증후군, 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군, 근신경위장 장애 및 뇌병증, 피어슨 증후군, 피루베이트 데히드로게나제 결핍, 피루베이트 카르복실라제 결핍, POLG 안근마비 증후군 돌연변이, 중간쇄/단쇄 3-히드록시아실-CoA 데히드로게나제 (M/SCHAD) 결핍, 및 초장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 (VLCAD) 결핍으로부터 선택된 것인 방법.
- [0723] 25. 제21항에 있어서, 심혈관 장애가 트랜스티레틴 아밀로이드증, 심부전, 심근경색 유발 허혈성 심장 질환, 및 심장 아밀로이드증으로부터 선택된 것인 방법.
- [0724] 26. 제21항에 있어서, 정신 질환이 정신분열증, 우울증, 및 범불안 장애로부터 선택된 것인 방법.
- [0725] 27. 제21항에 있어서, 암이 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 식도암, 위암, 두경부암, 혈액암, 폐암, 간암, 림프종, 신경계암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신암, 육종, 피부암, 갑상선암, 및 자궁암으로부터 선택된 것인 방법.