

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2014-0014388

(43) 공개일자

2014년02월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 207/26 (2006.01)

C07D 211/76 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2011-7029220

(22) 출원일자(국제)

2010년05월06일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2011년12월06일

(86) 국제출원번호

PCT/EP2010/056166

(87) 국제공개번호

WO 2010/128102

국제공개일자

2010년11월11일

(30) 우선권주장

61/176,138

2009년05월07일

미국(US)

61/289,753

2009년12월23일

미국(US)

(71) 출원인

애브비 인코포레이티드

미국 일리노이주 60064 놀스 시카고 놀스 위키건 로드 1

아비에 도이치란트 게엠베하 운트 콤파니 카게

독일 65205 비스바덴, 막스-플랑크-링 2아

(72) 발명자

마크 헬무트

독일 67061 루드비히스하펜 크놀슈트라쎄 50 애보트 게엠베하 운트 콤파니 카게

크링 안드레아스

독일 67061 루드비히스하펜 크놀슈트라쎄 50 애보트 게엠베하 운트 콤파니 카게

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 34 항

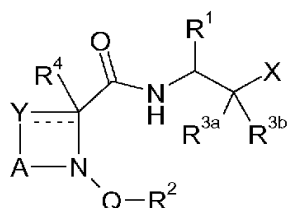
(54) 발명의 명칭

카복스아미드 화합물 및 칼파인 억제제로서의 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 신규한 카복사아미드 화합물 및 약제를 제조하기 위한 이의 용도에 관한 것이다. 당해 카복사아미드 화합물은 칼파인(칼슘 의존성 시스테인 프로테아제)의 억제제이다. 따라서, 본 발명은 또한 상승된 칼파인 활성과 관련된 장애를 치료하기 위한 당해 카복사아미드 화합물의 용도에 관한 것이다. 당해 카복사아미드 화합물은 화학식 I의 화합물, 이의 토포머 및 이의 약제학적으로 적합한 염이다:

화학식 I

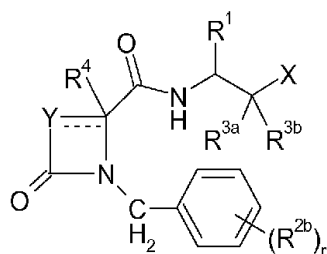


상기 화학식 I에서,

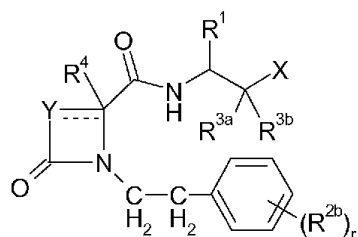
R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , Q, Y, A 및 X는 특허청구범위 및 명세서에서 언급된 의미를 갖는다.

특히, 당해 화합물은 이의 토포머 및 이의 약제학적으로 적합한 염을 포함하는 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물을 갖는다:

화학식 Ia



화학식 Ib



상기 화학식 Ia 및 화학식 Ib에서,

R^1 , r , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , Y 및 X는 특허청구범위에 언급된 의미를 갖는다.

이들 화합물 중, Y가 모이어티 CH_2-CH_2 , $CH_2-CH_2-CH_2$, $N(R^{y\#})-CH_2$, $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ 또는 $CH=CH-CH=$ (각각은 임의로 동일하거나 상이한 라디칼 R^y 로 대체된 1 또는 2개의 H-원자를 가지며, 여기서, R^y 및 $R^{y\#}$ 은 특허청구범위에 언급된 의미를 갖는다)인 것이 바람직하다.

(72) 발명자

안토스 카트야

독일 67061 루트비히스하펜 크놀슈트라쎄 50 애보트 게엠베하 운트 콤파니 카게

모엘러 아힘

독일 67061 루트비히스하펜 크놀슈트라쎄 50 애보트 게엠베하 운트 콤파니 카게

호른베르거 빌프리트

독일 67061 루트비히스하펜 크놀슈트라쎄 50 애보트 게엠베하 운트 콤파니 카게

허친스 찰스 더블유.

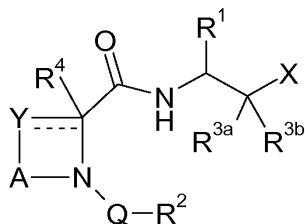
미국 일리노이주 60048 그린 옥스 프레리 릿지 로드 31005

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 카복스아미드 화합물 및 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

---는 단일 결합을 나타내거나, R⁴가 부재할 경우, 이중 결합을 나타내고;

R¹은

수소, C₁-C₁₀-알킬, C₂-C₁₀-알케닐, C₂-C₁₀-알키닐(여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 가질 수 있다),

C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 2개의 라디칼의 사이클로알킬 모이어티(moiety) 내의 CH₂ 그룹은 O, NH 또는 S로 대체될 수 있거나, 2개의 인접한 C 원자들은 이중 결합을 형성할 수 있고, 여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티는 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{1b}를 추가로 가질 수 있다),

아릴, 헤트아릴, 아릴-C₁-C₆-알킬, 아릴-C₂-C₆-알케닐, 헤트아릴-C₁-C₄-알킬 또는 헤트아릴-C₂-C₆-알케닐(여기서, 상기 언급된 마지막 6개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{1c}를 가질 수 있다)이고; 여기서,

R^{1a}는 서로 독립적으로 OH, SH, COOH, CN, OCH₂COOH, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알콕시, C₃-C₇-사이클로알킬옥시, C₁-C₆-알킬티오, C₁-C₆-할로알킬티오, COOR^{a1}, CONR^{a2}R^{a3}, SO₂NR^{a2}R^{a3}, -NR^{a2}-SO₂-R^{a4}, NR^{a2}-CO-R^{a5}, SO₂-R^{a4} 및 NR^{a6}R^{a7}로부터 선택되고;

R^{1b}는

서로 독립적으로 OH, SH, COOH, CN, OCH₂COOH, 할로젠, 페닐(이는 임의로 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d}를 갖는다),

C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬티오(여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 치환체 내의 알킬 모이어티는 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 가질 수 있다),

COOR^{b1}, CONR^{b2}R^{b3}, SO₂NR^{b2}R^{b3}, NR^{b2}-SO₂-R^{b4}, NR^{b2}-CO-R^{b5}, SO₂-R^{b4} 및 NR^{b6}R^{b7}로부터 선택되고,

추가로, 2개의 R^{1b} 라디칼은 함께 C₁-C₄-알킬렌 그룹을 형성할 수 있거나, 사이클로알킬의 인접한 C 원자들에 결합된 2개의 R^{1b} 라디칼은 이들이 결합된 탄소 원자들과 함께 벤젠 환을 또한 형성할 수 있고;

R^{1c}는

서로 독립적으로 OH, SH, 할로젠, NO₂, NH₂, CN, COOH, OCH₂COOH, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알킬티오(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 치환체 내의 알킬 모이어티는 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 가질 수 있다),

C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-사이클로알킬옥시(여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 라디칼의 사이클로알킬 모이어티는 1, 2, 3 또는 4개의 R^{1b} 라디칼을 가질 수 있고, 여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티 내의 1 또는 2개의 CH₂-그룹은 O, NH 또는 S로 대체될 수 있다),

아릴, 헤트아릴, O-아릴, O-CH₂-아릴(여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 라디칼은 아릴 모이어티에서 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{1d}를 가질 수 있다),

COOR^{c1}, CONR^{c2}R^{c3}, SO₂NR^{c2}R^{c3}, NR^{c2}-SO₂-R^{c4}, NR^{c2}-CO-R^{c5}, SO₂-R^{c4},

-(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7}(여기서, p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6) 및

O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7}(여기서, q = 2, 3, 4, 5 또는 6)로부터 선택되고; 여기서,

R^{a1}, R^{b1} 및 R^{c1}은 서로 독립적으로 H, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴 또는 헤트아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d}를 갖는다)이고,

R^{a2}, R^{b2} 및 R^{c2}는 서로 독립적으로 H, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴 또는 헤트아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d}를 갖는다)이고,

R^{a3}, R^{b3} 및 R^{c3}은 서로 독립적으로 H, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴 또는 헤트아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d}를 갖는다)이거나,

2개의 라디칼 R^{a2}와 R^{a3} 또는 R^{b2}와 R^{b3} 또는 R^{c2}와 R^{c3}은 N 원자와 함께 3원 내지 7원의, 임의로 치환된 질소 헤테로사이클(이는 O, N, S의 그룹으로부터의 1, 2 또는 3개의 추가의 상이하거나 동일한 헤테로원자를 환 구성원으로 하여 임의로 가질 수 있다)을 형성하고,

R^{a4}, R^{b4} 및 R^{c4}는 서로 독립적으로 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴 또는 헤트아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d}를 갖는다)이고,

R^{a5} , R^{b5} 및 R^{c5} 는 서로 독립적으로 R^{a1} , R^{b1} 및 R^{c1} 에 대해 언급된 의미 중 하나를 갖고,

R^{a6} , R^{b6} 및 R^{c6} 은 서로 독립적으로 H, C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시, C_1 - C_6 -할로알킬, C_1 - C_6 -알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a} 를 갖는다), 또는 C_2 - C_6 -알케닐, C_2 - C_6 -알키닐, C_3 - C_7 -사이클로알킬, C_3 - C_7 -사이클로알킬- C_1 - C_4 -알킬, C_3 - C_7 -헤테로사이클로알킬- C_1 - C_4 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_4 -알킬, CO- C_1 - C_6 -알킬, CO-O- C_1 - C_6 -알킬, SO_2 - C_1 - C_6 -알킬, 아릴, 헤프아릴, O-아릴, OCH_2 -아릴, 아릴- C_1 - C_4 -알킬, 헤프아릴- C_1 - C_4 -알킬, CO-아릴, CO-헤프아릴, CO-(아릴- C_1 - C_4 -알킬), CO-(헤프아릴- C_1 - C_4 -알킬), CO-O-아릴, CO-O-헤프아릴, CO-O-(아릴- C_1 - C_4 -알킬), CO-O-(헤프아릴- C_1 - C_4 -알킬), SO_2 -아릴, SO_2 -헤프아릴, SO_2 -(아릴- C_1 - C_4 -알킬) 또는 SO_2 -(헤프아릴- C_1 - C_4 -알킬)(여기서, 상기 언급된 마지막 18개의 라디칼 내의 아릴 및 헤프아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d} 를 갖는다)이고,

R^{a7} , R^{b7} 및 R^{c7} 은 서로 독립적으로 H, C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -할로알킬, C_1 - C_6 -알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a} 를 갖는다), 또는 C_2 - C_6 -알케닐, C_2 - C_6 -알키닐, C_3 - C_7 -사이클로알킬, C_3 - C_7 -사이클로알킬- C_1 - C_4 -알킬, C_3 - C_7 -헤테로사이클로알킬- C_1 - C_4 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_4 -알킬, 아릴, 아릴- C_1 - C_4 -알킬, 헤프아릴 또는 헤프아릴- C_1 - C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤프아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d} 를 갖는다)이거나,

2개의 라디칼 R^{a6} 과 R^{a7} 또는 R^{b6} 과 R^{b7} 또는 R^{c6} 과 R^{c7} 은 N 원자와 함께 3원 내지 7원의, 임의로 치환된 질소 헤테로사이클(이는 O, N 및 S의 그룹으로부터의 1, 2 또는 3개의 추가의 상이하거나 동일한 헤테로원자를 환 구성원으로서 임의로 가질 수 있다)을 형성하거나,

인접한 C 원자들에 결합된 2개의 라디칼 R^{1b} 또는 R^{1c} 는 이들이 결합된 C 원자들과 함께, 4원, 5원, 6원 또는 7원의, 임의로 치환된 카보사이클을 형성하거나, 또는 O, N 및 S의 그룹으로부터의 1, 2 또는 3개의 상이하거나 동일한 헤테로원자를 환 구성원으로서 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

R^{1d} 는 할로젠, OH, SH, NO_2 , COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -할로알킬, C_1 - C_6 -알콕시, C_1 - C_6 -할로알콕시, C_1 - C_6 -알킬티오, C_1 - C_6 -할로알킬티오, CO- C_1 - C_6 -알킬, CO-O- C_1 - C_6 -알킬, NH- C_1 - C_6 -알킬, NHCHO, NH-C(O)- C_1 - C_6 -알킬 및 SO_2 - C_1 - C_6 -알킬로부터 선택되거나; 인접한 탄소 원자들에 결합된 2개의 라디칼 R^{1d} 는 함께, 모이어티 -O-Alk"-O-(여기서, Alk"는, 치환되지 않거나 1 또는 2개의 수소 원자가 불소, 염소 또는 메틸로 대체될 수 있는 선형 C_1 - C_2 -알칸디일이다)를 형성할 수 있고;

R^2 는 C_3 - C_7 -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티 내의 CH_2 그룹은 O, NH 또는 S로 대체될 수 있거나, 2개의 인접한 C 원자들은 이중 결합을 형성할 수 있고, 여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티는 추가로 1, 2, 3 또는 4개의 R^{2a} 라디칼을 가질 수 있다), 아릴 또는 헤프아릴(여기서, 상기 아릴 및 헤프아릴은 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 R^{2b} 라디칼을 가질 수 있다)이고,

여기서,

R^{2a} 는 R^{1b} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,

R^{2b} 는 R^{1c} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,

R^{3a} 및 R^{3b} 는 서로 독립적으로 하이드록시 또는 C_1 - C_4 -알콕시이거나, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C=O 또는 $C=NR^3$ 이거나;

R^{3a} 와 R^{3b} 는 함께 모이어티 S-Alk-S, O-Alk-S 또는 O-Alk-O(여기서, Alk는, 치환되지 않거나, C_1 - C_4 -알킬 또는 할

로젠으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼로 치환될 수 있는 선형 C₂-C₅-알칸디일이다)를 형성하고;

R³은 H, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₂-C₆-알케닐, C₃-C₆-사이클로알킬, C₃-C₆-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₂-C₆-알케닐옥시, C₃-C₆-사이클로알킬옥시 또는 C₃-C₆-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬옥시이고;

R⁴는 부재하거나 수소를 나타내고;

A는 C=O, S(=O) 또는 S(=O)₂이고;

Q는 단일 결합 또는 포이머티 Alk'-Z이고, 여기서,

Z는 R²에 결합되며, 단일 결합, O, S, S(=O), S(=O)₂ 및 NR^q(여기서, R^q는 수소, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-할로알킬로부터 선택된다)로부터 선택되고;

Alk'는 선형 C₁-C₃-알칸디일(여기서, 1, 2 또는 3개의 수소 원자는 C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬 또는 할로젠으로 대체될 수 있다)이고;

X는 수소, 또는 화학식 C(=O)-O-R^{x1}, C(=O)-NR^{x2}-R^{x3}, C(=O)-N(R^{x4})-(C₁-C₆-알킬렌)-NR^{x2}-R^{x3} 또는 C(=O)-N(R^{x4})-NR^{x2}-R^{x3}의 라디칼이고, 여기서,

R^{x1}은 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬(여기서, 언급된 마지막 6개의 라디칼 내의 알킬, 알케닐, 알콕시, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa}를 갖는다), 또는 아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤테아릴 또는 헤테아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤테아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd}를 갖는다)이고,

R^{x2}는

H, OH, CN, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, CO-C₁-C₆-알킬, CO-O-C₁-C₆-알킬, SO₂-C₁-C₆-알킬, O-C₁-C₆-알킬(여기서, 언급된 마지막 10개의 라디칼 내의 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa}를 갖는다),

아릴, O-아릴, O-CH₂-아릴, 헤테아릴, O-CH₂-헤테아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤테아릴-C₁-C₄-알킬, CO-아릴, CO-헤테아릴, CO-(아릴-C₁-C₄-알킬), CO-(헤테아릴-C₁-C₄-알킬), CO-O-아릴, CO-O-헤테아릴, CO-O-(아릴-C₁-C₄-알킬), CO-O-(헤테아릴-C₁-C₄-알킬), SO₂-아릴, SO₂-헤테아릴, SO₂-(아릴-C₁-C₄-알킬) 또는 SO₂-(헤테아릴-C₁-C₄-알킬)(여기서, 언급된 마지막 19개의 라디칼 내의 아릴 및 헤테아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd}를 갖는다)이고,

R^{x3}은

H, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬(여기서, 언급된 마지막 6개의 라디칼 내의 알킬, 알케닐, 알콕시, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa}를 갖는다),

아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴 또는 헤트아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd}를 갖는다)이거나,

2개의 라디칼 R^{x2}와 R^{x3}은 질소 원자와 함께 3원 내지 7원 질소 헤테로사이클(이는 O, N, S의 그룹으로부터의 1, 2 또는 3개의 추가의 상이하거나 동일한 헤테로원자를 한 구성원으로서 임의로 가질 수 있고, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xb}를 가질 수 있다)을 형성하고,

R^{x4}는

H, OH, CN, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, CO-C₁-C₆-알킬, CO-O-C₁-C₆-알킬, SO₂-C₁-C₆-알킬(여기서, 언급된 마지막 9개의 라디칼 내의 알킬, 알케닐, 알콕시, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa}를 갖는다),

아릴, O-아릴, O-CH₂-아릴, 헤트아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴-C₁-C₄-알킬, CO-아릴, CO-헤트아릴, CO-(아릴-C₁-C₄-알킬), CO-(헤트아릴-C₁-C₄-알킬), CO-O-아릴, CO-O-헤트아릴, CO-O-(아릴-C₁-C₄-알킬), CO-O-(헤트아릴-C₁-C₄-알킬), SO₂-아릴, SO₂-헤트아릴, SO₂-(아릴-C₁-C₄-알킬) 또는 SO₂-(헤트아릴-C₁-C₄-알킬)(여기서, 상기 언급된 마지막 18개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd}를 갖는다)이고,

여기서,

R^{xa}는 R^{1a}에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며, R^{xb}는 R^{1b}에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며, R^{xd}는 R^{1d}에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며;

Y는 CH₂, CH₂-CH₂, CH₂CH₂CH₂, N(R^{y#})-CH₂ 또는 N(R^{y#})-CH₂-CH₂이거나, R⁴가 부재할 경우, 모이어티 CH=CH-CH=이고,

여기서, 상기한 6개의 모이어티 내의 1 또는 2개의 수소 원자는 라디칼 R^y로 대체될 수 있고,

R^y는

서로 독립적으로 수소, OH, SH, 할로젠, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알킬티오(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{ya}를 가질 수 있다),

C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-O(여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 라디칼 내의 사이클로알킬 모이어티는 1, 2, 3 또는 4개의 R^{yb} 라디칼을 가질 수 있고, 여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티 내의 1 또는 2개의 CH₂-그룹은 O, NH 또는 S로 대체될 수 있다),

아릴, 헤트아릴, O-아릴, CH₂-아릴, O-CH₂-아릴(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼은 아릴 모이어티에서 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yd}를 가질 수 있다),

COOR^{y1}, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4},

NH-CO-R^{y5}, SO₂-R^{y4},

-(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7}(여기서, p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6) 및

$O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ (여기서, $q = 2, 3, 4, 5$ 또는 6)로부터 선택되고,

여기서,

R^{ya} 는 R^{1a} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,

R^{yb} 는 R^{1b} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,

R^{yd} 는 R^{1d} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,

R^{y1} 은 R^{c1} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,

R^{y2} 는 R^{c2} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,

R^{y3} 은 R^{c3} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,

R^{y4} 는 R^{c4} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,

R^{y5} 는 R^{c5} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,

R^{y6} 은 R^{c6} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,

R^{y7} 은 R^{c7} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며;

$R^{y\#}$ 은

서로 독립적으로 수소, NH_2 , CN , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, OCH_2COOH , C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{ya} 를 가질 수 있다),

C_3-C_7 -사이클로알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬- O (여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 라디칼 내의 사이클로알킬 모이어티는 1, 2, 3 또는 4개의 R^{yb} 라디칼을 가질 수 있고, 여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티 내의 1 또는 2개의 CH_2 -그룹은 O , NH 또는 S 로 대체될 수 있다),

아릴, 헤테아릴, O -아릴, CH_2 -아릴, $O-CH_2$ -아릴(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼은 아릴 모이어티에서 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yd} 를 가질 수 있다),

$COOR^{y1}$, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$,

$NH-CO-R^{y5}$, SO_2-R^{y4} ,

$-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ (여기서, $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ 또는 6) 및

$O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ (여기서, $q = 2, 3, 4, 5$ 또는 6)로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, A가 $C=O$ 인, 카복스아미드 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Q가 CH_2 또는 CH_2CH_2 인, 카복스아미드 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 이

C_3-C_{10} -알킬(이는 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a} 를 가질 수 있다),

페닐- C_1-C_4 -알킬 및 헤트아릴- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 2개의 라디칼 내의 페닐 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{1c} 를 가질 수 있다)로부터 선택되는, 카복스아미드 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a} 가, 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 를 갖는 페닐인, 카복스아미드 화합물.

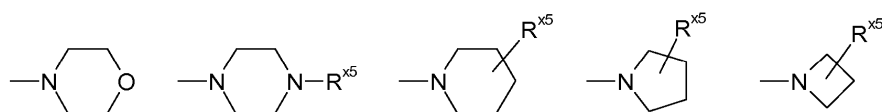
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I에서의 X가 $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ 라디칼이고, 여기서,

R^{x2} 는 H, OH, CN, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다), C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_7 -사이클로알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_3-C_7 -헤테로사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, 아릴, 헤트아릴, 아릴- C_1-C_4 -알킬 또는 헤트아릴- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd} 를 갖는다)이고,

R^{x3} 은 H, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬 또는 C_1-C_6 -알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다)이거나,

$NR^{x2}R^{x3}$ 은 화학식



(여기서, R^{x5} 는 수소이거나, 제1항에서 R^{xb} 에 대해 나타낸 의미를 갖는다)의 질소 헤테로사이클인, 카복스아미드 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, X가 $C(O)-NH_2$ 인, 카복스아미드 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, X가 $C(O)-NHR^{x22}$ 이고, 여기서, R^{x22} 는 CN, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다), C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_7 -사이클로알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_3-C_7 -헤테로사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, 아릴, 헤트아릴, 아릴- C_1-C_4 -알킬 또는 헤트아릴- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd} 를 갖는다)인, 카복스아미드 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^{x22} 가 C_1-C_4 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, 페닐- C_1-C_4 -알킬 또는 헤트아릴- C_1-C_4 -알킬이고, 여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd} 를 가지며, 헤트아릴은 환 구성원으로서 O, S 및 N으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로방향족 라디칼인, 카복스아미드 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 및 R^{3b} 가 하이드록시이거나, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 $C=O$ 인, 카복스아미드 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 수소인, 카복스아미드 화합물.

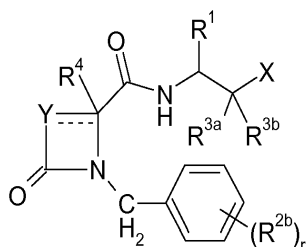
청구항 12

제11항에 있어서, 라디칼 R^4 를 갖는 탄소 원자가 주로 R-배열을 갖는, 카복스아미드 화합물.

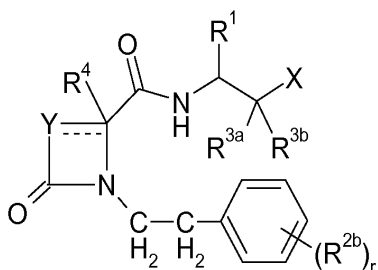
청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따르는 화학식 Ia 또는 화학식 Ib에 상응하는 카복스아미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염.

화학식 Ia



화학식 Ib



상기 화학식 Ia 및 화학식 Ib에서,

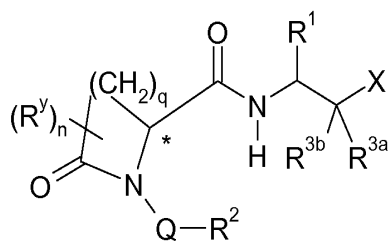
X , Y , R^1 , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} 및 R^4 는 상기에 언급된 의미를 가지며,

r 은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따르는 화학식 I-A에 상응하는 카복스아미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염.

화학식 I-A



상기 화학식 I-A에서,

X, Q, R¹, R², R³ᵃ, R³ᵇ 및 Rⁿ는 상기에 언급된 의미를 가지며,

n은 0, 1 또는 2이고,

q는 2 또는 3이고,

별표(*)는 키랄성의 중심을 나타낸다.

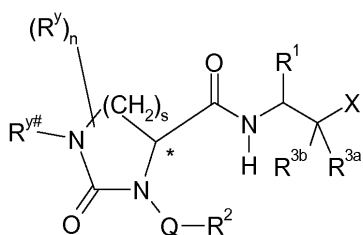
청구항 15

제14항에 있어서, q가 2인, 카복스아미드 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따르는 화학식 I-B에 상응하는 카복스아미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염.

화학식 I-B



상기 화학식 I-B에서,

X, Q, R¹, R², R³ᵃ, R³ᵇ, Rⁿ 및 Rⁿ#는 상기에 언급된 의미를 가지며,

n은 0, 1 또는 2이고,

s는 1 또는 2이고,

별표(*)는 키랄성의 중심을 나타낸다.

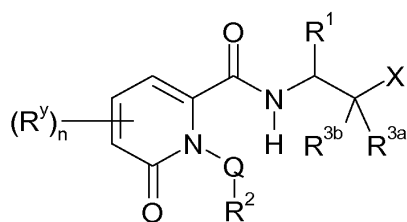
청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 별표로 표시된 탄소 원자가 주로 R-배열을 갖는, 카복스아미드 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따르는 화학식 I-C에 상응하는 카복스아미드 화합물, 이의 토토머 및 약제학적으로 적합한 염.

화학식 I-C



상기 화학식 I-C에서,

X, Q, R¹, R², R^{3a}, R^{3b} 및 R^y는 상기에 언급된 의미를 가지며,

n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 19

제14항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 CH₂이고, R²가 페닐(이는 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b}를 갖는다)인, 카복사아미드 화합물.

청구항 20

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 CH₂인, 카복사아미드 화합물.

청구항 21

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 CH₂CH₂인, 카복사아미드 화합물.

청구항 22

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이

C₃-C₁₀-알킬(이는 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 가질 수 있다),

페닐-C₁-C₄-알킬 및 헥사아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 2개의 라디칼 내의 페닐 및 헥사아릴은 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{1c}를 가질 수 있다)로부터 선택되는, 카복사아미드 화합물.

청구항 23

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, X가 C(O)-NHR^{x2}이고, 여기서, R^{x2}는 수소, CN, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa}를 갖는다), C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, 아릴, 헥사아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬 또는 헥사아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헥사아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd}를 갖는다)인, 카복사아미드 화합물.

청구항 24

제14항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 및 R^{3b}가 하이드록시이거나, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C=O인, 카복사아미드 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-(트리플루오로메톡시)-벤질]피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(나프탈렌-1-일메틸)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(나프탈렌-2-일메틸)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)벤질]-피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-6-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-페닐피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-시아노벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-(트리플루오로메틸)벤질]-피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-4-메틸-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-{3,4-디옥소-1-페닐-4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]부탄-2-일}-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-[4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일]-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3,5-디메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3,5-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-(4-(메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-(4-(이소부틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-(4-(사이클로부틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-(4-(메톡시아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-(피리딘-2-일)프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-페닐프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-(4-(에틸(메틸)아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 1-벤질-N-(4-(2-클로로벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
 N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드

트,

N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-(이소프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-(피리딘-2-일)프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(피리딘-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,

1-(2-클로로벤질)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-(2-클로로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-(2,6-디플루오로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질]피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2,6-디플루오로벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-페닐에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-벤질-1-메틸-2-옥소이미다졸리딘-4-카복스아미드,

N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-카복스아미드,

N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-벤질이소티아졸리딘-3-카복스아미드 1,1-디옥사이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 카복스아미드 화합물 및 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티아졸-5-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(4-모르폴리노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(4-(사이클로헥실아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-(2-벤조일히드라지닐)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티아졸-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티오펜-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-(2,6-디클로로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(피리딘-4-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(4-(옥사졸-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(페닐아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(4-(4-플루오로벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(4-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-((R)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-((S)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(티오펜-3-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(4-(푸란-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

1-벤질-N-(4-(2-벤질히드라지닐)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 카복스아미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 27

약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따르는 카복스아미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 카복스아미드 화합물, 이의 토토머 또는 약제학적으로 적합한 염을 포함하는 약제.

청구항 29

상승된 칼파인 활성과 관련된 장애, 손상 또는 상태의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따르는 카복스아미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염.

청구항 30

신경변성 장애 또는 손상, 만성 뇌 공급 결핍, 허혈 또는 외상이 관여된 결과로서 발생하는 신경변성 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 다발성 경화증 및 이에 수반되는 신경계에 대한 손상, 간질, 통증, 감염성 질환(예를 들면, 말라리아), 느린-채널 선천성 근무력증성 증후군(slow-channel congenital myasthenic syndrome), 미토콘드리아 경로를 통한 흥분독성 DNA 단편화, 심장 허혈 후 심장에 대한 손상, 골격근 손상, 근이영양증, 이영양성 근육에서의 괴사 과정, 평활근 세포의 증식으로부터 발생하는 손상, 관상동맥

혈관연축(coronary vasospasm), 뇌 혈관연축, 황반 변성, 눈의 백내장, 혈관성형술 후 혈관의 재협착, 상승된 인터루킨-I, TNF 또는 $A\beta$ 수준과 관련된 장애 또는 손상으로부터 선택되는 장애, 손상 또는 상태의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따르는 카복사아미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염.

청구항 31

신장 허혈 후 신장에 대한 손상, 및 신장 질환(예를 들면, 사구체신염 또는 당뇨병성 신경병증)으로부터 선택되는 장애, 손상 또는 상태의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따르는 카복사아미드 화합물.

청구항 32

종양 및 이의 전이에 대한 화학요법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따르는 카복사아미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염.

청구항 33

HIV 환자의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따르는 카복사아미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염.

청구항 34

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 기재된 질환, 상태 또는 손상을 치료하기 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화합물의 유효량을 투여함에 의한, 치료를 필요로 하는 포유류의 치료적 및/또는 예방적 처치 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 카복사아미드 화합물 및 약제를 제조하기 위한 이의 용도에 관한 것이다. 당해 카복사아미드 화합물은 칼파인(칼슘 의존성 시스테인 프로테아제)의 억제제이다. 따라서, 본 발명은 또한 상승된 칼파인 활성과 관련된 장애를 치료하기 위한 당해 카복사아미드 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 칼파인은 시스테인 프로테아제 그룹으로부터의 세포내 단백질분해 효소이며, 많은 세포 내에서 발견된다. 효소 칼파인은 상승된 칼슘 농도에 의해 활성화되는데, 이때 μ -몰 농도의 칼슘 이온에 의해 활성화되는 칼파인 I 또는 μ -칼파인과, m-몰 농도의 칼슘 이온에 의해 활성화되는 칼파인 II 또는 m-칼파인으로 구별된다. 현재, 추가의 칼파인 동종효소가 또한 가정되어 있다(문헌[M.E. Saez et al.; Drug Discovery Today **2006**, *11* (19/20), pp. 917-923]; 문헌[K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler **1995**, *376* (9), pp.523-529]).

[0003] 칼파인은 다양한 생리학적 과정에서 중요한 역할을 한다. 이들 과정으로는 단백질 키나아제 C와 같은 상이한 조절 단백질, MAP 2 및 스펙트린과 같은 세포골격 단백질, 및 근육 단백질의 절단, 류마티스성 관절염에서의 단백질 분해, 혈소판의 활성화시 단백질, 신경펩티드 대사 작용, 유사분열에서의 단백질, 및 문헌[M. J. Barrett et al., Life Sci. **1991**, *48*, pp.1659-69]; 문헌[K. Wang et al., Trends in Pharmacol. Sci. **1994**, *15*, pp. 412-419]에 열거된 다른 것들이 포함된다.

[0004] 상승된 칼파인 수준은 다양한 병태생리학적 과정에서 측정되어 왔는데, 예를 들면, 심장(예: 심근 경색), 신장, 폐, 간 또는 중추 신경계(예: 뇌졸중)의 허혈, 염증, 근이영양증, 눈의 백내장, 당뇨병, HIV 장애, 중추 신경계에 대한 상해(injury)(예: 뇌 외상), 알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병, 다발성 경화증 등(참조: 상기의 K.K. Wang) 및 감염성 질환(예를 들면, 말라리아) (문헌[I. M. Medana et al., Neuropath. and Appl. Neurobiol. **2007**, *33*, pp.179-192])이다. 이들 질환과, 대체적으로 또는 지속적으로 상승되는 세포내 칼슘 수준 사이에는 연관성이 있는 것으로 추정된다. 이는 칼슘-의존성 과정으로 되어 과다활성화되어 더 이상 정상적인 생리학적 제어가 되지 않게 된다. 이에 상응하여 칼파인의 과다활성화는 또한 병태생리학적 과정을 촉발시킬 수 있다.

[0005] 이러한 이유로, 칼파인의 억제제가 이들 질환을 치료하는 데 유용할 수 있는 것으로 가정되었다. 이러한 가정

은 각종 조사에 의해 확인되었다. 이에 따라, Seung-Chyul Hong et al.(문헌[Stroke **1994**, 25 (3), pp. 663-669]) 및 R. T. Bartus et al.(문헌[Neurological Res. **1995**, 17, pp. 249-258])은 칼파인 억제제가 뇌졸중 후에 발생하는 것과 같은 급성 신경변성 손상(impairment) 또는 허혈에서 신경보호 효과를 가짐을 입증하였다. K. E. Saatman et al.(문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1996**, 93, pp. 3428-3433])은 실험적인 뇌 외상 후, 칼파인 억제제가 또한 기억 수행 결함(memory performance deficit) 및 신경운동 손상으로부터의 회복을 개선하였음을 설명한다. C. L. Edelstein et al.(문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1995**, 92, pp. 7662-6])은 칼파인 억제제가 저산소증-손상된(hypoxia-damaged) 신장에 대해 보호 효과를 가짐을 발견하였다. Yoshida, Ken Ischi et al.(문헌[Jap. Circ. J. **1995**, 59 (1), pp. 40-48])은 칼파인 억제제가 허혈 또는 재관류에 의해 생긴 심장 손상 후에 유리한 효과를 가졌음을 지적하였다. 칼파인 억제제 BDA-410은 X. Li et al.(문헌[Mol. Biochem. Parasitol. **2007**, 155 (1), pp 26-32])에 의해 밝혀진 바와 같이 말라리아 발병기전의 마우스 모델에서 말라리아 감염의 진행을 지연시켰다.

[0006] 보다 최근의 연구는 칼파스타틴 형질전환(transgenic) 동물에서 칼파인의 천연 억제제의 발현이, 실험적 사구체 신염에서(J. Peltier et al.(문헌[J. Am. Soc. Nephrol. **2006**, 17, pp. 3415-3423])에 의해 밝혀짐), 안지오텐신 II-유도 고혈압에서의 심혈관 리모델링에서, 느린-채널 선천성 근무력증성 증후군(slow-channel congenital myasthenic syndrome)에서의 손상된 시냅스 전달에서(J. S. Groshong et al.(문헌[J. Clin. Invest. **2007**, 117 (10), pp 2903-2912])에 의해 밝혀짐), 미토콘드리아 경로를 통한 흥분독성 DNA 단편화에서(J. Takano et al.(문헌[J. Biol. Chem. **2005**, 280 (16), pp 16175-16184])에 의해 밝혀짐), 그리고 이영양성 근육에서의 괴사 과정에서(M. J. Spencer et al.(문헌[Hum. Mol. Gen. **2002**, 11(21), pp 2645-2655])에 의해 밝혀짐) 활성화된 칼파인의 병태생리학적 효과를 감쇠시킴을 보여주었다.

[0007] 근년에는 알츠하이머병의 발병에 관여하는 다수의 중요한 단백질의 기능 및 대사작용 둘 모두가 칼파인에 의해 조절됨이 밝혀졌다. 예를 들면, 흥분독성, 산화적 스트레스, 아니면 아밀로이드 단백질의 작용과 같은 각종 외적 영향은 신경 세포에서 칼파인의 과다활성화로 이어지고, 이는 케스케이드로서 CNS-특이적 키나아제 cdk5의 조절 이상을 야기시키고, 이에 이어서 이른바 타우(tau) 단백질의 과인산화(hyperphosphorylation)를 야기시킨다. 타우 단백질의 실제의 역할은 미소관 및 이에 따라 세포골격을 안정화하는 것으로 이루어지는 반면에, 인산화된 타우는 더 이상 이 기능을 수행할 수 없으며; 세포골격이 붕괴되고, 물질의 축삭 운반이 손상되고, 이에 따라 결국 신경 세포가 변성된다(문헌[G. Patrick et al., Nature **1999**, 402, pp 615-622]; 문헌[E. A. Monaco et al., Curr. Alzheimer Res. **2004**, 1 (1), pp 33-38]). 인산화된 타우의 축적은 추가로 이른바 신경원섬유 엉킴(neurofibrillary tangle, NFT)의 형성으로 이어지는데, NFT는 잘 알려진 아밀로이드 플라크와 함께 알츠하이머병의 병리학적 특징을 나타낸다. 일반적으로 타우병증(tauopathy)의 중요한 특징에 참고되는 타우 단백질에서의 유사한 변화가 또한, 예를 들면, 뇌졸중 후, 뇌의 염증, 파킨슨증, 정상압 수두증 및 크로이츠펠트-야콥병과 같은 다른 (신경)변성 장애에서 관찰된다.

[0008] 신경변성 과정에서의 칼파인의 관여는 칼파인의 특이적 및 천연 억제제인 칼파스타틴의 도움으로 형질전환 마우스에서 입증되었다(문헌[Higuchi et al.; J. Biol. Chem. **2005**, 280 (15), pp 15229-15237]). 칼파인 억제제의 도움으로 다발성 경화증의 마우스 모델에서 급성 자가면역 뇌척수염의 임상 징후를 현저하게 감소시키는 것이 가능하였다(문헌[F. Mokhtarian et al.; J. Neuroimmunology **2006**, 180, pp 135-146]). 한편 칼파인 억제제가 신경의 A β -유도 변성을 차단하고(문헌[Park et al.; J. Neurosci. **2005**, 25, pp 5365-5375]), 이에 더하여, β -아밀로이드 전구체 단백질(β APP)의 방출을 감소시킨다(문헌[J. Higaki et al., Neuron **1995**, 14, pp 651-659])이 추가로 밝혀졌다. 이러한 배경으로, 충분한 CNS 이용가능성을 갖는 칼파인 억제제는 일반적으로 신경변성 장애, 특히 또한 알츠하이머병의 치료를 위한 신규한 치료적 원리를 나타낸다.

[0009] 인터루킨-1 α 의 방출도 마찬가지로 칼파인 억제제에 의해 억제된다(문헌[N. Watanabe et al., Cytokine **1994**, 6(6), pp 597-601]). 칼파인 억제제가 종양 세포에 대해 세포독성 효과를 나타냄이 추가로 확인되었다(문헌[E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp., **1994**, 25.-28.Sept., Int. J. Oncol. S(Suppl.), **1994**, 381]).

[0010] HIV 장애에서의 칼파인의 관여는 단지 최근에 밝혀졌다. 이렇게 해서, HIV-유도 신경독성이 칼파인에 의해 매개됨이 입증되었다(문헌[O'Donnell et al.; J. Neurosci. **2006**, 26 (3), pp 981-990]). HIV 바이러스의 복제에서의 칼파인 관여가 또한 밝혀졌다(문헌[Teranishi et al.; Biochem. Biophys. Res. Comm. **2003**, 303 (3), pp 940-946]).

[0011] 최근의 조사는 칼파인이 통증의 인식인 이른바 침해수용(nociception)에서 일부 역할을 함을 나타낸다. 칼파인

억제제는 통증의 다양한 전임상 관련 모델에서, 예를 들면, 래트의 열적으로 유도된 통각과민증에서(문헌[Kunz et al., Pain **2004**, 110, pp 409-418]), 탁술-유도 신경병증에서(문헌[Wang et al.; Brain **2004**, 127, pp 671-679]), 그리고 급성 및 만성 염증성 과정에서(문헌[Cuzzocrea et al.; American Journal of Pathology **2000**, 157 (6), pp 2065-2079]) 뚜렷하게 유익한 효과를 보여주었다.

[0012] 신장 질환, 예를 들면, 만성 신장 질환(예: 당뇨병성 신경병증)의 발병에서 칼파인의 관여가 또한 최근에 밝혀졌다. 이에 따라, 동물 모델에서 천연 칼파인 억제제 칼파스타틴이 신장 허혈 재관류 동안 하향 조절됨이 Y. Shi et al.에 의해 입증되었다(문헌[Am. J. Physiol. Renal Physiol. **2000**, 279, pp 509-517]). 게다가, 문헌[A. Dnyanmote et al., Toxicology and Applied Pharmacology **2006**, 215, pp 146-157]은 칼파스타틴의 과잉발현을 통한 칼파인의 억제가 급성 신부전의 모델에서 DCVC-유도 신장 상해의 진행을 감소시킴을 보여주었다. 또한, Peltier et al.은 칼파인 활성화 및 분비가 실험적 사구체신염에서 사구체 상해를 촉진시킴을 입증하였다(문헌[J. Am. Soc. Nephrol. **2006**, 17, pp 3415-3423]). 또한, 칼파인 억제제가 신장 허혈-재관류에 의해 야기되는 신장 기능이상(dysfunction) 및 상해를 감소시키며, 이에 따라 대동맥혈관 수술 또는 신장 이식과 관련된 신장 상해에 대해 신장의 내성을 향상시키는 데 유용할 수 있음이 밝혀졌다(문헌[P. Chatterjee et al., Biochem. Pharmacol. **2005**, 7, pp 1121-1131]).

[0013] 칼파인 억제제의 추가의 가능한 적용이 문헌[M.E. Saez et al., Drug Discovery Today **2006**, 11 (19/20), pp 917-923]; 문헌[N. O. Carragher, Curr. Pharm. Design **2006**, 12, pp 615-638]; 문헌[K. K. Wang et al., Drugs of the Future **1998**, 23 (7), pp 741-749]; 및 문헌[Trends in Pharmacol.Sci. **1994**, 15, pp. 412-419]에 상술되어 있다.

[0014] 오늘날까지 기재된 칼파인 억제제에 대하여, 비가역적 억제제와 가역적 억제제, 그리고 펩티드 억제제와 비펩티드 억제제로 일반적으로 구별된다.

[0015] 비가역적 억제제는 통상 알킬화 물질이다. 이들은 먼저 비선택적으로 반응하고/하거나 체내에서 불안정하다는 단점을 갖는다. 이에 따라, 상응하는 억제제는 흔히 독성과 같은 원하지 않는 부작용을 나타내며, 따라서 이의 적용은 현저히 제한된다. 비가역적 억제제로는 에폭사이드, 예를 들면, E64, α -할로 케톤 및 디설파이드가 포함된다.

[0016] 다수의 공지된 가역적 칼파인 억제제는 특히 디펩티드 또는 트리펩티드로부터 유도되는 펩티드 알데히드, 예를 들면, Z-Val-Phe-H(MDL 28170)이다. 알데히드로부터 구조적으로 유도되는 유도체 및 전구약물이 또한 기재되어 있으며, 특히 상응하는 아세탈 및 헤미아세탈(예: 하이드록시테트라하이드로-푸란, 하이드록시옥사졸리딘, 하이드록시모르폴린 등)이지만, 또한 이민 또는 히드라존도 기재되어 있다. 그러나 생리학적 조건 하에서 펩티드 알데히드 및 관련 화합물은 통상 단점을 갖는데, 이는 이들의 반응성으로 인해 이들이 자주 불안정하고, 빠르게 대사되고, 비특이적 반응으로 되기 쉬워서 마찬가지로 독성 효과를 야기시킬 수 있다는 것이다(문헌[J. A. Fehrentz and B. Castro, Synthesis **1983**, pp 676-78]).

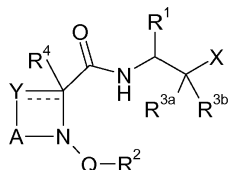
[0017] 근년에, 아민 모이어티(moiety)에 β -케토 작용을 갖고 칼파인을 억제하는 다수의 비펩티드 카복사미드가 기재되어 왔다. 이에 따라, 국제공개공보 제WO-98/16512호는 아미노 그룹이 4-피페리딘카복실산 화합물에 의해 아미드화된 3-아미노-2-옥소 카복실산 유도체를 기재한다. 국제공개공보 제WO-99/17775호는 퀴놀린카복실산에 의해 아미드화된 유사한 화합물을 기재한다. 국제공개공보 제WO-98/25883호, 제WO-98/25899호 및 제WO-99/54294호는 아미노 그룹이 치환된 벤조산에 의해 아미드화된 3-아미노-2-옥소 카복실산 유도체를 기재한다. 국제공개공보 제WO-99/61423호는 아미노 그룹이 테트라하이드로퀴놀린/이소퀴놀린 및 2,3-디하이드로인돌/이소인돌 잔기를 갖는 방향족 카복실산으로 아미드화된 3-아미노-2-옥소 카복실산 유도체를 기재한다. 방향족 카복실산 잔기가 헤테로사이클로알킬 라디칼 또는 (헤테로)아릴 라디칼(이는 임의로 링커(linker)를 통해 연결된다)을 갖는 유사한 화합물이 국제공개공보 제WO-99/54320호, 제WO-99/54310호, 제WO-99/54304호 및 제WO-99/54305호에 기재되어 있다. 마찬가지로, 국제공개공보 제WO-08/080969호는 피리딘 환의 위치 2에서 질소 원자를 통해 치환된 피라졸에 연결된 3-아미노-2-옥소 카복실산 유도체의 니코틴아미드를 기재한다. 국제공개공보 제WO-03/080182호는 폐 질환의 치료를 위한 상기에 언급된 아미드의 용도를 기재한다. 거기서 언급된 비펩티드 칼파인 억제제 또한 다수의 단점을 갖는데, 특히 관련 시스템인 프로테아제, 예를 들면, 각종 카텝신에 관한 낮거나 부재인 선택성이며, 이는 마찬가지로 아마도 원하지 않는 부작용으로 이어질 것이다.

[0018] 국제공개공보 제WO-07/016589호 및 제WO-08/106130호는 3-위치에 *N*-아실화 2-피롤리딘카복실아미도 그룹을 갖는 2-옥소 카복실산 유도체를 기재한다. 또한, 간염 C 바이러스 감염을 치료하기 위한 이의 용도가 개시되어 있다.

[0019] 따라서, 본 발명은 낮은 혈청 농도에서도 칼파인을 억제하는, 특히 선택적으로 억제하는 화합물을 제공하는 목적에 기초한다. 당해 화합물은 특히 칼파인의 억제와 관련하여 높은 선택성을 나타내고자 하였으며, 즉, 다른 시스테인 프로테아제, 예를 들면, 카텝신을 전혀 억제하지 않거나, 보다 높은 농도에서만 억제하고자 하였다.

[0020] 당해 목적 및 추가의 목적이 하기에 기재된 화학식 I의 카복사미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의해 달성된다.

[0021] 화학식 I



[0022]

[0023] 상기 화학식 I에서,

[0024] --- 는 단일 결합을 나타내거나, R^4 가 부재할 경우, 이중 결합을 나타내고;

[0025] R^1 은

[0026] 수소, C_1 - C_{10} -알킬, C_2 - C_{10} -알케닐, C_2 - C_{10} -알키닐(여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a} 를 가질 수 있다),

[0027] C_3 - C_7 -사이클로알킬, C_3 - C_7 -사이클로알킬- C_1 - C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 2개의 라디칼의 사이클로알킬 모이어티(moiety) 내의 CH_2 그룹은 O, NH 또는 S로 대체될 수 있거나, 2개의 인접한 C 원자들은 이중 결합을 형성할 수 있고, 여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티는 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{1b} 를 추가로 가질 수 있다),

[0028] 아릴, 헤트아릴, 아릴- C_1 - C_6 -알킬, 아릴- C_2 - C_6 -알케닐, 헤트아릴- C_1 - C_4 -알킬 또는 헤트아릴- C_2 - C_6 -알케닐(여기서, 상기 언급된 마지막 6개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{1c} 를 가질 수 있다)이고; 여기서,

[0029] R^{1a} 는 서로 독립적으로 OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -알콕시, C_1 - C_6 -할로알콕시, C_3 - C_7 -사이클로알킬옥시, C_1 - C_6 -알킬티오, C_1 - C_6 -할로알킬티오, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} 및 $NR^{a6}R^{a7}$ 로부터 선택되고,

[0030] R^{1b} 는

[0031] 서로 독립적으로 OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , 할로젠, 페닐(이는 임의로 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d} 를 갖는다),

[0032] C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시, C_1 - C_6 -알킬티오(여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 치환체 내의 알킬 모이어티는 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a} 를 가질 수 있다),

[0033] $COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} 및 $NR^{b6}R^{b7}$ 로부터 선택되고,

[0034] 추가로, 2개의 R^{1b} 라디칼은 함께 C_1 - C_4 -알킬렌 그룹을 형성할 수 있거나, 사이클로알킬의 인접한 C 원자들에 결합된 2개의 R^{1b} 라디칼은 이들이 결합된 탄소 원자들과 함께 벤젠 환을 또한 형성할 수 있고,

[0035] R^{1c} 는

[0036] 서로 독립적으로 OH, SH, 할로젠, NO_2 , NH_2 , CN, COOH, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시, C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_4 -

알킬, C₁-C₆-알킬티오(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 치환체 내의 알킬 모이어티는 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 가질 수 있다),

[0037] C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-사이클로알킬옥시(여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 라디칼의 사이클로알킬 모이어티는 1, 2, 3 또는 4개의 R^{1b} 라디칼을 가질 수 있고, 여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티 내의 1 또는 2개의 CH₂-그룹은 O, NH 또는 S로 대체될 수 있다),

[0038] 아릴, 헤트아릴, O-아릴, O-CH₂-아릴(여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 라디칼은 아릴 모이어티에서 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{1d}를 가질 수 있다),

[0039] COOR^{c1}, CONR^{c2}R^{c3}, SO₂NR^{c2}R^{c3}, NR^{c2}-SO₂-R^{c4}, NR^{c2}-CO-R^{c5}, SO₂-R^{c4},

[0040] -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7}(여기서, p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6) 및

[0041] O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7}(여기서, q = 2, 3, 4, 5 또는 6)로부터 선택되고; 여기서,

[0042] R^{a1}, R^{b1} 및 R^{c1}은 서로 독립적으로 H, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴 또는 헤트아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d}를 갖는다)이고,

[0043] R^{a2}, R^{b2} 및 R^{c2}은 서로 독립적으로 H, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴 또는 헤트아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d}를 갖는다)이고,

[0044] R^{a3}, R^{b3} 및 R^{c3}은 서로 독립적으로 H, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴 또는 헤트아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d}를 갖는다)이거나,

[0045] 2개의 라디칼 R^{a2}와 R^{a3} 또는 R^{b2}와 R^{b3} 또는 R^{c2}와 R^{c3}은 N 원자와 함께 3원 내지 7원의, 임의로 치환된 질소 헤테로사이클(이는 O, N, S의 그룹으로부터의 1, 2 또는 3개의 추가의 상이하거나 동일한 헤테로원자를 환 구성원으로서 임의로 가질 수 있다)을 형성하고,

[0046] R^{a4}, R^{b4} 및 R^{c4}는 서로 독립적으로 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴 또는 헤트아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d}를 갖는다)이고,

[0047] R^{a5}, R^{b5} 및 R^{c5}는 서로 독립적으로 R^{a1}, R^{b1} 및 R^{c1}에 대해 언급된 의미 중 하나를 갖고,

- [0048] R^{a6} , R^{b6} 및 R^{c6} 은 서로 독립적으로 H, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a} 를 갖는다), 또는 C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_7 -사이클로알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_3-C_7 -헤테로사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, CO- C_1-C_6 -알킬, CO-O- C_1-C_6 -알킬, $SO_2-C_1-C_6$ -알킬, 아릴, 헤프아릴, O-아릴, OCH_2 -아릴, 아릴- C_1-C_4 -알킬, 헤프아릴- C_1-C_4 -알킬, CO-아릴, CO-헤프아릴, CO-(아릴- C_1-C_4 -알킬), CO-(헤프아릴- C_1-C_4 -알킬), CO-O-아릴, CO-O-헤프아릴, CO-O-(아릴- C_1-C_4 -알킬), CO-O-(헤프아릴- C_1-C_4 -알킬), SO_2 -아릴, SO_2 -헤프아릴, SO_2 -(아릴- C_1-C_4 -알킬) 또는 SO_2 -(헤프아릴- C_1-C_4 -알킬) (여기서, 상기 언급된 마지막 18개의 라디칼 내의 아릴 및 헤프아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d} 를 갖는다)이고,
- [0049] R^{a7} , R^{b7} 및 R^{c7} 은 서로 독립적으로 H, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a} 를 갖는다), 또는 C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_7 -사이클로알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_3-C_7 -헤테로사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_4 -알킬, 헤프아릴 또는 헤프아릴- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤프아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1d} 를 갖는다)이거나,
- [0050] 2개의 라디칼 R^{a6} 과 R^{a7} 또는 R^{b6} 과 R^{b7} 또는 R^{c6} 과 R^{c7} 은 N 원자와 함께 3원 내지 7원의, 임의로 치환된 질소 헤테로사이클(이는 O, N 및 S의 그룹으로부터의 1, 2 또는 3개의 추가의 상이하거나 동일한 헤테로원자를 환 구성원으로서 임의로 가질 수 있다)을 형성하거나,
- [0051] 인접한 C 원자들에 결합된 2개의 라디칼 R^{1b} 또는 R^{1c} 는 이들이 결합된 C 원자들과 함께, 4원, 5원, 6원 또는 7원의, 임의로 치환된 카보사이클을 형성하거나, 또는 O, N 및 S의 그룹으로부터의 1, 2 또는 3개의 상이하거나 동일한 헤테로원자를 환 구성원으로서 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;
- [0052] R^{1d} 는 할로젠, OH, SH, NO_2 , COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알콕시, C_1-C_6 -알킬티오, C_1-C_6 -할로알킬티오, CO- C_1-C_6 -알킬, CO-O- C_1-C_6 -알킬, NH- C_1-C_6 -알킬, NHCHO, NH-C(O)- C_1-C_6 -알킬 및 $SO_2-C_1-C_6$ -알킬로부터 선택되거나,
- [0053] 인접한 탄소 원자들에 결합된 2개의 라디칼 R^{1d} 는 함께, 모이어티 -O-Alk"-O-(여기서, Alk"는, 치환되지 않거나 1 또는 2개의 수소 원자가 불소, 염소 또는 메틸로 대체될 수 있는 선형 C_1-C_2 -알칸디일이며, 예를 들면, Alk"는 CH_2 , CF_2 , CHF, $CHCH_3$ 또는 $C(CH_3)_2$, 특히 CH_2 이다)를 형성할 수 있고;
- [0054] R^2 는 C_3-C_7 -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티 내의 CH_2 그룹은 O, NH 또는 S로 대체될 수 있거나, 2개의 인접한 C 원자들은 이중 결합을 형성할 수 있고, 여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티는 추가로 1, 2, 3 또는 4개의 R^{2a} 라디칼을 가질 수 있다),
- [0055] 아릴 또는 헤프아릴(여기서, 상기 아릴 및 헤프아릴은 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 R^{2b} 라디칼을 가질 수 있다)이고;
- [0056] 여기서,
- [0057] R^{2a} 는 R^{1b} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,
- [0058] R^{2b} 는 R^{1c} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며;
- [0059] R^{3a} 및 R^{3b} 는 서로 독립적으로 하이드록시 또는 C_1-C_4 -알콕시이거나, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C=O 또는 C=NR³이거나;

- [0060] R^{3a} 와 R^{3b} 는 함께 모이어티 S-Alk-S, O-Alk-S 또는 O-Alk-O(여기서, Alk는, 치환되지 않거나, C₁-C₄-알킬 또는 할로젠으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼로 치환될 수 있는 선형 C₂-C₅-알칸디일이다)를 형성하고;
- [0061] R^3 은 H, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₂-C₆-알케닐, C₃-C₆-사이클로알킬, C₃-C₆-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₂-C₆-알케닐옥시, C₃-C₆-사이클로알킬옥시 또는 C₃-C₆-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬옥시이고;
- [0062] R^4 는 부재하거나 수소를 나타내고;
- [0063] A는 C=O, S(=O) 또는 S(=O)₂이고;
- [0064] Q는 단일 결합 또는 모이어티 Alk'-Z이고, 여기서,
- [0065] Z는 R^2 에 결합되며, 단일 결합, O, S, S(=O), S(=O)₂ 및 NR^q (여기서, R^q 는 수소, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-할로알킬로부터 선택된다)로부터 선택되고;
- [0066] Alk'는 선형 C₁-C₃-알칸디일(여기서, 1, 2 또는 3개의 수소 원자는 C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬 또는 할로젠으로 대체될 수 있다)이고;
- [0067] X는 수소, 또는 화학식 C(=O)-O- R^{x1} , C(=O)- $NR^{x2}R^{x3}$, C(=O)-N(R^{x4})-(C₁-C₆-알킬렌)- $NR^{x2}R^{x3}$ 또는 C(=O)-N(R^{x4})- $NR^{x2}R^{x3}$ 의 라디칼이고, 여기서,
- [0068] R^{x1} 은 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬(여기서, 언급된 마지막 6개의 라디칼 내의 알킬, 알케닐, 알콕시, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다), 또는 아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤테아릴 또는 헤테아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤테아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd} 를 갖는다)이고,
- [0069] R^{x2} 는
- [0070] H, OH, CN, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, CO-C₁-C₆-알킬, CO-O-C₁-C₆-알킬, SO₂-C₁-C₆-알킬, O-C₁-C₆-알킬(여기서, 언급된 마지막 10개의 라디칼 내의 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다),
- [0071] 아릴, O-아릴, O-CH₂-아릴, 헤테아릴, O-CH₂-헤테아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤테아릴-C₁-C₄-알킬, CO-아릴, CO-헤테아릴, CO-(아릴-C₁-C₄-알킬), CO-(헤테아릴-C₁-C₄-알킬), CO-O-아릴, CO-O-헤테아릴, CO-O-(아릴-C₁-C₄-알킬), CO-O-(헤테아릴-C₁-C₄-알킬), SO₂-아릴, SO₂-헤테아릴, SO₂-(아릴-C₁-C₄-알킬) 또는 SO₂-(헤테아릴-C₁-C₄-알킬)(여기서, 언급된 마지막 19개의 라디칼 내의 아릴 및 헤테아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd} 를 갖는다)이고,
- [0072] R^{x3} 은
- [0073] H, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬(여기서, 언급된 마지막 6개의 라디칼 내의 알킬, 알케닐, 알콕시, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테

로사이클로알킬은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다),

[0074] 아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴 또는 헤트아릴-C₁-C₄-알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd} 를 갖는다)이거나,

[0075] 2개의 라디칼 R^{x2} 와 R^{x3} 은 질소 원자와 함께 3원 내지 7원 질소 헤테로사이클(이는 O, N, S의 그룹으로부터의 1, 2 또는 3개의 추가의 상이하거나 동일한 헤테로원자를 환 구성원으로서 임의로 가질 수 있고, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xb} 를 가질 수 있다)을 형성하고,

[0076] R^{x4} 는

[0077] H, OH, CN, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다), 또는 C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, CO-C₁-C₆-알킬, CO-O-C₁-C₆-알킬, SO₂-C₁-C₆-알킬(여기서, 언급된 마지막 9개의 라디칼 내의 알킬, 알케닐, 알콕시, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다),

[0078] 아릴, O-아릴, O-CH₂-아릴, 헤트아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬, 헤트아릴-C₁-C₄-알킬, CO-아릴, CO-헤트아릴, CO-(아릴-C₁-C₄-알킬), CO-(헤트아릴-C₁-C₄-알킬), CO-O-아릴, CO-O-헤트아릴, CO-O-(아릴-C₁-C₄-알킬), CO-O-(헤트아릴-C₁-C₄-알킬), SO₂-아릴, SO₂-헤트아릴, SO₂-(아릴-C₁-C₄-알킬) 또는 SO₂-(헤트아릴-C₁-C₄-알킬)(여기서, 상기 언급된 마지막 18개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd} 를 갖는다)이고,

[0079] 여기서,

[0080] R^{xa} 는 R^{1a} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며, R^{xb} 는 R^{1b} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며, R^{xd} 는 R^{1d} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며;

[0081] Y는 CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂, N($R^{y#}$)-CH₂ 또는 N($R^{y#}$)-CH₂-CH₂이거나, R^4 가 부재할 경우, 모이어티 CH=CH-CH=이고, 여기서, 상기에 언급된 6개의 잔기 내의 1 또는 2개의 수소 원자는 라디칼 R^y 로 대체될 수 있고,

[0082] R^y 는

[0083] 서로 독립적으로 수소, OH, SH, 할로젠, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₆-알킬티오(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{ya} 를 가질 수 있다),

[0084] C₃-C₇-사이클로알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-사이클로알킬-O(여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 라디칼 내의 사이클로알킬 모이어티는 1, 2, 3 또는 4개의 R^{yb} 라디칼을 가질 수 있고, 여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티 내의 1 또는 2개의 CH₂-그룹은 O, NH 또는 S로 대체될 수 있다),

[0085] 아릴, 헤트아릴, O-아릴, CH₂-아릴, O-CH₂-아릴(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼은 아릴 모이어티에서 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yd} 를 가질 수 있다),

[0086] COOR^{y1}, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4},

[0087] NH-CO-R^{y5}, SO₂-R^{y4},

- [0088] $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ (여기서, $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ 또는 6) 및
- [0089] $O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ (여기서, $q = 2, 3, 4, 5$ 또는 6)로부터 선택되고,
- [0090] 여기서,
- [0091] R^{ya} 는 R^{1a} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,
- [0092] R^{yb} 는 R^{1b} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,
- [0093] R^{yd} 는 R^{1d} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,
- [0094] R^{y1} 은 R^{c1} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,
- [0095] R^{y2} 는 R^{c2} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,
- [0096] R^{y3} 은 R^{c3} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,
- [0097] R^{y4} 는 R^{c4} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,
- [0098] R^{y5} 는 R^{c5} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,
- [0099] R^{y6} 은 R^{c6} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며,
- [0100] R^{y7} 은 R^{c7} 에 대해 나타낸 의미 중 하나를 가지며;
- [0101] $R^{y\#}$ 은
- [0102] 서로 독립적으로 수소, NH_2 , CN , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, OCH_2COOH , C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{ya} 를 가질 수 있다),
- [0103] C_3-C_7 -사이클로알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬- O (여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 라디칼 내의 사이클로알킬 모이어티는 1, 2, 3 또는 4개의 R^{yb} 라디칼을 가질 수 있고, 여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티 내의 1 또는 2개의 CH_2 -그룹은 O , NH 또는 S 로 대체될 수 있다),
- [0104] 아릴, 헥사아릴, O -아릴, CH_2 -아릴, $O-CH_2$ -아릴(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼은 아릴 모이어티에서 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{yd} 를 가질 수 있다),
- [0105] $COOR^{y1}$, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$,
- [0106] $NH-CO-R^{y5}$, SO_2-R^{y4} ,
- [0107] $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ (여기서, $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ 또는 6) 및
- [0108] $O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ (여기서, $q = 2, 3, 4, 5$ 또는 6)로부터 선택된다.
- [0109] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 카복사미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염에 관한 것이다.
- [0110] 본 발명의 화학식 I의 카복사미드 화합물, 이의 염 및 이의 토토머는 낮은 농도에서도 칼파인을 효과적으로 억제한다. 추가로 이들은 다른 시스테인 프로테아제, 예를 들면, 카텝신 B, 카텝신 K, 카텝신 L 및 카텝신 S와 비교하여 칼파인의 억제와 관련하여 높은 선택성에 의해 구별된다.

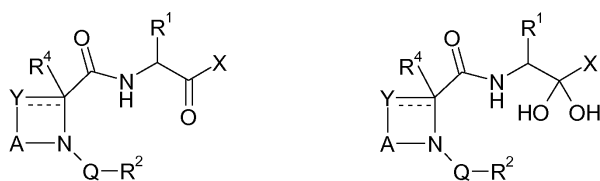
[0111] 따라서, 본 발명의 화학식 I의 카복스아미드 화합물, 이의 염 및 이의 토토머는 생물에서, 특히 사람에서 상승된 칼파인 활성과 관련된 장애 및 상태를 치료하기에 특히 적합하다.

[0112] 따라서, 본 발명은 또한 약제, 특히 상승된 칼파인 활성과 관련된 장애 또는 상태를 치료하기에 적합한 약제를 제조하기 위한, 화학식 I의 카복스아미드 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염의 용도에 관한 것이다.

[0113] 본 발명은 추가로 약제, 특히 상승된 칼파인 활성과 관련된 장애 또는 상태를 치료하기에 적합한 약제에 관한 것이다. 당해 약제는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화학식 I의 카복스아미드 화합물, 이의 토토머 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0114] 화학식 I의 카복스아미드 화합물은 β -케토 화합물의 형태일 수 있으며, 즉, 도식 A에서 좌측에 있는 화학식에 나타낸 바와 같이, 화학식 I의 화합물에서 라디칼 R^{3a} 와 R^{3b} 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성한다. 본 발명의 화합물은 또한 수화물의 형태일 수 있으며, 즉, 도식 A에서 우측에 있는 화학식에 나타낸 바와 같이, 라디칼 R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 OH이다. 도식 A에서 R^1 , R^2 , R^4 , Q, X, A 및 Y는 상기에 언급된 의미를 갖는다.

[0115] 도식 A:



(I) $R^{3a}/R^{3b} = O$ 의 경우

(II) $R^{3a} = R^{3b} = OH$ 의 경우

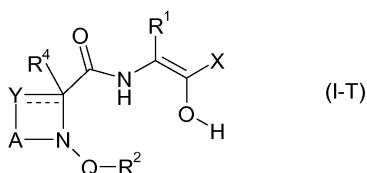
[0116]

[0117] 물의 존재 하에서, 특히 생리학적 조건 하에서는, 통상 β -케토 형태 및 수화물 형태 둘 모두가 혼합물로 존재한다.

[0118] 단지 β -케토 형태만이 하기의 화학식 및 설명에 나타나 있는 경우, 이는 또한 달리 지시되지 않는 한 수화물 및 이와 β -케토 형태의 혼합물도 포함하고자 한다. 수화물과 β -케토 형태는 칼파인 억제제로서 마찬가지로 적합하다.

[0119] 본 발명의 화학식 I의 카복스아미드 화합물은 또한 R^{3a} 와 R^{3b} 가 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 경우 토토머를 형성할 수 있다. 토토머는 칼파인 억제제로서 마찬가지로 적합하다. 언급될 토토머의 특징에는 화학식 I-T의 화합물이다.

[0120] [화학식 I-T]



[0121]

[0122] 상기 화학식 I-T에서,

[0123] R^1 , R^2 , R^4 , Q, A, X 및 Y는 상기에 언급된 의미를 갖는다.

[0124] 본 발명의 화학식 I의 카복스아미드 화합물은 또한 알칸올과 함께 헤미아세탈, 헤미케탈, 아세탈 또는 케탈을 형성하거나, 1급 아민 또는 암모니아와 함께 이민을 형성할 수 있다. 이들 화합물은 화합물 I(여기서, $CR^{3a,3b}$ 는 카보닐 그룹(즉, $C=O$) 또는 $C(OH)_2$ 이다)의 전구약물이기 때문에 칼파인 억제제로서 마찬가지로 적합하다. 따라서, 라디칼 R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나 또는 둘 모두가 알칸올로부터 유도되는 라디칼, 특히 C_1 - C_4 -알콕시인 화합물

이 또한 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0125] 본 명세서에서 사용된 용어 전구약물은 대사 조건 하에서 화학식 I의 화합물로 변환되는 화합물을 말한다. 상기에 언급된 헤미아세탈, 헤미케탈, 아세탈 및 케탈은 별도로 하고, 화합물 I의 전구약물로는 R^{3a} 와 R^{3b} 가 함께 그룹 $O-Alk-O$, $S-Alk-O$ 또는 $S-Alk-S$ 를 형성하는 화학식 I의 화합물이 포함되는데, 여기서, Alk는, 치환되지 않거나, C_1-C_4 -알킬 또는 할로겐으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼로 치환될 수 있는 선형 C_2-C_5 -알칸디일이며, 이러한 그룹의 예로는 $O(CH_2)_2O$, $O(CH_2)_5O$, $O(CH_2)_4O$, $S(CH_2)_2O$, $S(CH_2)_5O$, $S(CH_2)_4O$ 등이 포함된다. 추가의 화합물 I의 전구약물로는 R^{3a} 와 R^{3b} 가 탄소 원자와 함께 그룹 $C=NR^3$ 을 형성하는 화학식 I의 화합물이 포함되는데, 여기서, R^3 은 H, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_2-C_6 -알케닐, C_3-C_6 -사이클로알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_2-C_6 -알케닐옥시, C_3-C_6 -사이클로알킬옥시, C_3-C_6 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬옥시로부터 선택된다. 대사 조건 하에서, 상기에 언급된 전구약물은 상응하는 화학식 I의 β -케토 화합물($CR^{3a}R^{3b}$ 는 $C=O$ 이다)로 변환되거나, 이의 수화물($CR^{3a}R^{3b}$ 는 $C(OH)_2$ 이다)로 변환된다. 마찬가지로, R^{3a} 및 R^{3b} 가 C_1-C_4 -알콕시인 화합물이 전구약물로서 유용하다.

[0126] 화학식 I의 카복사미드 화합물, 이의 토토머 또는 이의 전구약물의 약제학적으로 적합한 염, 특히 생리학적으로 허용되는 유기 산 또는 무기 산과의 산 부가 염을 동일하게 사용할 수 있다. 적합한 생리학적으로 허용되는 유기 산 및 무기 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 유기 설폰산, 예를 들면, C_1-C_4 -알킬설폰산(예: 메탄설폰산), 지환족 설폰산(예: S-(+)-10-캄포설폰산) 및 방향족 설폰산(예: 벤젠설폰산 및 톨루엔설폰산), 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 디카복실산 및 트리카복실산 및 하이드록시 카복실산, 예를 들면, 옥살산, 말론산, 말레산, 푸마르산, 점액산, 락트산, 타르타르산, 시트르산, 글리콜산 및 아디프산과, 또한 시스- 및 트랜스-신남산, 푸란-2-카복실산 및 벤조산이다. 추가의 적합한 산이 문헌["Fortschritte der Arzneimittelforschung", Volume 10, pages 224 참조, Birkhauser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966]에 기재되어 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염은 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라염의 형태일 수 있으며, 이는 이들이 화학식 I의 분자당 상기에 언급된 산 분자를 1, 2, 3 또는 4개 포함할 수 있음을 의미한다. 산 분자는 이의 산성 형태 또는 음이온으로서 존재할 수 있다.

[0127] 본 발명의 화합물은 부분입체이성체의 혼합물, 또는 2개의 부분입체이성체 중 하나가 풍부한 부분입체이성체의 혼합물, 또는 본질적으로 부분입체이성체적으로 순수한 화합물(부분입체이성체 과잉률(de) > 90%)의 형태일 수 있다. 당해 화합물은 바람직하게는 본질적으로 부분입체이성체적으로 순수한 화합물(부분입체이성체 과잉률(de) > 90%)의 형태이다. 게다가, 본 발명의 화합물 I은 (예를 들면, 라세미체로서의) 에난티오머의 혼합물, 2개의 에난티오머 중 하나가 풍부한 에난티오머의 혼합물, 또는 본질적으로 에난티오머적으로 순수한 화합물(에난티오머 과잉률(ee) > 90%)의 형태일 수 있다. 그러나, 본 발명의 화합물은 라디칼 R^1 을 갖는 탄소 원자의 배열과 관련하여 자주 에피머화되기 쉬우며, 따라서 이 탄소 원자와 관련하여 혼합물이 자주 얻어지거나, 또는 이 C 원자와 관련하여 균일한 배열을 나타내는 화합물이 생리학적 조건 하에서 혼합물을 형성한다. 그러나, 다른 입체중심 및 이와 관련된 에난티오머 및 부분입체이성체의 발생과 관련하여, 에난티오머적으로 순수하거나 부분입체이성체적으로 순수한 화합물을 사용하는 것이 바람직하다. 특히, --- 이 단일 결합을 나타내는 화학식 I의 화합물은 R^4 를 갖는 탄소 원자에 키랄성의 중심이 있을 것이다.

[0128] 본 명세서의 내용에서, 달리 기술되지 않는 한, 용어 "알킬", "알콕시", "알킬티오", "할로알킬", "할로알콕시", "할로알킬티오", "알케닐", "알키닐", "알킬렌" 및 이들로부터 유도되는 라디칼은 항상 비분지형 및 분지형 "알킬", "알콕시", "알킬티오", "할로알킬", "할로알콕시", "할로알킬티오", "알케닐", "알키닐" 및 "알킬렌"을 각각 포함한다.

[0129] 접두사 C_n-C_m -은 탄화수소 단위에서 각각의 탄소수를 나타낸다. 달리 지시되지 않는 한, 할로겐화 치환체는 바람직하게는 1 내지 5개의 동일하거나 상이한 할로겐 원자, 특히 불소 원자 또는 염소 원자를 갖는다. 본 명세서의 내용에서 C_0 -알킬렌 또는 $(CH_2)_0$ 또는 유사한 표현은 달리 지시되지 않는 한 단일 결합을 나타낸다.

[0130] 용어 "할로겐"은 각각의 경우에, 불소, 브롬, 염소 또는 요오드, 특히 불소, 염소 또는 브롬을 나타낸다.

[0131] 다른 의미의 예는 다음과 같다:

- [0132] 알킬, 및, 예를 들면, 알콕시, 알킬티오, 아릴알킬, 헤테아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 알콕시알킬에서의 알킬 모이어티: 하나 이상의 C 원자를 갖는 포화, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼, 예를 들면, 1 내지 4개, 1 내지 6개 또는 1 내지 10개의 탄소 원자, 예를 들면, C₁-C₆-알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필. 본 발명의 한 양태에서, 알킬은 C₁-C₄-알킬과 같은 작은 알킬 그룹을 나타낸다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 알킬은 C₅-C₁₀-알킬과 같은 보다 큰 알킬 그룹을 나타낸다.
- [0133] 할로알킬: 상기에 언급된 통상 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 C 원자를 가지며, 수소 원자가 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드와 같은 할로젠 원자로 부분적으로 또는 완전히 대체된 알킬 라디칼, 예를 들면, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로플루오로메틸, 디클로로플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 2-요오도에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-클로로-2-플루오로에틸, 2-클로로-2,2-디플루오로에틸, 2,2-디클로로-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 펜타플루오로에틸, 2-플루오로프로필, 3-플루오로프로필, 2,2-디플루오로프로필, 2,3-디플루오로프로필, 2-클로로프로필, 3-클로로프로필, 2,3-디클로로프로필, 2-브로모프로필, 3-브로모프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 3,3,3-트리클로로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 헵타플루오로프로필, 1-(플루오로메틸)-2-플루오로에틸, 1-(클로로메틸)-2-클로로에틸, 1-(브로모메틸)-2-브로모에틸, 4-플루오로부틸, 4-클로로부틸, 4-브로모부틸 및 노나플루오로부틸.
- [0134] 사이클로알킬, 및, 예를 들면, 사이클로알콕시 또는 사이클로알킬-C₁-C₆-알킬에서의 사이클로알킬 모이어티: 3개 이상의 C 원자, 예를 들면, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 탄소 환 구성원을 갖는 모노사이클릭, 포화 탄화수소 그룹, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실.
- [0135] 알케닐, 및, 예를 들면, 아릴-(C₂-C₆)-알케닐에서의 알케닐 부분: 2개 이상의 C 원자, 예를 들면, 2 내지 4개, 2 내지 6개 또는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 임의의 위치에 하나의 이중 결합을 갖는 1가의 불포화된 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼, 예를 들면, C₂-C₆-알케닐, 예를 들면, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-메틸에테닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-메틸-1-부테닐, 2-메틸-1-부테닐, 3-메틸-1-부테닐, 1-메틸-2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-메틸-3-부테닐, 2-메틸-3-부테닐, 3-메틸-3-부테닐, 1,1-디메틸-2-프로페닐, 1,2-디메틸-1-프로페닐, 1,2-디메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-프로페닐, 1-에틸-2-프로페닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 1-메틸-1-펜테닐, 2-메틸-1-펜테닐, 3-메틸-1-펜테닐, 4-메틸-1-펜테닐, 1-메틸-2-펜테닐, 2-메틸-2-펜테닐, 3-메틸-2-펜테닐, 4-메틸-2-펜테닐, 1-메틸-3-펜테닐, 2-메틸-3-펜테닐, 3-메틸-3-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-메틸-4-펜테닐, 2-메틸-4-펜테닐, 3-메틸-4-펜테닐, 4-메틸-4-펜테닐, 1,1-디메틸-2-부테닐, 1,1-디메틸-3-부테닐, 1,2-디메틸-1-부테닐, 1,2-디메틸-2-부테닐, 1,2-디메틸-3-부테닐, 1,3-디메틸-1-부테닐, 1,3-디메틸-2-부테닐, 1,3-디메틸-3-부테닐, 2,2-디메틸-3-부테닐, 2,3-디메틸-1-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-3-부테닐, 3,3-디메틸-1-부테닐, 3,3-디메틸-2-부테닐, 1-에틸-1-부테닐, 1-에틸-2-부테닐, 1-에틸-3-부테닐, 2-에틸-1-부테닐, 2-에틸-2-부테닐, 2-에틸-3-부테닐, 1,1,2-트리메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-메틸-2-프로페닐, 1-에틸-2-메틸-1-프로페닐, 1-에틸-2-메틸-2-프로페닐.
- [0136] 알키닐: 2개 이상의 C 원자, 예를 들면, 2 내지 4개, 2 내지 6개 또는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 임의의 위치에 그러나 인접하지 않고서 1 또는 2개의 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 그룹, 예를 들면, C₂-C₆-알키닐, 예를 들면, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-메틸-2-프로피닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-메틸-2-부티닐, 1-메틸-3-부티닐, 2-메틸-3-부티닐, 3-메틸-1-부티닐, 1,1-디메틸-2-프로피닐, 1-에틸-2-프로피닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐, 1-메틸-2-펜티닐, 1-메틸-3-펜티닐, 1-메틸-4-펜티닐, 2-메틸-3-펜티닐, 2-메틸-4-펜티닐, 3-메틸-1-펜티닐, 3-메틸-4-펜티닐, 4-메틸-1-펜티닐, 4-메틸-2-펜티닐, 1,1-디메틸-2-부티닐, 1,1-디메틸-3-부티닐, 1,2-디메틸-3-부티닐, 2,2-디메틸-3-부티닐, 3,3-디메틸-1-부티닐, 1-에틸-2-부티닐, 1-에틸-3-부티닐, 2-에틸-3-부티닐, 1-에틸-1-메틸-2-프로피닐.

- [0137] 알콕시, 또는, 예를 들면, 알콕시알킬에서의 알콕시 부분:
- [0138] 바람직하게는 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 C 원자를 가지며, O 원자를 통해 연결된 상기에 정의된 알킬: 예를 들면, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시, 부톡시, 1-메틸프로폭시, 2-메틸프로폭시 또는 1,1-디메틸에톡시, 펜톡시, 1-메틸부톡시, 2-메틸부톡시, 3-메틸부톡시, 1,1-디메틸프로폭시, 1,2-디메틸프로폭시, 2,2-디메틸프로폭시, 1-에틸프로폭시, 헥소시, 1-메틸헥소시, 2-메틸헥소시, 3-메틸헥소시, 4-메틸헥소시, 1,1-디메틸부톡시, 1,2-디메틸부톡시, 1,3-디메틸부톡시, 2,2-디메틸부톡시, 2,3-디메틸부톡시, 3,3-디메틸부톡시, 1-에틸부톡시, 2-에틸부톡시, 1,1,2-트리메틸프로폭시, 1,2,2-트리메틸프로폭시, 1-에틸-1-메틸프로폭시 또는 1-에틸-2-메틸프로폭시.
- [0139] 할로알콕시: 이들 그룹의 수소 원자가 할로젠 원자로 부분적으로 또는 완전히 대체된 상기에 기재된 알콕시, 즉, 예를 들면, C₁-C₆-할로알콕시, 예를 들면, 클로로메톡시, 디클로로메톡시, 트리클로로메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로플루오로메톡시, 디클로로플루오로메톡시, 클로로디플루오로메톡시, 2-플루오로에톡시, 2-클로로에톡시, 2-브로모에톡시, 2-요오도에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2-클로로-2-플루오로에톡시, 2-클로로-2,2-디플루오로에톡시, 2,2-디클로로-2-플루오로에톡시, 2,2,2-트리클로로에톡시, 펜타플루오로에톡시, 2-플루오로프로폭시, 3-플루오로프로폭시, 2,2-디플루오로프로폭시, 2,3-디플루오로프로폭시, 2-클로로프로폭시, 3-클로로프로폭시, 2,3-디클로로프로폭시, 2-브로모프로폭시, 3-브로모프로폭시, 3,3,3-트리플루오로프로폭시, 3,3,3-트리클로로프로폭시, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시, 헵타플루오로프로폭시, 1-(플루오로메틸)-2-플루오로에톡시, 1-(클로로메틸)-2-클로로에톡시, 1-(브로모메틸)-2-브로모에톡시, 4-플루오로부톡시, 4-클로로부톡시, 4-브로모부톡시, 노나플루오로부톡시, 5-플루오로-1-펜톡시, 5-클로로-1-펜톡시, 5-브로모-1-펜톡시, 5-요오도-1-펜톡시, 5,5,5-트리클로로-1-펜톡시, 운데카플루오로펜톡시, 6-플루오로-1-헥소시, 6-클로로-1-헥소시, 6-브로모-1-헥소시, 6-요오도-1-헥소시, 6,6,6-트리클로로-1-헥소시 또는 도데카-플루오로헥소시, 특히 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2-플루오로에톡시, 2-클로로에톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시.
- [0140] 알콕시알킬: 통상 1 내지 4개의 C 원자를 가지며, 1개의 수소 원자가 통상 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 C 원자를 갖는 알콕시 라디칼로 대체된 알킬 라디칼. 이의 예는 CH₂-OCH₃, CH₂-OC₂H₅, n-프로폭시메틸, CH₂-OCH(CH₃)₂, n-부톡시메틸, (1-메틸프로폭시)메틸, (2-메틸프로폭시)메틸, CH₂-OC(CH₃)₃, 2-(메톡시)에틸, 2-(에톡시)에틸, 2-(n-프로폭시)에틸, 2-(1-메틸에톡시)에틸, 2-(n-부톡시)에틸, 2-(1-메틸프로폭시)에틸, 2-(2-메틸프로폭시)에틸, 2-(1,1-디메틸-에톡시)에틸, 2-(메톡시)프로필, 2-(에톡시)프로필, 2-(n-프로폭시)프로필, 2-(1-메틸-에톡시)프로필, 2-(n-부톡시)프로필, 2-(1-메틸프로폭시)프로필, 2-(2-메틸프로폭시)프로필, 2-(1,1-디메틸에톡시)프로필, 3-(메톡시)프로필, 3-(에톡시)프로필, 3-(n-프로폭시)프로필, 3-(1-메틸에톡시)프로필, 3-(n-부톡시)프로필, 3-(1-메틸-프로폭시)프로필, 3-(2-메틸프로폭시)프로필, 3-(1,1-디메틸에톡시)프로필, 2-(메톡시)부틸, 2-(에톡시)부틸, 2-(n-프로폭시)부틸, 2-(1-메틸에톡시)부틸, 2-(n-부톡시)부틸, 2-(1-메틸프로폭시)부틸, 2-(2-메틸프로폭시)부틸, 2-(1,1-디메틸에톡시)부틸, 3-(메톡시)부틸, 3-(에톡시)부틸, 3-(n-프로폭시)부틸, 3-(1-메틸에톡시)부틸, 3-(n-부톡시)부틸, 3-(1-메틸프로폭시)부틸, 3-(2-메틸프로폭시)부틸, 3-(1,1-디메틸에톡시)부틸, 4-(메톡시)부틸, 4-(에톡시)부틸, 4-(n-프로폭시)부틸, 4-(1-메틸에톡시)부틸, 4-(n-부톡시)부틸, 4-(1-메틸프로폭시)부틸, 4-(2-메틸프로폭시)부틸, 4-(1,1-디메틸에톡시)부틸 등이다.
- [0141] 알킬티오: 바람직하게는 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 C 원자를 가지며, S 원자를 통해 연결된 상기에 정의된 알킬, 예를 들면, 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오 등.
- [0142] 할로알킬티오: 바람직하게는 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 C 원자를 가지며, S 원자를 통해 연결된 상기에 정의된 할로알킬, 예를 들면, 플루오로메틸티오, 디플루오로메틸티오, 트리플루오로메틸티오, 2-플루오로에틸티오, 2,2-디플루오로에틸티오, 2,2,2-트리플루오로에틸티오, 펜타플루오로에틸티오, 2-플루오로프로필티오, 3-플루오로프로필티오, 2,2-디플루오로프로필티오, 2,3-디플루오로프로필티오 및 헵타플루오로프로필티오.
- [0143] 아릴: 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼, 예를 들면, 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐.
- [0144] 헤테로사이클릴: 포화 또는 부분 불포화될 수 있고, 통상 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 환 원자를 가지며, 이들 환 원자 중 통상 1, 2, 3 또는 4개, 특히 1, 2 또는 3개가 환 구성원으로서의 탄소 원자 이외에 N, S 또는 O와 같

은 헤테로원자인 헤테로사이클릭 라디칼.

- [0145] 포화 헤테로사이클의 예는 특히 다음과 같다:
- [0146] 헤테로사이클로알킬: 즉, 통상 3, 4, 5, 6 또는 7개의 환 원자를 가지며, 이들 환 원자 중 통상 1, 2 또는 3개는 환 구성원으로서의 탄소 원자 이외에 N, S 또는 O와 같은 헤테로원자인 포화 헤테로사이클릭 라디칼. 이들로는 예를 들면, 다음이 포함된다:
- [0147] C-결합된 3 내지 4원의 포화 환, 예를 들면:
- [0148] 2-옥시라닐, 2-옥세타닐, 3-옥세타닐, 2-아지리디닐, 3-티에타닐, 1-아제티디닐, 2-아제티디닐.
- [0149] C-결합된 5원의 포화 환, 예를 들면:
- [0150] 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 테트라하이드로피롤-2-일, 테트라하이드로피롤-3-일, 테트라하이드로피라졸-3-일, 테트라하이드로-피라졸-4-일, 테트라하이드로이속사졸-3-일, 테트라하이드로이속사졸-4-일, 테트라하이드로이속사졸-5-일, 1,2-옥사티올란-3-일, 1,2-옥사티올란-4-일, 1,2-옥사티올란-5-일, 테트라하이드로이소티아졸-3-일, 테트라하이드로이소티아졸-4-일, 테트라하이드로이소티아졸-5-일, 1,2-디티올란-3-일, 1,2-디티올란-4-일, 테트라하이드로이미다졸-2-일, 테트라하이드로이미다졸-4-일, 테트라하이드로옥사졸-2-일, 테트라하이드로옥사졸-4-일, 테트라하이드로옥사졸-5-일, 테트라하이드로티아졸-2-일, 테트라하이드로티아졸-4-일, 테트라하이드로티아졸-5-일, 1,3-디옥솔란-2-일, 1,3-디옥솔란-4-일, 1,3-옥사티올란-2-일, 1,3-옥사티올란-4-일, 1,3-옥사티올란-5-일, 1,3-디티올란-2-일, 1,3-디티올란-4-일, 1,3,2-디옥사티올란-4-일.
- [0151] C-결합된 6원의 포화 환, 예를 들면:
- [0152] 테트라하이드로피란-2-일, 테트라하이드로피란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 테트라하이드로티오피란-2-일, 테트라하이드로티오피란-3-일, 테트라하이드로티오피란-4-일, 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디옥산-4-일, 1,3-디옥산-5-일, 1,4-디옥산-2-일, 1,3-디티안-2-일, 1,3-디티안-4-일, 1,3-디티안-5-일, 1,4-디티안-2-일, 1,3-옥사티안-2-일, 1,3-옥사티안-4-일, 1,3-옥사티안-5-일, 1,3-옥사티안-6-일, 1,4-옥사티안-2-일, 1,4-옥사티안-3-일, 1,2-디티안-3-일, 1,2-디티안-4-일, 헥사하이드로피리미딘-2-일, 헥사하이드로피리미딘-4-일, 헥사하이드로피리미딘-5-일, 헥사하이드로피라진-2-일, 헥사하이드로피리다진-3-일, 헥사하이드로피리다진-4-일, 테트라하이드로-1,3-옥사진-2-일, 테트라하이드로-1,3-옥사진-4-일, 테트라하이드로-1,3-옥사진-5-일, 테트라하이드로-1,3-옥사진-6-일, 테트라하이드로-1,3-티아진-2-일, 테트라하이드로-1,3-티아진-4-일, 테트라하이드로-1,3-티아진-5-일, 테트라하이드로-1,3-티아진-6-일, 테트라하이드로-1,4-티아진-2-일, 테트라하이드로-1,4-티아진-3-일, 테트라하이드로-1,4-옥사진-2-일, 테트라하이드로-1,4-옥사진-3-일, 테트라하이드로-1,2-옥사진-3-일, 테트라하이드로-1,2-옥사진-4-일, 테트라하이드로-1,2-옥사진-5-일, 테트라하이드로-1,2-옥사진-6-일.
- [0153] N-결합된 5원의 포화 환, 예를 들면:
- [0154] 테트라하이드로피롤-1-일, 테트라하이드로피라졸-1-일, 테트라하이드로이속사졸-2-일, 테트라하이드로이소티아졸-2-일, 테트라하이드로이미다졸-1-일, 테트라하이드로옥사졸-3-일, 테트라하이드로티아졸-3-일.
- [0155] N-결합된 6원의 포화 환, 예를 들면:
- [0156] 피페리딘-1-일, 헥사하이드로피리미딘-1-일, 헥사하이드로피라진-1-일, 헥사하이드로-피리다진-1-일, 테트라하이드로-1,3-옥사진-3-일, 테트라하이드로-1,3-티아진-3-일, 테트라하이드로-1,4-티아진-4-일, 테트라하이드로-1,4-옥사진-4-일, 테트라하이드로-1,2-옥사진-2-일.
- [0157] 통상 4, 5, 6 또는 7개의 환 원자를 가지며, 이들 환 원자 중 통상 1, 2 또는 3개는 환 구성원으로서의 탄소 원자 이외에 N, S 또는 O와 같은 헤테로원자인 불포화 헤테로사이클릭 라디칼. 이들로는 예를 들면, 다음이 포함된다:
- [0158] C-결합된 5원의 부분 불포화 환, 예를 들면:
- [0159] 2,3-디하이드로푸란-2-일, 2,3-디하이드로푸란-3-일, 2,5-디하이드로푸란-2-일, 2,5-디하이드로-푸란-3-일, 4,5-디하이드로푸란-2-일, 4,5-디하이드로푸란-3-일, 2,3-디하이드로티엔-2-일, 2,3-디하이드로티엔-3-일, 2,5-디하이드로티엔-2-일, 2,5-디하이드로티엔-3-일, 4,5-디하이드로-티엔-2-일, 4,5-디하이드로티엔-3-일, 2,3-디

하이드로-1H-피롤-2-일, 2,3-디하이드로-1H-피롤-3-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-2-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 4,5-디하이드로-1H-피롤-2-일, 4,5-디하이드로-1H-피롤-3-일, 3,4-디하이드로-2H-피롤-2-일, 3,4-디하이드로-2H-피롤-3-일, 3,4-디하이드로-5H-피롤-2-일, 3,4-디하이드로-5H-피롤-3-일, 4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일, 4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-일, 4,5-디하이드로-1H-피라졸-5-일, 2,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일, 2,5-디하이드로-1H-피라졸-4-일, 2,5-디하이드로-1H-피라졸-5-일, 4,5-디하이드로이속사졸-3-일, 4,5-디하이드로이속사졸-4-일, 4,5-디하이드로이속사졸-5-일, 2,5-디하이드로이속사졸-3-일, 2,5-디하이드로이속사졸-4-일, 2,5-디하이드로이속사졸-5-일, 2,3-디하이드로이속사졸-3-일, 2,3-디하이드로이속사졸-4-일, 2,3-디하이드로이속사졸-5-일, 4,5-디하이드로이소티아졸-3-일, 4,5-디하이드로이소티아졸-4-일, 4,5-디하이드로이소티아졸-5-일, 2,5-디하이드로이소티아졸-3-일, 2,5-디하이드로이소티아졸-4-일, 2,5-디하이드로이소티아졸-5-일, 2,3-디하이드로이소티아졸-3-일, 2,3-디하이드로이소티아졸-4-일, 2,3-디하이드로이소티아졸-5-일, 4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일, 4,5-디하이드로-1H-이미다졸-4-일, 4,5-디하이드로-1H-이미다졸-5-일, 2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일, 2,5-디하이드로-1H-이미다졸-4-일, 2,5-디하이드로-1H-이미다졸-5-일, 2,3-디하이드로-1H-이미다졸-2-일, 2,3-디하이드로-1H-이미다졸-4-일, 4,5-디하이드로옥사졸-2-일, 4,5-디하이드로옥사졸-4-일, 4,5-디하이드로옥사졸-5-일, 2,5-디하이드로옥사졸-2-일, 2,5-디하이드로옥사졸-4-일, 2,5-디하이드로옥사졸-5-일, 2,3-디하이드로옥사졸-2-일, 2,3-디하이드로옥사졸-4-일, 2,3-디하이드로옥사졸-5-일, 4,5-디하이드로티아졸-2-일, 4,5-디하이드로티아졸-4-일, 4,5-디하이드로티아졸-5-일, 2,5-디하이드로티아졸-2-일, 2,5-디하이드로티아졸-4-일, 2,5-디하이드로티아졸-5-일, 2,3-디하이드로티아졸-2-일, 2,3-디하이드로티아졸-4-일, 2,3-디하이드로티아졸-5-일, 1,3-디옥솔-2-일, 1,3-디옥솔-4-일, 1,3-디티올-2-일, 1,3-디티올-4-일, 1,3-옥사티올-2-일, 1,3-옥사티올-4-일, 1,3-옥사티올-5-일.

[0160] C-결합된 6원의 부분 불포화 환, 예를 들면:

[0161] 2H-3,4-디하이드로피란-6-일, 2H-3,4-디하이드로피란-5-일, 2H-3,4-디하이드로피란-4-일, 2H-3,4-디하이드로피란-3-일, 2H-3,4-디하이드로피란-2-일, 2H-3,4-디하이드로티오피란-6-일, 2H-3,4-디하이드로티오피란-5-일, 2H-3,4-디하이드로티오피란-4-일, 2H-3,4-디하이드로티오피란-3-일, 2H-3,4-디하이드로티오피란-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-5-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-3-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-2-일, 2H-5,6-디하이드로피란-2-일, 2H-5,6-디하이드로피란-3-일, 2H-5,6-디하이드로피란-4-일, 2H-5,6-디하이드로피란-5-일, 2H-5,6-디하이드로티오피란-2-일, 2H-5,6-디하이드로티오피란-3-일, 2H-5,6-디하이드로티오피란-4-일, 2H-5,6-디하이드로티오피란-5-일, 2H-5,6-디하이드로티오피란-6-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-5-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-6-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-2-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-3-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-4-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-5-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일, 4H-피란-2-일, 4H-피란-3-일, 4H-피란-4-일, 4H-티오피란-2-일, 4H-티오피란-3-일, 4H-티오피란-4-일, 1,4-디하이드로피리딘-2-일, 1,4-디하이드로피리딘-3-일, 1,4-디하이드로피리딘-4-일, 2H-피란-2-일, 2H-피란-3-일, 2H-피란-4-일, 2H-피란-5-일, 2H-피란-6-일, 2H-티오피란-2-일, 2H-티오피란-3-일, 2H-티오피란-4-일, 2H-티오피란-5-일, 2H-티오피란-6-일, 1,2-디하이드로피리딘-2-일, 1,2-디하이드로피리딘-3-일, 1,2-디하이드로피리딘-4-일, 1,2-디하이드로피리딘-5-일, 1,2-디하이드로피리딘-6-일, 3,4-디하이드로피리딘-2-일, 3,4-디하이드로피리딘-3-일, 3,4-디하이드로피리딘-4-일, 3,4-디하이드로피리딘-5-일, 3,4-디하이드로피리딘-6-일, 2,5-디하이드로피리딘-2-일, 2,5-디하이드로피리딘-3-일, 2,5-디하이드로피리딘-4-일, 2,5-디하이드로피리딘-5-일, 2,5-디하이드로피리딘-6-일, 2,3-디하이드로피리딘-2-일, 2,3-디하이드로피리딘-3-일, 2,3-디하이드로피리딘-4-일, 2,3-디하이드로피리딘-5-일, 2,3-디하이드로피리딘-6-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-3-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-4-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-5-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-6-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-3-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-4-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-5-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-6-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-3-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-4-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-5-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-6-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-3-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-4-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-5-일, 4H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-6-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-옥사진-3-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-옥사진-4-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-옥사진-5-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-옥사진-6-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-티아진-3-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-티아진-4-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-티아진-5-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-티아진-6-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-옥사진-3-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-옥사진-4-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-옥사진-5-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-옥사진-6-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-티아진-3-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-티아진-4-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-티아진-5-일, 2H-

3,4-디하이드로-1,2-티아진-6-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리다진-3-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리다진-4-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리다진-5-일, 2,3,4,5-테트라하이드로피리다진-6-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리다진-3-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리다진-4-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-3-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-4-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-5-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-6-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리다진-3-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리다진-4-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-옥사진-2-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-옥사진-4-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-옥사진-5-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-옥사진-6-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-티아진-2-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-티아진-4-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-티아진-5-일, 4H-5,6-디하이드로-1,3-티아진-6-일, 3,4,5-6-테트라하이드로피리미딘-2-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-4-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-5-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피라진-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피라진-5-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-6-일, 2,3-디하이드로-1,4-티아진-2-일, 2,3-디하이드로-1,4-티아진-3-일, 2,3-디하이드로-1,4-티아진-5-일, 2,3-디하이드로-1,4-티아진-6-일, 2H-1,3-옥사진-2-일, 2H-1,3-옥사진-4-일, 2H-1,3-옥사진-5-일, 2H-1,3-옥사진-6-일, 2H-1,3-티아진-2-일, 2H-1,3-티아진-4-일, 2H-1,3-티아진-5-일, 2H-1,3-티아진-6-일, 4H-1,3-옥사진-2-일, 4H-1,3-옥사진-4-일, 4H-1,3-옥사진-5-일, 4H-1,3-옥사진-6-일, 4H-1,3-티아진-2-일, 4H-1,3-티아진-4-일, 4H-1,3-티아진-5-일, 4H-1,3-티아진-6-일, 6H-1,3-옥사진-2-일, 6H-1,3-옥사진-4-일, 6H-1,3-옥사진-5-일, 6H-1,3-옥사진-6-일, 6H-1,3-티아진-2-일, 6H-1,3-옥사진-4-일, 6H-1,3-옥사진-5-일, 6H-1,3-티아진-6-일, 2H-1,4-옥사진-2-일, 2H-1,4-옥사진-3-일, 2H-1,4-옥사진-5-일, 2H-1,4-옥사진-6-일, 2H-1,4-티아진-2-일, 2H-1,4-티아진-3-일, 2H-1,4-티아진-5-일, 2H-1,4-티아진-6-일, 4H-1,4-옥사진-2-일, 4H-1,4-옥사진-3-일, 4H-1,4-티아진-2-일, 4H-1,4-티아진-3-일, 1,4-디하이드로피리다진-3-일, 1,4-디하이드로피리다진-4-일, 1,4-디하이드로피리다진-5-일, 1,4-디하이드로피리다진-6-일, 1,4-디하이드로피라진-2-일, 1,2-디하이드로피라진-2-일, 1,2-디하이드로피라진-3-일, 1,2-디하이드로피라진-5-일, 1,2-디하이드로피라진-6-일, 1,4-디하이드로피리미딘-2-일, 1,4-디하이드로피리미딘-4-일, 1,4-디하이드로피리미딘-5-일, 1,4-디하이드로피리미딘-6-일, 3,4-디하이드로피리미딘-2-일, 3,4-디하이드로피리미딘-4-일, 3,4-디하이드로피리미딘-5-일 또는 3,4-디하이드로피리미딘-6-일.

[0162] N-결합된 5원의 부분 불포화 환, 예를 들면:

[0163] 2,3-디하이드로-1H-피롤-1-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일, 4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일, 2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일, 2,3-디하이드로-1H-피라졸-1-일, 2,5-디하이드로이속사졸-2-일, 2,3-디하이드로이속사졸-2-일, 2,5-디하이드로이소티아졸-2-일, 2,3-디하이드로이속사졸-2-일, 4,5-디하이드로-1H-이미다졸-1-일, 2,5-디하이드로-1H-이미다졸-1-일, 2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일, 2,3-디하이드로옥사졸-3-일, 2,3-디하이드로티아졸-3-일.

[0164] N-결합된 6원의 부분 불포화 환, 예를 들면:

[0165] 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-1-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-1-일, 1,4-디하이드로피리딘-1-일, 1,2-디하이드로피리딘-1-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-옥사진-2-일, 2H-5,6-디하이드로-1,2-티아진-2-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-옥사진-2-일, 2H-3,6-디하이드로-1,2-티아진-2-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-옥사진-2-일, 2H-3,4-디하이드로-1,2-티아진-2-일, 2,3,4,5-테트라하이드로-피리다진-2-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-1-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리다진-2-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리다진-1-일, 3,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-3-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피라진-1-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-1-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-피리미딘-3-일, 2,3-디하이드로-1,4-티아진-4-일, 2H-1,2-옥사진-2-일, 2H-1,2-티아진-2-일, 4H-1,4-옥사진-4-일, 4H-1,4-티아진-4-일, 1,4-디하이드로피리다진-1-일, 1,4-디하이드로피라진-1-일, 1,2-디하이드로피라진-1-일, 1,4-디하이드로피리미딘-1-일 또는 3,4-디하이드로피리미딘-3-일.

[0166] 헤트아릴: 환 구성원으로서 통상 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자, 또는 산소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자, 및, 임의로, 환 구성원으로서의 탄소 원자 이외에 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원 방향족 헤테로사이클릭 라디칼, 예를 들면:

[0167] 환 구성원으로서 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자, 또는 산소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 가지며, 적절하다면, 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 갖는 C-결합된 5원의 헤테로방향족 라디칼, 예를 들면:

[0168] 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 이속사졸-5-일, 이소티아졸-3-일, 이소티아졸-4-일, 이소티아졸-5-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-

4-일, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 옥사졸-5-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 1,2,3-옥사디아졸-4-일, 1,2,3-옥사디아졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 1,2,3-티아디아졸-5-일, 1,2,4-티아디아졸-3-일, 1,2,4-티아디아졸-5-일, 1,3,4-티아디아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 테트라졸-5-일.

[0169] 환 구성원으로서 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자를 갖는 C-결합된 6원의 헤테로방향족 라디칼, 예를 들면:

[0170] 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리다진-3-일, 피리다진-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 1,3,5-트리아진-2-일, 1,2,4-트리아진-3-일, 1,2,4-트리아진-5-일, 1,2,4-트리아진-6-일, 1,2,4,5-테트라진-3-일.

[0171] 환 구성원으로서 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자를 갖는 N-결합된 5원의 헤테로방향족 라디칼, 예를 들면:

[0172] 피롤-1-일, 피라졸-1-일, 이미다졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-1-일, 테트라졸-1-일.

[0173] 헤테로사이클릴은 또한 상기에 언급된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환 중 하나와, 거기에 융합된 추가의 포화, 불포화 또는 방향족 카보사이클, 예를 들면, 벤젠, 사이클로헥산, 사이클로헥센 또는 사이클로헥사디엔 환, 또는 거기에 융합된 추가의 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환(이는 마찬가지로 포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다)을 갖는 바이사이클릭 헤테로사이클을 포함한다. 이들로는 예를 들면, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤조[b]티아졸릴, 벤조사졸릴, 벤즈티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴이 포함된다. 융합된 벤젠 환을 포함하는 5원 내지 6원 헤테로방향족 화합물의 예로는 디하이드로인돌릴, 디하이드로인돌리지닐, 디하이드로이소인돌릴, 디하이드로퀴놀리닐, 디하이드로이소퀴놀리닐, 크로메닐 및 크로마닐이 포함된다.

[0174] 아릴알킬: 알킬렌 그룹을 통해, 특히 메틸렌, 1,1-에틸렌 또는 1,2-에틸렌 그룹을 통해 연결된 상기에 정의된 아릴 라디칼, 예를 들면, 벤질, 1-페닐-에틸 및 2-페닐에틸.

[0175] 아릴알케닐: 알케닐렌 그룹을 통해, 특히 1,1-에테닐, 1,2-에테닐 또는 1,3-프로페닐 그룹을 통해 연결된 상기에 정의된 아릴 라디칼, 예를 들면, 2-페닐에텐-1-일 및 1-페닐에텐-1-일.

[0176] 사이클로알콕시: 산소 원자를 통해 연결된 상기에 정의된 사이클로알킬 라디칼, 예를 들면, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시 또는 사이클로헥실옥시.

[0177] 사이클로알킬알킬: 알킬렌 그룹을 통해, 특히 메틸렌, 1,1-에틸렌 또는 1,2-에틸렌 그룹을 통해 연결된 상기에 정의된 사이클로알킬 라디칼, 예를 들면, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸 또는 사이클로헥실메틸.

[0178] 헤테로사이클릴알킬 및 헤테아릴알킬: 알킬렌 그룹을 통해, 특히 메틸렌, 1,1-에틸렌 또는 1,2-에틸렌 그룹을 통해 연결된 상기에 정의된 헤테로사이클릴 또는 헤테아릴 라디칼.

[0179] "임의로 치환된"이라는 표현은 본 발명의 맥락에서 각각의 부분이 치환되거나, 할로젠, C₁-C₄-알킬, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬티오, C₃-C₇-사이클로알킬, COO-C₁-C₆-알킬, CONH₂, CONH-C₁-C₆-알킬, SO₂NH-C₁-C₆-알킬, CON-(C₁-C₆-알킬)₂, SO₂N-(C₁-C₆-알킬)₂, NH-SO₂-C₁-C₆-알킬, NH-CO-C₁-C₆-알킬, SO₂-C₁-C₆-알킬, O-페닐, O-CH₂-페닐, CONH-페닐, SO₂NH-페닐, CONH-헤테아릴, SO₂NH-헤테아릴, SO₂-페닐, NH-SO₂-페닐, NH-CO-페닐, NH-SO₂-헤테아릴 및 NH-CO-헤테아릴(여기서, 상기 언급된 마지막 11개의 라디칼 내의 페닐 및 헤테아릴은 치환되지 않거나, 할로젠, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시 및 C₁-C₄-할로알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 가질 수 있다)로부터 선택되는 1, 2 또는 3개, 특히 1개의 치환체를 가짐을 의미한다.

[0180] 칼파인 억제제로서의 이의 용도와 관련하여, 변수 R¹, R², R⁴, Q, A, Y 및 X는 바람직하게는 하기의 의미를 갖는데, 여기서, 이들은 이들 자신 및 서로와의 조합 둘 모두를 고려하여 화학식 I의 화합물의 특별한 양태를 나타낸다:

[0181] R¹은 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a}를 가질 수 있는 C₁-C₁₀-알킬, 바람직하게는 C₃-C₁₀-알킬, 특히 치환되지 않은 C₁-C₁₀-알킬, 특히 치환되지 않은 C₃-C₁₀-알킬, 또는 부분적으로 또

는 완전히 할로젠화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a} 를 갖는 C_3-C_{10} -알킬,

- [0182] C_3-C_7 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, 특히 C_3-C_7 -사이클로알킬메틸, 1-(C_3-C_7 -사이클로알킬)에틸 또는 2-(C_3-C_7 -사이클로알킬)에틸(여기서, 상기 사이클로알킬 모이어티는 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼 R^{1b} 를 가질 수 있다), 매우 특히 사이클로헥실메틸,
- [0183] 페닐- C_1-C_4 -알킬 및 헤트아릴- C_1-C_4 -알킬, 특히 벤질, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 헤트아릴메틸, 1-헤트아릴에틸, 2-헤트아릴에틸, 예를 들면, 티에닐메틸, 피리디닐메틸(여기서, 언급된 마지막 라디칼 내의 페닐 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{1c} 를 가질 수 있다)이다.
- [0184] 이들 중, R^{1a} 이 C_3-C_{10} -알킬(이는 치환되지 않거나, 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되고/되거나 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{1a} 를 가질 수 있다), 특히 C_3-C_{10} -알킬, 가장 바람직하게는 C_3-C_8 -알킬인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.
- [0185] 이들 중, R^{1a} 이 페닐- C_1-C_4 -알킬 또는 헤트아릴- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 2개의 라디칼 내의 페닐 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{1c} 를 갖는다)인 화학식 I의 화합물이 마찬가지로 바람직하다. 헤트아릴- C_1-C_4 -알킬에서, 헤트아릴 모이어티는 바람직하게는 피리딜 또는 티에닐이다.
- [0186] 특히 바람직한 양태에서, R^{1a} 은 페닐- C_1-C_4 -알킬이고, 가장 바람직하게는 벤질이며, 여기서, 상기 페닐- C_1-C_4 -알킬 또는 벤질 내의 페닐 환은 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{1c} 를 갖는다.
- [0187] 이와 관련하여, 존재할 경우, R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 상기에 언급된 의미를 갖는다. 특히,
- [0188] R^{1a} 는 C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_4 -할로알콕시이고;
- [0189] R^{1b} 는 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_4 -할로알콕시이고;
- [0190] R^{1c} 는 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, OH, SH, CN, COOH, O-CH₂-COOH, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_4 -할로알콕시, C_1-C_6 -알킬티오, C_3-C_7 -사이클로알킬, COO- C_1-C_6 -알킬, CONH₂, CONH- C_1-C_6 -알킬, SO₂NH- C_1-C_6 -알킬, CON-(C_1-C_6 -알킬)₂, SO₂N-(C_1-C_6 -알킬)₂, NH-SO₂- C_1-C_6 -알킬, NH-CO- C_1-C_6 -알킬, SO₂- C_1-C_6 -알킬,
- [0191] O-페닐, O-CH₂-페닐, CONH-페닐, SO₂NH-페닐, CONH-헤트아릴, SO₂NH-헤트아릴, SO₂-페닐, NH-SO₂-페닐, NH-CO-페닐, NH-SO₂-헤트아릴, NH-CO-헤트아릴(여기서, 상기 언급된 마지막 11개의 라디칼 내의 페닐 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시 및 C_1-C_4 -할로알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 가질 수 있다),
- [0192] $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ (여기서, $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ 또는 6, 특히 0) 및
- [0193] $-O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ (여기서, $q = 2, 3, 4, 5$ 또는 6, 특히 2)이고, 여기서,
- [0194] R^{c6} , R^{c7} 은 서로 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 -알킬이거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘 또는 피페라진 잔기(여기서, 상기 언급된 마지막 5개의 라디칼은 치환되지 않거나, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_4 -할로알콕시로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼을 가질 수 있다)이다. R^{1c} 는 특히 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, 특히 C_1-C_2 -플루오로알킬, 예를 들면, CF₃, CHF₂, CH₂F, 특히 CF₃, C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_4 -할로알콕시, 특히 C_1-C_2 -플루오로알콕시, 예를 들면, O-CF₃, O-CHF₂ 또

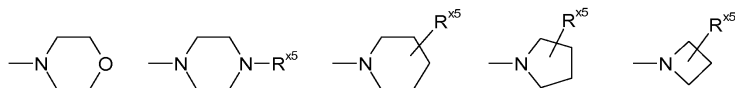
는 $O-CH_2F$, 특히 OCF_3 이다.

- [0195] R^2 는 특히
- [0196] 아릴 또는 헤트아릴이고, 여기서, 상기 언급된 마지막 2개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 를 가질 수 있다.
- [0197] 이들 중, R^2 가 아릴 및 헤트아릴로부터, 특히 페닐, 나프틸, 티에닐 및 피리딜로부터, 그리고 가장 바람직하게는 페닐 및 나프틸로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 바람직하며, 여기서, 아릴 및 헤트아릴(또는 페닐, 나프틸, 티에닐 및 피리딜)은 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개, 특히 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 를 가질 수 있다.
- [0198] 이와 관련하여, 존재할 경우 R^{2b} 는 상기에 언급된 의미를 갖는다. 특히,
- [0199] R^{2b} 는 할로젠, C_1-C_4 -알킬, OH, SH, CN, CF_3 , $O-CF_3$, COOH, $O-CH_2-COOH$, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬티오, C_3-C_7 -사이클로알킬, $COO-C_1-C_6$ -알킬, $CONH_2$, $CONH-C_1-C_6$ -알킬, $SO_2NH-C_1-C_6$ -알킬, $CON-(C_1-C_6$ -알킬) $_2$, $SO_2N-(C_1-C_6$ -알킬) $_2$, $NH-SO_2-C_1-C_6$ -알킬, $NH-CO-C_1-C_6$ -알킬, $SO_2-C_1-C_6$ -알킬, O-페닐, $O-CH_2$ -페닐, $CONH$ -페닐, SO_2NH -페닐, $CONH$ -헤트아릴, SO_2NH -헤트아릴, SO_2 -페닐, $NH-SO_2$ -페닐, $NH-CO$ -페닐, $NH-SO_2$ -헤트아릴, $NH-CO$ -헤트아릴(여기서, 상기 언급된 마지막 11개의 라디칼 내의 페닐 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시 및 C_1-C_4 -할로알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 가질 수 있다),
- [0200] $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ (여기서, $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ 또는 6, 특히 0) 및
- [0201] $-O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ (여기서, $q = 2, 3, 4, 5$ 또는 6, 특히 2)이고, 여기서,
- [0202] R^{c6} , R^{c7} 은 서로 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 -알킬이거나, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 아세트딘 또는 피페라진 잔기(여기서, 상기 언급된 마지막 5개의 라디칼은 치환되지 않거나, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_4 -할로알콕시로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼을 가질 수 있다)이다.
- [0203] R^{3a} , R^{3b} 는 특히 OH이거나, 그룹 $CR^{3a,3b}$ 는 카보닐 그룹이고, 여기서는 후자가 가장 바람직하다.
- [0204] Q는 단일 결합 또는 모이어티 $Alk'-Z$ 이고, 여기서,
- [0205] Z는 R^2 에 결합되며, 바람직하게는 단일 결합, O, S 및 NR^q (여기서, R^q 는 수소, C_1-C_4 -알킬 및 C_1-C_4 -할로알킬로부터 선택된다)로부터 선택되고;
- [0206] Alk' 는 바람직하게는 선형 C_1-C_3 -알칸디일이다.
- [0207] Q가 단일 결합, CH_2 또는 CH_2-CH_2 , 특히 CH_2 또는 CH_2-CH_2 인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.
- [0208] X는 라디칼 $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ 이고, 여기서, R^{x2} 및 R^{x3} 은 상기에 언급된 의미 중 하나를 갖는다. 이들 중 바람직한 화합물은 다음과 같다:
- [0209] R^{x2} 는
- [0210] H, OH, CN, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다), 또는 C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_7 -사이클로알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_3-C_7 -헤테로사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, 아릴, 헤트아릴, 아릴- C_1-C_4 -알킬 또는 헤트아릴- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd} 를 갖는다). 특히, R^{x2}

는 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1 또는 2개의 치환체 R^{xa}를 갖는다), C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, 아릴, 헤테아릴, 아릴-C₁-C₄-알킬 또는 헤테아릴-C₁-C₄-알킬이다.

[0211] R^{x3}은 H, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬 또는 C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa}를 갖는다)이다. 특히, R^{x3}은 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1 또는 2개의 치환체 R^{xa}를 갖는다)이다. R^{x3}은 매우 특히 바람직하게는 수소이다.

[0212] 마찬가지로 바람직한 화학식 I의 화합물은 그룹 NR^{x2}R^{x3}이 하기의 화학식의 질소 헤테로사이클인 것들이다.



[0213]

[0214] 상기 화학식들에서, R^{x5}는 수소이거나, R^{xb}에 대해 나타난 의미를 갖는다. 특히, R^{x5}는 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa}를 갖는다), 또는 C₁-C₆-알콕시-C₁-C₄-알킬, 또는 COO-C₁-C₆-알킬, CONH₂, CONH-C₁-C₆-알킬, SO₂NH-C₁-C₆-알킬, CON-(C₁-C₆-알킬)₂, SO₂N-(C₁-C₆-알킬)₂, NH-SO₂-C₁-C₆-알킬, CONH-페닐, SO₂NH-페닐, CONH-헤테아릴, SO₂NH-헤테아릴(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 페닐 및 헤테아릴은 치환되지 않거나, 할로젠, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시 및 C₁-C₄-할로알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 가질 수 있다)이다. 특히, R^{x5}는 수소 또는 C₁-C₄-알킬이다. 이 양태에서, 그룹 NR^{x2}R^{x3}은 바람직하게는 모르폴린-4-일이다.

[0215] 본 발명의 특히 바람직한 양태에서, X는 C(O)-NH₂이다.

[0216] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 양태에서, X는 C(O)-NHR^{x22}이고, 여기서, R^{x22}는 바람직하게는 C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, 하이드록시-C₁-C₄-알킬, 하이드록시-C₁-C₄-알콕시, 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^{xd}로 치환된다), 페닐-C₁-C₄-알킬(여기서, 페닐-C₁-C₄-알킬의 페닐 부분은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^{xd}로 치환된다), 헤테아릴, C₃-C₇-사이클로알킬 및 C₃-C₇-사이클로알킬-C₁-C₄-알킬로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 양태에서, X는 C(O)-NHR^{x22}이고, 여기서, R^{x22}는 C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬 또는 헤테아릴-C₁-C₄-알킬이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 환 구성원으로서 O, S 및 N으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클릭 라디칼이고, 헤테아릴은 환 구성원으로서 O, S 및 N으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로방향족 라디칼이고, 헤테아릴-C₁-C₄-알킬의 헤테아릴 모이어티는 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 라디칼 R^{xd}로 치환된다. C₃-C₇-헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬의 바람직한 예는 테트라하이드로푸란-2-일메틸 또는 테트라하이드로푸란-2-일에틸이다. 헤테아릴-C₁-C₄-알킬의 바람직한 예는 피리딘-2-일메틸, 피리딘-3-일메틸, 피리딘-4-일메틸, 피리딘-2-일에틸, 피리딘-3-일에틸, 피리딘-4-일에틸, 피리딘-2-일프로필, 피리딘-3-일프로필, 피리딘-4-일프로필, 티오펜-2-일메틸, 티오펜-2-일에틸, 푸란-2-일메틸, 푸란-2-일에틸, 옥사조-2-일메틸, 옥사졸-2-일메틸, 티아졸-5-일메틸, 티아졸-2-일메틸, 티아졸-5-일에틸, 티아졸-2-일에틸, 티아졸-4-일메틸, 티아졸-4-일메틸, 벤조티아졸-2-일메틸 또는 벤조티아졸-2-일에틸이다.

[0217] 특히 R^{x22}는 C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬-C₁-C₄-알킬, 페닐, 페닐-C₁-C₄-알킬 또는 헤테아릴-C₁-C₄-알킬이고, 여기서, 언급된 마지막 3개의 라디칼 내의 페닐 및 헤테아릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd}를 가지며, 헤테아릴은 환 구성원으로서 O, S 및 N으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자

를 갖는 5원 또는 6원 헤테로방향족 라디칼이고, 헤테로사이클릴은 환 구성원으로서 O, S 및 N으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클릭 라디칼이다. R^{xd} 는 바람직하게는 할로겐, 예를 들면, 염소 또는 불소, C_1-C_4 -할로알킬, 특히 C_1-C_2 -플루오로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸 또는 C_1-C_4 -알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이거나, 인접한 C 원자들에 결합된 2개의 라디칼 R^{xd} 가 함께 모이어티 $-O-CH_2-O-$ 를 형성한다.

[0218] R^{x22} 가 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 벤질, 2-클로로벤질, 4-트리플루오로메틸벤질, 1,3-벤조디옥솔-5-일메틸, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 피리딘-2-일메틸, 피리딘-2-일메틸, 피리딘-2-일프로필, 피리딘-4-일메틸, 티오펜-2-일메틸, 푸란-2-일메틸, 옥사졸-2-일메틸, 티아졸-5-일메틸, 티아졸-2-일메틸, 벤조티아졸-2-일메틸, 옥사졸-2-일메틸 또는 테트라하이드로푸란-2-일인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

[0219] 본 발명의 또 다른 양태에서, X는 $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ 이고, 여기서, R^{x4} 는 바람직하게는 수소 또는 C_1-C_6 -알킬, 특히 수소이다. 이 양태에서, R^{x3} 은 바람직하게는 수소이다. R^{x2} 는 바람직하게는 CO-아릴, 특히 벤조일 또는 아릴- C_1-C_4 -알킬, 특히 벤질이다.

[0220] 본 발명의 또 다른 양태에서, X는 수소이다.

[0221] 본 발명의 또 다른 양태에서, X는 $C(O)OR^{x1}$ 이고, 여기서, R^{x1} 은 상기에 언급된 의미를 갖는다. 특히, R^{x1} 는 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알킬(이는 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xa} 를 갖는다), 또는 C_3-C_7 -사이클로알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_3-C_7 -헤테로사이클로알킬- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, 아릴, 헤프타릴, 아릴- C_1-C_4 -알킬 또는 헤프타릴- C_1-C_4 -알킬(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 아릴 및 헤프타릴은 치환되지 않거나, 1, 2 또는 3개의 치환체 R^{xd} 를 갖는다)이다.

[0222] 이와 관련하여, R^{xa} 는 상기에 언급된 의미를 가지며, 특히 OH, C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_4 -할로알콕시이다. 이와 관련하여, R^{xd} 는 상기에 언급된 의미를 가지며, 바람직하게는 F, Cl, OH, COOH, $C(O)NH_2$, CN, NH_2 , OCH_2COOH , C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -할로알콕시, C_1-C_4 -알킬티오, C_1-C_4 -할로알킬티오, CO- C_1-C_4 -알킬, CO-O- C_1-C_4 -알킬, NH- C_1-C_4 -알킬, NH-C(O)- C_1-C_4 -알킬 또는 $SO_2-C_1-C_4$ -알킬이다.

[0223] A는 C=O, S(=O) 및 S(=O)₂로부터 선택된다.

[0224] 본 발명의 바람직한 양태에서, A는 C=O이다.

[0225] R^4 는 수소이다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 라디칼 R^4 를 갖는 탄소 원자는 주로 R-배열이다.

[0226] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, R^4 는 부제이다.

[0227] Y는 모이어티 CH_2-CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, $N(R^{y\#})-CH_2$ 또는 $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ 이거나, R^4 가 부제할 경우, 모이어티 $CH=CH-CH=$ 이며, 이들 각각은 1 또는 2개의 수소 원자가 라디칼 R^y 로 대체될 수 있고, 여기서, 라디칼 R^y (이는 동일하거나 상이할 수 있다) 및 라디칼 $R^{y\#}$ 은 상기에 언급된 의미 중 하나를 갖는다.

[0228] 본 발명의 바람직한 양태에서, Y는 모이어티 CH_2-CH_2 또는 $CH_2CH_2CH_2$, 특히 바람직하게는 모이어티 CH_2-CH_2 이며, 이들 각각은 1 또는 2개의 수소 원자가 라디칼 R^y 로 대체될 수 있고, 여기서, 라디칼 R^y 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각은 상기에 언급된 의미 중 하나를 갖는다.

[0229] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, Y는 모이어티 $N(R^{y\#})-CH_2$ 또는 $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ 이며, 이들 각각은 1 또는 2개의 수소 원자가 라디칼 R^y 로 대체될 수 있고, 여기서, 라디칼 R^y (이는 동일하거나 상이할 수 있다) 및 라디칼

$R^{y\#}$ 은 상기에 언급된 의미 중 하나를 갖는다. 바람직하게는, $N(R^{y\#})-CH_2$ 및 $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ 는 각각 질소 원자를 통해 변수 A에 결합된다.

[0230] 본 발명의 바람직한 양태에서, Y는 모이어티 $CH=CH-CH=$ 이고, 이는 1 또는 2개의 수소 원자가 라디칼 R^y 로 대체될 수 있고, 여기서, 라디칼 R^y 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각은 상기에 언급된 의미 중 하나를 갖는다.

[0231] 변수 Y를 포함하는 화학식 I의 사이클릭 라디칼은 바람직하게는 수소 이외에 0, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체 R^y 를 가지며, 더 바람직하게는 수소 이외에 0 또는 1개의 치환체 R^y 를 갖는다. 모든 치환체 R^y 가 수소인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

[0232] 수소가 아닌 치환체 R^y 가 존재할 경우, 이것은 바람직하게는 OH, F, Cl, NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬, C_1-C_6 -알킬아미노, C_1-C_6 -디알킬아미노, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴리, 이미다졸, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $NH-SO_2-R^{y4}$, $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$, $NH-CO-R^{y5}$ 로부터 선택되고, 여기서, p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} , R^{y5} , R^{y6} , R^{y7} 은 상기에 언급된 의미를 가지며, 바람직하게는 하기에 바람직한 것으로서 언급된 의미를 가지며, 특히 H 및 C_1-C_6 -알킬,

[0233] 페닐, 벤질 및 O-벤질이고, 여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 그룹 내의 페닐 환은 할로젠, OH, SH, NO_2 , $COOH$, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알콕시, C_1-C_6 -알킬티오, C_1-C_6 -할로알킬티오, $CO-C_1-C_6$ -알킬, $CO-O-C_1-C_6$ -알킬, $NH-C_1-C_6$ -알킬, $NHCHO$, $NH-C(O)C_1-C_6$ -알킬 및 $SO_2-C_1-C_6$ -알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 가질 수 있다.

[0234] 특히, 수소가 아닌 R^y 는 OH, F, Cl, NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬, C_1-C_6 -알킬아미노, C_1-C_6 -디알킬아미노, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴리, 이미다졸, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, $CONH-C_1-C_6$ -알킬, $SO_2N(C_1-C_6$ -알킬) $_2$, $NH-SO_2-C_1-C_6$ -알킬, $NH-CO-C_1-C_6$ -알킬, $(CH_2)_p-N(C_1-C_6$ -알킬) $_2$ 이고, 여기서, p는 2, 3 또는 4이다.

[0235] 수소가 아닌 R^y 는 특히 바람직하게는 F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$ 또는 C_1-C_3 -알킬이다.

[0236] 수소가 아닌 치환체 $R^{y\#}$ 이 존재할 경우, 이것은 바람직하게는 NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬, C_1-C_6 -알킬아미노, C_1-C_6 -디알킬아미노, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴리, 이미다졸, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $NH-SO_2-R^{y4}$, $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$, $NH-CO-R^{y5}$ 로부터 선택되고, 여기서, p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} , R^{y5} , R^{y6} , R^{y7} 은 상기에 언급된 의미를 가지며, 바람직하게는 하기에 바람직한 것으로서 언급된 의미를 가지며, 특히 H 및 C_1-C_6 -알킬,

[0237] 페닐, 벤질 및 O-벤질이고, 여기서, 상기 언급된 마지막 3개의 그룹 내의 페닐 환은 할로젠, OH, SH, NO_2 , $COOH$, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알콕시, C_1-C_6 -알킬티오, C_1-C_6 -할로알킬티오, $CO-C_1-C_6$ -알킬, $CO-O-C_1-C_6$ -알킬, $NH-C_1-C_6$ -알킬, $NHCHO$, $NH-C(O)C_1-C_6$ -알킬 및 $SO_2-C_1-C_6$ -알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 가질 수 있다.

[0238] 특히, 수소가 아닌 $R^{y\#}$ 은 NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -사이클로알킬, C_1-C_6 -알킬아미노, C_1-C_6 -디알킬아미노, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴리, 이미다졸, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, $CONH-C_1-C_6$ -알킬, $SO_2N(C_1-C_6$ -알킬) $_2$, $NH-SO_2-C_1-C_6$ -알킬, $NH-CO-C_1-C_6$ -알킬, $(CH_2)_p-N(C_1-C_6$ -알킬) $_2$ 이고, 여기서, p는 2, 3 또는 4이다.

- [0239] 수소가 아닌 $R^{y\#}$ 은 특히 바람직하게는 CF_3 , CHF_2 또는 C_1-C_3 -알킬이다.
- [0240] 다음과 같은 경우의 화학식 I의 화합물이 더 바람직하다:
- [0241] Y는 모이어티 CH_2-CH_2 또는 $CH_2-CH_2-CH_2$ 이며, 각각은 임의로 1 또는 2개의 H-원자가 동일하거나 상이한 라디칼 R^y 로 대체되고,
- [0242] Q는 단일 결합, 모이어티 CH_2 또는 CH_2-CH_2 이고,
- [0243] A는 $C=O$ 이고,
- [0244] R^1 은 페닐- C_1-C_4 -알킬이고, 이는 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{1c} 를 갖고,
- [0245] R^2 는 페닐 또는 나프틸이고, 여기서, 페닐 및 나프틸은 치환되지 않거나, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 로 치환될 수 있고,
- [0246] X는 $CONH_2$ 또는 $CONHR^{x22}$ 이고,
- [0247] R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 OH이거나, 그룹 $CR^{3a}R^{3b}$ 는 카보닐 그룹이다.
- [0248] 또한, 다음과 같은 경우의 화학식 I의 화합물이 더 바람직하다:
- [0249] Y는 모이어티 CH_2-CH_2 또는 $CH_2-CH_2-CH_2$ 이며, 각각은 임의로 1 또는 2개의 H-원자가 동일하거나 상이한 라디칼 R^y 로 대체되고,
- [0250] Q는 단일 결합, 모이어티 CH_2 또는 CH_2-CH_2 이고,
- [0251] A는 $C=O$ 이고,
- [0252] R^1 은 C_3-C_8 -알킬이고,
- [0253] R^2 는 페닐 또는 나프틸이고, 여기서, 페닐 및 나프틸은 치환되지 않거나, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 로 치환될 수 있고,
- [0254] X는 $CONH_2$ 또는 $CONHR^{x22}$ 이고,
- [0255] R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 OH이거나, 그룹 $CR^{3a}R^{3b}$ 는 카보닐 그룹이다.
- [0256] 또한, 다음과 같은 경우의 화학식 I의 화합물이 더 바람직하다:
- [0257] Y는 모이어티 CH_2-CH_2 또는 $CH_2-CH_2-CH_2$ 이며, 각각은 임의로 1 또는 2개의 H-원자가 동일하거나 상이한 라디칼 R^y 로 대체되고,
- [0258] Q는 단일 결합, 모이어티 CH_2 또는 CH_2-CH_2 이고,
- [0259] A는 $C=O$ 이고,
- [0260] R^1 은 페닐- C_1-C_4 -알킬이고, 이는 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{1c} 를 갖고,
- [0261] R^2 는 페닐 또는 나프틸이고, 여기서, 페닐 및 나프틸은 치환되지 않거나, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 로 치환될 수 있고,
- [0262] X는 $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ 이고,

- [0263] R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 OH이거나, 그룹 $CR^{3a}R^{3b}$ 는 카보닐 그룹이다.
- [0264] 또한, 다음과 같은 경우의 화학식 I의 화합물이 더 바람직하다:
- [0265] Y는 모이어티 CH_2-CH_2 또는 $CH_2-CH_2-CH_2$ 이며, 각각은 임의로 1 또는 2개의 H-원자가 동일하거나 상이한 라디칼 R^y 로 대체되고,
- [0266] Q는 단일 결합, 모이어티 CH_2 또는 CH_2-CH_2 이고,
- [0267] A는 $C=O$ 이고,
- [0268] R^1 은 C_3-C_8 -알킬이고,
- [0269] R^2 는 페닐 또는 나프틸이고, 여기서, 페닐 및 나프틸은 치환되지 않거나, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 로 치환될 수 있고,
- [0270] X는 $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ 이고,
- [0271] R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 OH이거나, 그룹 $CR^{3a}R^{3b}$ 는 카보닐 그룹이다.
- [0272] 또한, 다음과 같은 경우의 화학식 I의 화합물이 더 바람직하다:
- [0273] Y는 모이어티 $N(R^{y\#})-CH_2$ 또는 $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ 이며, 각각은 임의로 1 또는 2개의 H-원자가 동일하거나 상이한 라디칼 R^y 로 대체되고,
- [0274] Q는 단일 결합, 모이어티 CH_2 또는 CH_2-CH_2 이고,
- [0275] A는 $C=O$ 이고,
- [0276] R^1 은 페닐- C_1-C_4 -알킬이고, 이는 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{1c} 를 갖고,
- [0277] R^2 는 페닐 또는 나프틸이고, 여기서, 페닐 및 나프틸은 치환되지 않거나, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 로 치환될 수 있고,
- [0278] X는 $CONH_2$ 또는 $CONHR^{x22}$ 이고,
- [0279] R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 OH이거나, 그룹 $CR^{3a}R^{3b}$ 는 카보닐 그룹이다.
- [0280] 또한, 다음과 같은 경우의 화학식 I의 화합물이 더 바람직하다:
- [0281] Y는 모이어티 $N(R^{y\#})-CH_2$ 또는 $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ 이며, 각각은 임의로 1 또는 2개의 H-원자가 동일하거나 상이한 라디칼 R^y 로 대체되고, 여기서, $N(R^{y\#})-CH_2$ 및 $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ 는 각각 바람직하게는 질소 원자를 통해 변수 A에 결합되고,
- [0282] Q는 단일 결합, 모이어티 CH_2 또는 CH_2-CH_2 이고,
- [0283] A는 $C=O$ 이고,
- [0284] R^1 은 C_3-C_8 -알킬이고,
- [0285] R^2 는 페닐 또는 나프틸이고, 여기서, 페닐 및 나프틸은 치환되지 않거나, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 로 치환될 수 있고,

- [0286] X는 CONH_2 또는 CONHR^{x22} 이고,
- [0287] R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 OH이거나, 그룹 $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ 는 카보닐 그룹이다.
- [0288] 또한, 다음과 같은 경우의 화학식 I의 화합물이 더 바람직하다:
- [0289] Y는 모이어티 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ 이며, 이는 임의로 1 또는 2개의 H-원자가 동일하거나 상이한 라디칼 R^y 로 대체되고,
- [0290] Q는 단일 결합, 모이어티 CH_2 또는 CH_2-CH_2 이고,
- [0291] A는 $\text{C}=\text{O}$ 이고,
- [0292] R^1 은 페닐- C_1-C_4 -알킬이고, 이는 치환되지 않거나, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{1c} 를 갖고,
- [0293] R^2 는 페닐 또는 나프틸이고, 여기서, 페닐 및 나프틸은 치환되지 않거나, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 로 치환될 수 있고,
- [0294] X는 CONH_2 또는 CONHR^{x22} 이고,
- [0295] R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 OH이거나, 그룹 $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ 는 카보닐 그룹이다.
- [0296] 또한, 다음과 같은 경우의 화학식 I의 화합물이 더 바람직하다:
- [0297] Y는 모이어티 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ 이며, 이는 임의로 1 또는 2개의 H-원자가 동일하거나 상이한 라디칼 R^y 로 대체되고,
- [0298] Q는 단일 결합, 모이어티 CH_2 또는 CH_2-CH_2 이고,
- [0299] A는 $\text{C}=\text{O}$ 이고,
- [0300] R^1 은 C_3-C_8 -알킬이고,
- [0301] R^2 는 페닐 또는 나프틸이고, 여기서, 페닐 및 나프틸은 치환되지 않거나, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 로 치환될 수 있고,
- [0302] X는 CONH_2 또는 CONHR^{x22} 이고,
- [0303] R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 OH이거나, 그룹 $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ 는 카보닐 그룹이다.
- [0304] 그렇지 않으면, 라디칼 $\text{R}^{ya}, \text{R}^{yb}, \text{R}^{yd}, \text{R}^{a1}, \text{R}^{b1}, \text{R}^{c1}, \text{R}^{y1}, \text{R}^{a2}, \text{R}^{b2}, \text{R}^{c2}, \text{R}^{y2}, \text{R}^{a3}, \text{R}^{b3}, \text{R}^{c3}, \text{R}^{y3}, \text{R}^{a4}, \text{R}^{b4}, \text{R}^{c4}, \text{R}^{y4}, \text{R}^{a5}, \text{R}^{b5}, \text{R}^{c5}, \text{R}^{y5}, \text{R}^{a6}, \text{R}^{b6}, \text{R}^{c6}, \text{R}^{y6}, \text{R}^{a7}, \text{R}^{b7}, \text{R}^{c7}$ 및 R^{y7} 은 달리 지시되지 않는 한, 서로 독립적으로 바람직하게는 하기 의미 중 하나를 갖는다:
- [0305] R^{ya} : C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_4 -할로알콕시.
- [0306] R^{yb} : 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시 또는 C_1-C_4 -할로알콕시.
- [0307] R^{yd} : F, Cl, OH, COOH, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, CN, NH_2 , OCH_2COOH , C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -할로알콕시, C_1-C_4 -알킬티오, C_1-C_4 -할로알킬티오, $\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -알킬, $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -알킬, $\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -알킬, $\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -알킬 또는 $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -알킬.
- [0308] $\text{R}^{a1}, \text{R}^{b1}, \text{R}^{c1}, \text{R}^{y1}$ (서로 독립적으로): 수소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, 페닐, 벤질, 헤트아릴 및 헤트아릴메틸 (여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 페닐 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 할로젠, C_1-C_4 -알킬, C_1-

C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시 및 C₁-C₄-할로알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖는다).

[0309] R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{y2} (서로 독립적으로): 수소, C₁-C₆-알킬, 페닐, 벤질, 헤트아릴 및 헤트아릴메틸(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 페닐 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 할로젠, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시 및 C₁-C₄-할로알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖는다).

[0310] R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{y3} (서로 독립적으로): 수소 또는 C₁-C₆-알킬,

[0311] 또는 R^{a2} 와 R^{a3} (그리고 마찬가지로 R^{b2} 와 R^{b3} , R^{c2} 와 R^{c3} 및 R^{y2} 와 R^{y3})은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 아세트딘 또는 피페라진 잔기(여기서, 상기 언급된 마지막 5개의 라디칼은 치환되지 않거나, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 C₁-C₄-할로알콕시로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼을 가질 수 있다)이다.

[0312] R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{y4} (서로 독립적으로): C₁-C₆-알킬, 페닐, 벤질, 헤트아릴 및 헤트아릴메틸(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 페닐 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 할로젠, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시 및 C₁-C₄-할로알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖는다).

[0313] R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{y5} (서로 독립적으로): 수소, C₁-C₆-알킬, 페닐, 벤질, 헤트아릴 및 헤트아릴메틸(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 페닐 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 할로젠, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시 및 C₁-C₄-할로알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖는다).

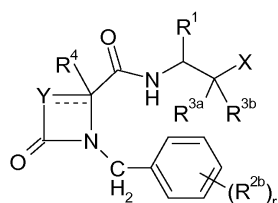
[0314] R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , R^{y6} (서로 독립적으로): 수소, C₁-C₆-알킬, 페닐, 벤질, 헤트아릴 및 헤트아릴메틸(여기서, 상기 언급된 마지막 4개의 라디칼 내의 페닐 및 헤트아릴은 치환되지 않거나, 할로젠, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시 및 C₁-C₄-할로알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖는다)

[0315] R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , R^{y7} (서로 독립적으로): 수소 또는 C₁-C₆-알킬,

[0316] 또는 R^{a6} 과 R^{a7} (그리고 마찬가지로 R^{b6} 과 R^{b7} , R^{c6} 과 R^{c7} 및 R^{y6} 과 R^{y7})은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 아세트딘 또는 피페라진 잔기(여기서, 상기 언급된 마지막 5개의 라디칼은 치환되지 않거나 C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 C₁-C₄-할로알콕시로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼을 가질 수 있다)이다.

[0317] 본 발명의 화학식 I의 카복스아미드 화합물 중, 화학식 Ia에 상응하는 화합물이 바람직하다.

[0318] [화학식 Ia]



[0319]

[0320] 상기 화학식 Ia에서,

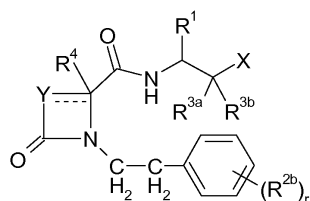
[0321] X, Y, R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 및 R^{2b} 는 상기에 언급된 의미를 가지며, 특히, 바람직한 것으로서 언급된 의미를 가지며,

[0322] r은 0 내지 4, 바람직하게는 0 내지 2, 그리고 특히 0 내지 1의 정수이다. 화학식 Ia에서, 변수 Y는 바람직하게는 모이어티 CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂, N($R^{y\#}$)-CH₂, N($R^{y\#}$)-CH₂-CH₂ 또는 CH=CH-CH=이며, 각각은 임의로 1 또는

2개, 바람직하게는 1개의 H-원자가 동일하거나 상이한 라디칼 R^y 로 대체된다. 또한, Ia의 토토머, 이의 억제학적으로 적합한 염 및 이의 토토머가 바람직하다.

또한, 본 발명의 화학식 I의 카복스아미드 화합물 중, 화학식 Ib에 상응하는 화합물이 바람직하다.

[화학식 Ib]



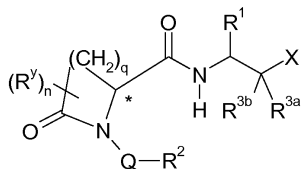
상기 화학식 Ib에서,

X, Y, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ 및 R^{2b}는 상기에 언급된 의미를 가지며, 특히, 바람직한 것으로서 언급된 의미를 가지며,

r은 0 내지 4, 바람직하게는 0 내지 2, 그리고 특히 0 내지 1의 정수이다. 화학식 Ib에서, 변수 Y는 바람직하게는 모이어티 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{N(R}^{\text{y\#}}\text{)-CH}_2$, $\text{N(R}^{\text{y\#}}\text{)-CH}_2\text{-CH}_2$ 또는 CH=CH-CH= 이며, 각각은 임의로 1 또는 2개, 바람직하게는 1개의 H-원자가 동일하거나 상이한 라디칼 R^{y} 로 대체된다. 또한, Ib의 토토머, 이의 약제학적으로 적합한 염 및 이의 토토머가 바람직하다.

또한, 본 발명의 화학식 I의 카복스아미드 화합물 중, 화학식 I-A에 상응하는 화합물이 바람직하다.

[화학식 I-A]



상기 화학식 I-A에서,

X, Q, R¹, R², R^{3a}, R^{3b} 및 R^y는 상기에 언급된 의미를 가지며, 특히, 바람직한 것으로서 언급된 의미를 가지며,

변수 n 은 0, 1 또는 2, 바람직하게는 0 또는 1이고,

변수 q 는 2 또는 3, 바람직하게는 2이다.

화합식 I-A에서, Q는 바람직하게는 단일 결합, 모이어티 CH_2 또는 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, 그리고 특히 바람직하게는 모이어티 CH_2 또는 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 이다. 변수 R^2 는 바람직하게는 페닐이며, 이는 치환되지 않거나, 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b} 를 갖는다. 바람직한 화합식 I-A의 화합물에서, 별표로 표시된 탄소 원자는 주로 R-배열이다. 또한, I-A의 토토머, 이의 약제학적으로 적합한 염 및 이의 토토머가 바람직하다.

화학식 I-A의 화합물에서, 별표(*)로 표시된 탄소 원자는 키랄성의 중심이다. 이에 따라, 화합물 I-A는 이 키랄성의 중심에 대해 R-배열 또는 S-배열을 가질 수 있다. 이 중심이 R-배열을 갖는 화합물과 이 중심이 S-배열을 갖는 화합물을 거의 동일량으로 함유하는 I-A의 입체 이성체의 혼합물은 *rac*-화합물로 명명되며, 하나의 배열이 유의하게 우위를 차지하는 화합물은 R-화합물 및 S-화합물로 각각 명명된다.

화학식 I-A의 화합물의 바람직한 예로는 하기가 포함된다:

rac-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

(2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

- [0341] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0342] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0343] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0344] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0345] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [0346] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0347] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0348] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [0349] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0350] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0351] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0352] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0353] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0354] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0355] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0356] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0357] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-(트리플루오로메톡시)-벤질]피롤리딘-2-카복사미드,
- [0358] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-(트리플루오로메톡시)-벤질]피롤리딘-2-카복사미드,
- [0359] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-(트리플루오로메톡시)-벤질]피롤리딘-2-카복사미드,
- [0360] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(나프탈렌-1-일메틸)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0361] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(나프탈렌-1-일메틸)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0362] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(나프탈렌-1-일메틸)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0363] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(나프탈렌-2-일메틸)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0364] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(나프탈렌-2-일메틸)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0365] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(나프탈렌-2-일메틸)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0366] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)벤질]-피롤리딘-2-카복사미드,
- [0367] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)벤질]-피롤리딘-2-카복사미드,
- [0368] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)벤질]-피롤리딘-2-카복사미드,
- [0369] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-6-옥소피페리딘-2-카복사미드,
- [0370] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-6-옥소피페리딘-2-카복사미드,
- [0371] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-6-옥소피페리딘-2-카복사미드,

- [0372] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-페닐피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0373] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-페닐피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0374] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-페닐피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0375] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-시아노벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [0376] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-시아노벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0377] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-시아노벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0378] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-(트리플루오로메틸)벤질]-피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0379] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-(트리플루오로메틸)벤질]-피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0380] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-(트리플루오로메틸)벤질]-피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0381] (2RS,4S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-4-메틸-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0382] (2R,4S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-4-메틸-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0383] (2S,4S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-4-메틸-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0384] *rac*-1-벤질-N-{3,4-디옥소-1-페닐-4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]부탄-2-일}-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0385] (2R)-1-벤질-N-{3,4-디옥소-1-페닐-4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]부탄-2-일}-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0386] (2S)-1-벤질-N-{3,4-디옥소-1-페닐-4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]부탄-2-일}-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0387] *rac*-1-벤질-N-[4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일]-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0388] (2R)-1-벤질-N-[4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일]-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0389] (2S)-1-벤질-N-[4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일]-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0390] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3,5-디메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0391] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3,5-디메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0392] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3,5-디메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0393] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0394] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0395] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0396] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3,5-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0397] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3,5-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0398] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3,5-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0399] *rac*-1-벤질-N-(4-(메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0400] (2R)-1-벤질-N-(4-(메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0401] (2S)-1-벤질-N-(4-(메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0402] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0403] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0404] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0405] *rac*-1-벤질-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

- [0406] (2R)-1-벤질-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0407] (2S)-1-벤질-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0408] *rac*-1-벤질-N-(4-(이소부틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0409] (2R)-1-벤질-N-(4-(이소부틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0410] (2S)-1-벤질-N-(4-(이소부틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0411] *rac*-1-벤질-N-(4-(사이클로부틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0412] (2R)-1-벤질-N-(4-(사이클로부틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0413] (2S)-1-벤질-N-(4-(사이클로부틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0414] *rac*-1-벤질-N-(4-(메톡시아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0415] (2R)-1-벤질-N-(4-(메톡시아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0416] (2S)-1-벤질-N-(4-(메톡시아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0417] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0418] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0419] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0420] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-(피리딘-2-일)프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0421] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-(피리딘-2-일)프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0422] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-(피리딘-2-일)프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0423] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-페닐프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0424] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-페닐프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0425] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-페닐프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0426] *rac*-1-벤질-N-(4-(에틸(메틸)아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0427] (2R)-1-벤질-N-(4-(에틸(메틸)아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0428] (2S)-1-벤질-N-(4-(에틸(메틸)아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0429] *rac*-1-벤질-N-(4-(2-클로로벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0430] (2R)-1-벤질-N-(4-(2-클로로벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0431] (2S)-1-벤질-N-(4-(2-클로로벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0432] *rac*-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미드,
- [0433] (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미드,
- [0434] (2S)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미드,
- [0435] *rac*-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미드,
- [0436] (2R)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미드,

- [0437] (2S)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0438] *rac*-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0439] (2R)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0440] (2S)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0441] *rac*-N-(4-(이소프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0442] (2R)-N-(4-(이소프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0443] (2S)-N-(4-(이소프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0444] *rac*-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0445] (2R)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0446] (2S)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0447] *rac*-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-(피리딘-2-일)프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드
- [0448] (2R)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-(피리딘-2-일)프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0449] (2S)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-(피리딘-2-일)프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0450] *rac*-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0451] (2R)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0452] (2S)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0453] *rac*-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(피리딘-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0454] (2R)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(피리딘-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0455] (2S)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(피리딘-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0456] *rac*-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0457] (2R)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

- [0458] (2S)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0459] *rac*-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0460] (2R)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0461] (2S)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0462] *rac*-1-(2-클로로벤질)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0463] (2R)-1-(2-클로로벤질)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0464] (2S)-1-(2-클로로벤질)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0465] *rac*-1-(2-클로로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0466] (2R)-1-(2-클로로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0467] (2S)-1-(2-클로로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0468] *rac*-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0469] (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0470] (2S)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0471] *rac*-1-(2,6-디플루오로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0472] (2R)-1-(2,6-디플루오로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0473] (2S)-1-(2,6-디플루오로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0474] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질]피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0475] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질]피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0476] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질]피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0477] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2,6-디플루오로벤질)피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0478] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2,6-디플루오로벤질)피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0479] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2,6-디플루오로벤질)피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0480] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-페닐에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0481] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-페닐에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,
- [0482] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-페닐에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드
- [0483] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티아졸-5-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드,

- [0484] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티아졸-5-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [0485] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티아졸-5-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0486] *rac*-N-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0487] (2R)-N-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0488] (2S)-N-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0489] *rac*-1-벤질-N-(4-모르폴리노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0490] (2R)-1-벤질-N-(4-모르폴리노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0491] (2S)-1-벤질-N-(4-모르폴리노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0492] *rac*-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0493] (2R)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0494] (2S)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0495] *rac*-1-벤질-N-(4-(사이클로헥실아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0496] (2R)-1-벤질-N-(4-(사이클로헥실아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0497] (2S)-1-벤질-N-(4-(사이클로헥실아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0498] *rac*-N-(4-(2-벤조일히드라지닐)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0499] (2R)-N-(4-(2-벤조일히드라지닐)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0500] (2S)-N-(4-(2-벤조일히드라지닐)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0501] *rac*-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0502] (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0503] (2S)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0504] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티아졸-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0505] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티아졸-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0506] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티아졸-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0507] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티오펜-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0508] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티오펜-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0509] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티오펜-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0510] *rac*-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0511] (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

- [0512] (2S)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0513] *rac*-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0514] (2R)-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0515] (2S)-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0516] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(피리딘-4-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0517] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(피리딘-4-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0518] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(피리딘-4-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0519] *rac*-1-벤질-N-(4-(옥사졸-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0520] (2R)-1-벤질-N-(4-(옥사졸-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0521] (2S)-1-벤질-N-(4-(옥사졸-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0522] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(페닐아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0523] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(페닐아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0524] (S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(페닐아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0525] *rac*-N-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0526] (2R)-N-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0527] (2S)-N-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0528] *rac*-1-벤질-N-(4-(4-플루오로벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0529] (2R)-1-벤질-N-(4-(4-플루오로벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0530] (2S)-1-벤질-N-(4-(4-플루오로벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0531] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(4-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0532] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(4-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0533] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(4-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0534] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-((R)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0535] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-((R)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0536] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-((R)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0537] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-((S)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,
- [0538] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-((S)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드,

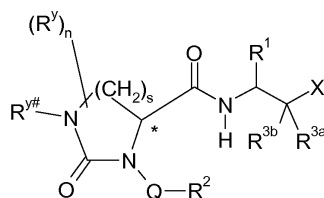
- [0539] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(((S)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0540] *rac*-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(티오펜-3-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0541] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(티오펜-3-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0542] (2S)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(티오펜-3-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0543] *rac*-1-벤질-N-(4-(푸란-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0544] (2R)-1-벤질-N-(4-(푸란-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0545] (2S)-1-벤질-N-(4-(푸란-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0546] *rac*-1-벤질-N-(4-(2-벤질히드라지닐)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0547] (2R)-1-벤질-N-(4-(2-벤질히드라지닐)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0548] (2S)-1-벤질-N-(4-(2-벤질히드라지닐)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드,
- [0549] *rac*-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[0550] (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드 및

[0551] (2S)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드.

[0552] 또한, 본 발명의 화학식 I의 카복사미드 화합물 중, 화학식 I-B에 상응하는 화합물이 바람직하다.

[0553] [화학식 I-B]



[0554]

[0555] 상기 화학식 I-B에서,

[0556] X, Q, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^y 및 R^{y#}은 상기에 언급된 의미를 가지며, 특히, 바람직한 것으로서 언급된 의미를 가지며, 변수 n은 0, 1 또는 2, 바람직하게는 0 또는 1이고, 변수 s는 1 또는 2, 바람직하게는 2이다. 화학식 I-B에서, Q는 바람직하게는 단일 결합, 모이어티 CH₂ 또는 CH₂-CH₂, 그리고 특히 바람직하게는 모이어티 CH₂ 또는 CH₂-CH₂이다. 변수 R²는 바람직하게는 페닐이며, 이는 치환되지 않거나, 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b}를 갖는다. 바람직한 화학식 I-B의 화합물에서, 별표로 표시된 탄소 원자는 주로 R-배열이다. 또한, I-B의 토토머, 이의 약제학적으로 적합한 염 및 이의 토토머가 바람직하다.

[0557] 화학식 I-B의 화합물에서, 별표(*)로 표시된 탄소 원자는 키랄성의 중심이다. 이에 따라, 화합물 I-B는 이 키랄성의 중심에 대해 R-배열 또는 S-배열을 가질 수 있다. 이 중심이 R-배열을 갖는 화합물과 이 중심이 S-배열을 갖는 화합물을 거의 동일량으로 함유하는 I-A의 입체 이성체의 혼합물은 *rac*-화합물로 명명되며, 하나의 배열이 유의하게 우위를 차지하는 화합물은 R-화합물 및 S-화합물로 각각 명명된다.

[0558] 화학식 I-B의 화합물의 바람직한 예로는 하기가 포함된다:

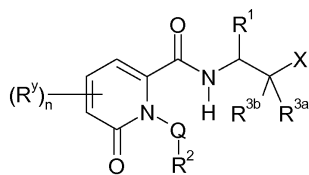
[0559] *rac*-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-벤질-1-메틸-2-옥소이미다졸리딘-4-카복사미드,

[0560] (4R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-벤질-1-메틸-2-옥소이미다졸리딘-4-카복사미드,

[0561] (4S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-벤질-1-메틸-2-옥소이미다졸리딘-4-카복스아미드.

[0562] 또한, 본 발명의 화학식 I의 카복스아미드 화합물 중, 화학식 I-C에 상응하는 화합물이 바람직하다.

[0563] [화학식 I-C]



[0564]

[0565] 상기 화학식 I-C에서,

[0566] X, Q, R¹, R², R^{3a}, R^{3b} 및 R^y는 상기에 언급된 의미를 가지며, 특히, 바람직한 것으로서 언급된 의미를 가지며, 변수 n은 0, 1 또는 2, 바람직하게는 0 또는 1이다. 화학식 I-C에서, Q는 바람직하게는 단일 결합, 모이어티 CH₂ 또는 CH₂-CH₂, 그리고 특히 바람직하게는 모이어티 CH₂ 또는 CH₂-CH₂이다. 변수 R²는 바람직하게는 페닐이며, 이는 치환되지 않거나, 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 2개의 동일하거나 상이한 라디칼 R^{2b}를 갖는다. 또한, I-C의 토토머, 이의 약제학적으로 적합한 염 및 이의 토토머가 바람직하다.

[0567] 화학식 I-C의 화합물의 바람직한 예로는 하기가 포함된다:

[0568] N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-카복스아미드.

[0569] Y가 CH₂-CH₂이고, A가 SO₂이고, Q가 CH₂인 화학식 I의 화합물의 바람직한 예로는 하기가 포함된다:

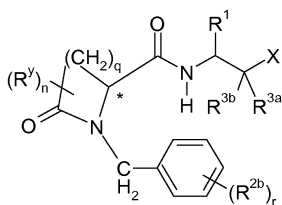
[0570] N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-벤질이소티아졸리딘-3-카복스아미드 1,1-디옥사이드,

[0571] (3R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-벤질이소티아졸리딘-3-카복스아미드 1,1-디옥사이드 및

[0572] (3S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-벤질이소티아졸리딘-3-카복스아미드 1,1-디옥사이드.

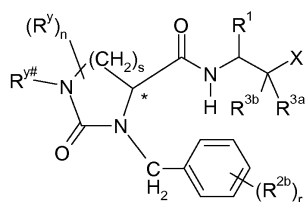
[0573] 결과적으로 본 발명의 화학식 I-A의 카복스아미드 화합물 중, 화학식 Ia-A, 화학식 Ia-B 또는 화학식 Ia-C에 상응하는 화합물이 바람직하다.

[0574] [화학식 Ia-A]



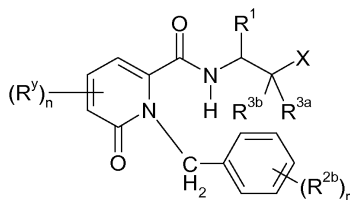
[0575]

[0576] [화학식 Ia-B]



[0577]

[0578] [화학식 Ia-C]



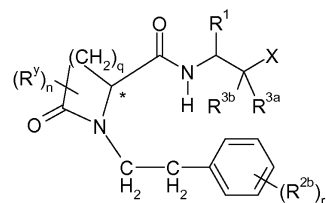
[0579]

[0580] 상기 화학식 Ia-A, 화학식 Ia-B 및 화학식 Ia-C에서,

[0581] n , q , s , r , R^y , $R^{y\#}$, R^{2b} , X , R^1 , R^{3a} 및 R^{3b} 는 상기에 언급된 의미를 가지며, 특히, 바람직한 것으로서 언급된 의미를 갖는다.

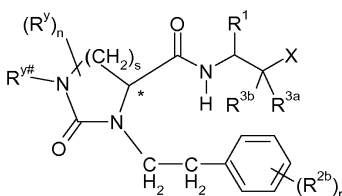
[0582] 결과적으로 본 발명의 화학식 I-B의 카복스아미드 화합물 중, 화학식 Ib-A, 화학식 Ib-B 또는 화학식 Ib-C에 상응하는 화합물이 바람직하다.

[0583] [화학식 Ib-A]



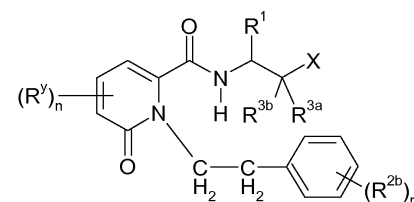
[0584]

[0585] [화학식 Ib-B]



[0586]

[0587] [화학식 Ib-C]



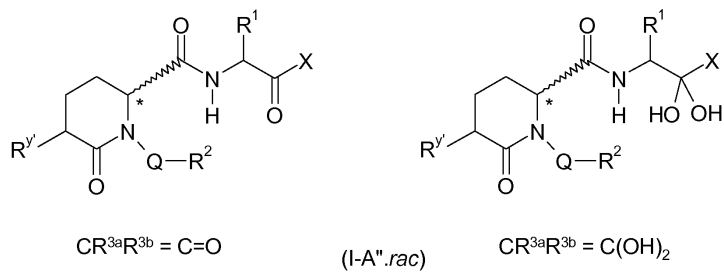
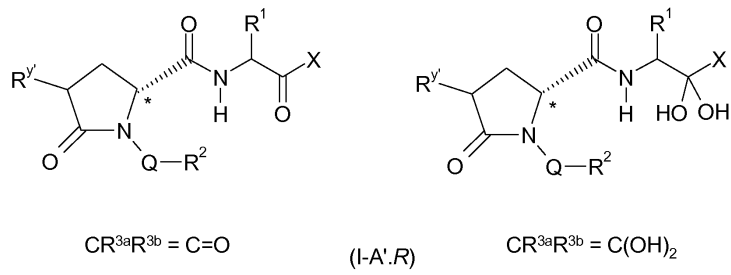
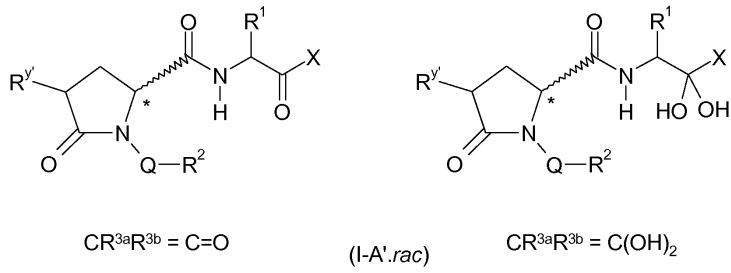
[0588]

[0589] 상기 화학식 Ib-A, 화학식 Ib-B 및 화학식 Ib-C에서,

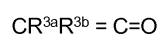
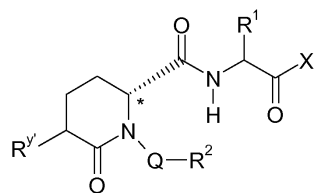
[0590] n , q , r , s , R^y , $R^{y\#}$, R^{2b} , X , R^1 , R^{3a} 및 R^{3b} 는 상기에 언급된 의미를 가지며, 특히, 바람직한 것으로서 언급된 의미를 갖는다.

[0591] 하기 표 1 내지 표 228에 나타나 있고, $CR^{3a}R^{3b}$ 가 카보닐 작용기 또는 $C(OH)_2$ 그룹인 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물, 및 이들의 토포머, 전구약물 및 약제학적으로 허용되는 염은 그 자체로 본 발명의 바람직한 양태를 나타낸다. 화학식 I-A'.*rac*, I-A".*rac*, I-B'.*rac* 및 I-B".*rac*는 지그재그선으로 도시된 바와 같이, 별표로 표시된 탄소 원자에서 주로 R/S-배열을 갖는 카복스아미드 화합물 I-A 및 I-B를 나타낸다. 한편, 화학식 I-A'.*R*, I-A".*R*, I-B'.*R* 및 I-B".*R*은 쉼표형 쉼선(dashed-wedged line)으로 도시된 바와 같이, 상응하는 탄소 원자에서 주로 R-배열을 갖는 카복스아미드 화합물

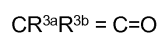
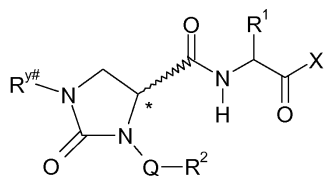
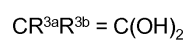
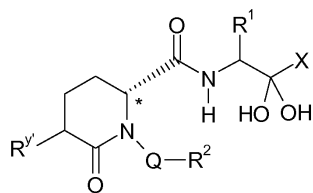
I-A 및 I-B를 나타낸다. 별표는 입체 중심을 나타낸다. 하기 표 A에 지시된 R^1 및 R^2 에 대한 의미는 서로 독립적으로, 특히 조합시에 마찬가지로 바람직한 본 발명의 양태를 나타낸다.



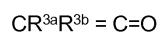
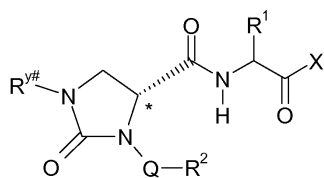
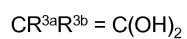
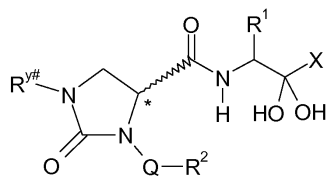
[0592]



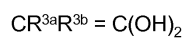
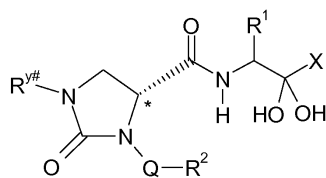
(I-A'').*R*)



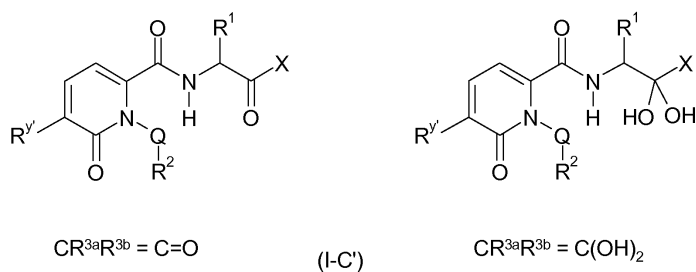
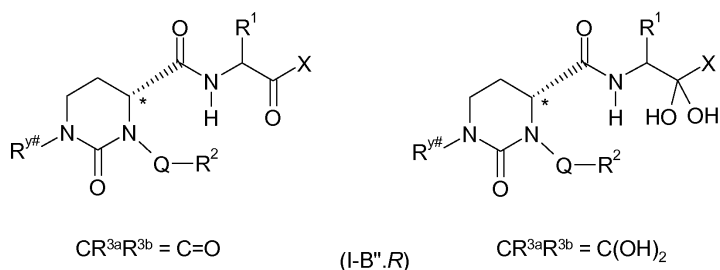
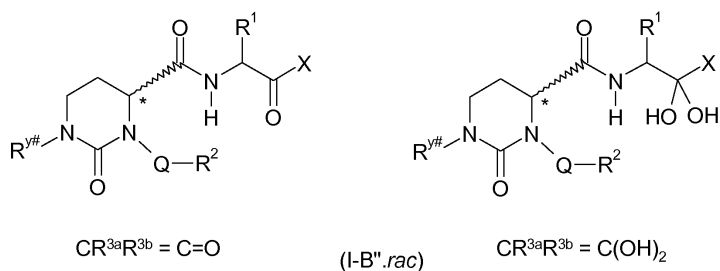
(I-B').*rac*)



(I-B').*R*)



[0593]



[0594]

[0595] 표 1

[0596] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A' *.rac*, I-A' *.R*, I-A'' *.rac*, I-A'' *.R*, I-B' *.rac*, I-B' *.R*, I-B'' *.rac*, I-B'' *.R* 및 I-C'의 화합물.

[0597] 표 2

[0598] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A' *.rac*, I-A' *.R*, I-A'' *.rac*, I-A'' *.R*, I-B' *.rac*, I-B' *.R*, I-B'' *.rac*, I-B'' *.R* 및 I-C'의 화합물.

[0599] 표 3

[0600] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A' *.rac*, I-A' *.R*, I-A'' *.rac*, I-A'' *.R*, I-B' *.rac*, I-B' *.R*, I-B'' *.rac*, I-B'' *.R* 및 I-C'의 화합물.

[0601] 표 4

[0602] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A' *.rac*, I-A' *.R*, I-A'' *.rac*, I-A'' *.R* 및 I-C'의 화합물.

[0603] 표 5

- [0604] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0605] 표 6
- [0606] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0607] 표 7
- [0608] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0609] 표 8
- [0610] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0611] 표 9
- [0612] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0613] 표 10
- [0614] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0615] 표 11
- [0616] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0617] 표 12
- [0618] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0619] 표 13
- [0620] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0621] 표 14
- [0622] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대

한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0623] 표 15

[0624] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0625] 표 16

[0626] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0627] 표 17

[0628] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0629] 표 18

[0630] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0631] 표 19

[0632] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0633] 표 20

[0634] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0635] 표 21

[0636] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0637] 표 22

[0638] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0639] 표 23

- [0640] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0641] 표 24
- [0642] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0643] 표 25
- [0644] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0645] 표 26
- [0646] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0647] 표 27
- [0648] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0649] 표 28
- [0650] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0651] 표 29
- [0652] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0653] 표 30
- [0654] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0655] 표 31
- [0656] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0657] 표 32
- [0658] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*,

I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0659] 표 33

[0660] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 카바모일이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CN이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0661] 표 34

[0662] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 카바모일이고, R^{y'}가 Cl이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.

[0663] 표 35

[0664] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 카바모일이고, R^{y'}가 F이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.

[0665] 표 36

[0666] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 -C(O)NHCH₃이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 수소이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0667] 표 37

[0668] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 -C(O)NHCH₃이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CH₃이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0669] 표 38

[0670] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 -C(O)NHCH₃이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CN이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0671] 표 39

[0672] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 -C(O)NHCH₃이고, R^{y'}가 Cl이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.

[0673] 표 40

[0674] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 -C(O)NHCH₃이고, R^{y'}가 F이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.

[0675] 표 41

[0676] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C=O이고, X가 카바모일이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 수소이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0677] 표 42

- [0678] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0679] 표 43
- [0680] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0681] 표 44
- [0682] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 가 Cl 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0683] 표 45
- [0684] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 가 F 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0685] 표 46
- [0686] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0687] 표 47
- [0688] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0689] 표 48
- [0690] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0691] 표 49
- [0692] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 가 Cl 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0693] 표 50
- [0694] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NHCH_3$ 이고, $R^{y'}$ 가 F 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0695] 표 51
- [0696] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화

합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0697] 표 52

[0698] 그룹 C($R^{3a}R^{3b}$)가 C(OH)₂이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH₃이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0699] 표 53

[0700] 그룹 C($R^{3a}R^{3b}$)가 C(OH)₂이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0701] 표 54

[0702] 그룹 C($R^{3a}R^{3b}$)가 C(OH)₂이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0703] 표 55

[0704] 그룹 C($R^{3a}R^{3b}$)가 C(OH)₂이고, X가 카바모일이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0705] 표 56

[0706] 그룹 C($R^{3a}R^{3b}$)가 C(OH)₂이고, X가 -C(O)NHCH₃이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0707] 표 57

[0708] 그룹 C($R^{3a}R^{3b}$)가 C(OH)₂이고, X가 -C(O)NHCH₃이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH₃이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0709] 표 58

[0710] 그룹 C($R^{3a}R^{3b}$)가 C(OH)₂이고, X가 -C(O)NHCH₃이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0711] 표 59

[0712] 그룹 C($R^{3a}R^{3b}$)가 C(OH)₂이고, X가 -C(O)NHCH₃이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0713] 표 60

[0714] 그룹 C($R^{3a}R^{3b}$)가 C(OH)₂이고, X가 -C(O)NHCH₃이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0715] 표 61

[0716] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0717] 표 62

[0718] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0719] 표 63

[0720] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0721] 표 64

[0722] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0723] 표 65

[0724] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0725] 표 66

[0726] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0727] 표 67

[0728] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $--C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0729] 표 68

[0730] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0731] 표 69

[0732] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및

I-C'의 화합물.

[0733] 표 70

[0734] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0735] 표 71

[0736] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0737] 표 72

[0738] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0739] 표 73

[0740] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0741] 표 74

[0742] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0743] 표 75

[0744] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0745] 표 76

[0746] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0747] 표 77

[0748] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0749] 표 78

[0750] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2 이고, 각각의

경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0751] 표 79

[0752] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0753] 표 80

[0754] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0755] 표 81

[0756] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0757] 표 82

[0758] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0759] 표 83

[0760] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0761] 표 84

[0762] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0763] 표 85

[0764] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $-C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0765] 표 86

[0766] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0767] 표 87

- [0768] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.
- [0769] 표 88
- [0770] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.
- [0771] 표 89
- [0772] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.
- [0773] 표 90
- [0774] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ 사이클로프로필이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.
- [0775] 표 91
- [0776] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.
- [0777] 표 92
- [0778] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.
- [0779] 표 93
- [0780] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.
- [0781] 표 94
- [0782] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.
- [0783] 표 95
- [0784] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.

- [0785] 표 96
- [0786] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0787] 표 97
- [0788] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0789] 표 98
- [0790] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0791] 표 99
- [0792] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0793] 표 100
- [0794] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0795] 표 101
- [0796] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0797] 표 102
- [0798] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0799] 표 103
- [0800] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0801] 표 104
- [0802] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1

과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0803] 표 105

[0804] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0805] 표 106

[0806] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0807] 표 107

[0808] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0809] 표 108

[0810] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0811] 표 109

[0812] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0813] 표 110

[0814] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0815] 표 111

[0816] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0817] 표 112

[0818] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0819] 표 113

[0820] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

- [0821] 표 114
- [0822] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0823] 표 115
- [0824] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0825] 표 116
- [0826] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0827] 표 117
- [0828] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0829] 표 118
- [0830] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0831] 표 119
- [0832] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0833] 표 120
- [0834] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (벤질)이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0835] 표 121
- [0836] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (4-트리플루오로메틸벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0837] 표 122
- [0838] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (4-트리플루오로메틸벤질)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

- [0839] 표 123
- [0840] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0841] 표 124
- [0842] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0843] 표 125
- [0844] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0845] 표 126
- [0846] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0847] 표 127
- [0848] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0849] 표 128
- [0850] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0851] 표 129
- [0852] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0853] 표 130
- [0854] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0855] 표 131
- [0856] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, I-C'의 화합물.

$A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0857] 표 132

[0858] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X 가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q 가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0859] 표 133

[0860] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X 가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN 이고, Q 가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0861] 표 134

[0862] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X 가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 가 Cl 이고, Q 가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0863] 표 135

[0864] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X 가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 가 F 이고, Q 가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0865] 표 136

[0866] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X 가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q 가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0867] 표 137

[0868] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X 가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q 가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0869] 표 138

[0870] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X 가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN 이고, Q 가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0871] 표 139

[0872] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X 가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 가 Cl 이고, Q 가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[0873] 표 140

- [0874] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0875] 표 141
- [0876] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0877] 표 142
- [0878] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0879] 표 143
- [0880] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0881] 표 144
- [0882] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0883] 표 145
- [0884] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0885] 표 146
- [0886] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0887] 표 147
- [0888] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0889] 표 148
- [0890] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH(4\text{-트리플루오로메틸벤질})$ 이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*,

I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0891] 표 149

[0892] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(4-트리플루오로메틸벤질)이고, R^{y'}가 Cl이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0893] 표 150

[0894] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(4-트리플루오로메틸벤질)이고, R^{y'}가 F이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0895] 표 151

[0896] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(피리딘-4-일메틸)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0897] 표 152

[0898] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(피리딘-4-일메틸)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CH₃이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0899] 표 153

[0900] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(피리딘-4-일메틸)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0901] 표 154

[0902] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(피리딘-4-일메틸)이고, R^{y'}가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0903] 표 155

[0904] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(피리딘-4-일메틸)이고, R^{y'}가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0905] 표 156

[0906] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(피리딘-4-일메틸)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 수소이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0907] 표 157

[0908] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(피리딘-4-일메틸)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CH₃이고, Q가 단일 결합이고,

각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0909] 표 158

[0910] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0911] 표 159

[0912] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.

[0913] 표 160

[0914] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.

[0915] 표 161

[0916] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0917] 표 162

[0918] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0919] 표 163

[0920] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0921] 표 164

[0922] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.

[0923] 표 165

[0924] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R 및 I-C'의 화합물.

[0925] 표 166

- [0926] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0927] 표 167
- [0928] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0929] 표 168
- [0930] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0931] 표 169
- [0932] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0933] 표 170
- [0934] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0935] 표 171
- [0936] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0937] 표 172
- [0938] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0939] 표 173
- [0940] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* 및 I-C'의 화합물.
- [0941] 표 174
- [0942] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* 및 I-C'의 화합물.

- [0943] 표 175
- [0944] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0945] 표 176
- [0946] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 수소이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0947] 표 177
- [0948] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0949] 표 178
- [0950] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CN이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0951] 표 179
- [0952] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 가 Cl이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0953] 표 180
- [0954] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 가 F이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0955] 표 181
- [0956] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0957] 표 182
- [0958] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-4-일메틸)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.
- [0959] 표 183
- [0960] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (페닐프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$,

I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0961] 표 184

[0962] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(페닐프로필)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 H이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0963] 표 185

[0964] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(페닐프로필)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 H이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0965] 표 186

[0966] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(페닐프로필)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 H이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0967] 표 187

[0968] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(페닐프로필)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CH₃이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0969] 표 188

[0970] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(페닐프로필)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CH₃이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0971] 표 189

[0972] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(페닐프로필)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CH₃이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0973] 표 190

[0974] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(페닐프로필)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CH₃이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0975] 표 191

[0976] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(페닐프로필)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CH₃이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R¹과 R²의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac, I-B".R 및 I-C'의 화합물.

[0977] 표 192

[0978] 그룹 C(R^{3a}R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(페닐프로필)이고, R^{y'} 및 R^{y#}이 각각 CH₃이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의

경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0979] 표 193

[0980] 그룹 C(R^{3a} R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0981] 표 194

[0982] 그룹 C(R^{3a} R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0983] 표 195

[0984] 그룹 C(R^{3a} R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0985] 표 196

[0986] 그룹 C(R^{3a} R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0987] 표 197

[0988] 그룹 C(R^{3a} R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0989] 표 198

[0990] 그룹 C(R^{3a} R^{3b})가 C(OH)₂이고, X가 C(O)NH(피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 CH₂-CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0991] 표 199

[0992] 그룹 C(R^{3a} R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH₃이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0993] 표 200

[0994] 그룹 C(R^{3a} R^{3b})가 C=O이고, X가 C(O)NH(피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH₃이고, Q가 CH₂이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* 및 I-C'의 화합물.

[0995] 표 201

- [0996] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각
각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$,
 $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0997] 표 202
- [0998] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이
고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$,
 $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [0999] 표 203
- [1000] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각
각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$,
 $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1001] 표 204
- [1002] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고,
각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$,
 $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1003] 표 205
- [1004] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 단일 결합이고,
각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$,
 $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1005] 표 206
- [1006] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 CH_2 이고, 각각의
경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$,
 $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1007] 표 207
- [1008] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각
의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$,
 $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1009] 표 208
- [1010] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 단일 결합이고,
각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$,
 $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1011] 표 209
- [1012] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 CH_2 이고, 각각
의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$,
 $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.

- [1013] 표 210
- [1014] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1015] 표 211
- [1016] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1017] 표 212
- [1018] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1019] 표 213
- [1020] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1021] 표 214
- [1022] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1023] 표 215
- [1024] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1025] 표 216
- [1026] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1027] 표 217
- [1028] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 I-C'의 화합물.
- [1029] 표 218
- [1030] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-$

$A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[1031] 표 219

[1032] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X 가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q 가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[1033] 표 220

[1034] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X 가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q 가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[1035] 표 221

[1036] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X 가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q 가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[1037] 표 222

[1038] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X 가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 H이고, Q 가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[1039] 표 223

[1040] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X 가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q 가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[1041] 표 224

[1042] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X 가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q 가 CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[1043] 표 225

[1044] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C=O$ 이고, X 가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q 가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[1045] 표 226

[1046] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X 가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q 가 단일 결합이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ 및 $I-C'$ 의 화합물.

[1047] 표 227

[1048] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X 가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{y'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q 가 CH_2 이고, 각

각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* 및 I-C'의 화합물.

[1049] 표 228

[1050] 그룹 $C(R^{3a}R^{3b})$ 가 $C(OH)_2$ 이고, X가 $C(O)NH$ (피리딘-2-일프로필)이고, $R^{v'}$ 및 $R^{y\#}$ 이 각각 CH_3 이고, Q가 CH_2-CH_2 이고, 각각의 경우에 화합물에 대한 R^1 과 R^2 의 조합이 표 A의 한 라인에 상응하는, 화학식 I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* 및 I-C'의 화합물.

[1051] 표 A

No.	R^1	R^2
A-1	n-부틸	페닐
A-2	n-부틸	2-메틸페닐
A-3	n-부틸	2-메톡시페닐
A-4	n-부틸	2-클로로페닐
A-5	n-부틸	2-플루오로페닐
A-6	n-부틸	2-트리플루오로메틸페닐
A-7	n-부틸	2-트리플루오로메톡시페닐
A-8	n-부틸	3-메틸페닐
A-9	n-부틸	3-메톡시페닐
A-10	n-부틸	3-클로로페닐
A-11	n-부틸	3-플루오로페닐
A-12	n-부틸	3-트리플루오로메틸페닐
A-13	n-부틸	3-트리플루오로메톡시페닐
A-14	n-부틸	3-시아노페닐
A-15	n-부틸	3-[(페닐메틸)옥시]페닐
A-16	n-부틸	3-모르폴린-4-일페닐
A-17	n-부틸	3-피롤리딘-1-일페닐
A-18	n-부틸	4-메틸페닐
A-19	n-부틸	4-(1-메틸에틸)페닐
A-20	n-부틸	4-메톡시페닐

[1052]

No.	R ¹	R ²
A-21	n-부틸	4-클로로페닐
A-22	n-부틸	4-플루오로페닐
A-23	n-부틸	4-트리플루오로메틸페닐
A-24	n-부틸	4-디에틸아미노페닐
A-25	n-부틸	4-[(디에틸아미노)메틸]페닐
A-26	n-부틸	4-시아노페닐
A-27	n-부틸	4-(피페리딘-1-일)페닐
A-28	n-부틸	4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐
A-29	n-부틸	4-피롤리딘-1-일페닐
A-30	n-부틸	4-(1H-이미다졸-1-일)페닐
A-31	n-부틸	4-모르폴린-4-일페닐
A-32	n-부틸	2,4-디플루오로페닐
A-33	n-부틸	2,6-디플루오로페닐
A-34	n-부틸	3,5-디플루오로페닐
A-35	n-부틸	2,4-디클로로페닐
A-36	n-부틸	2,6-디클로로페닐
A-37	n-부틸	3,5-디클로로페닐
A-38	n-부틸	2,4-디메톡시페닐
A-39	n-부틸	2,6-디메톡시페닐
A-40	n-부틸	3,5-디메톡시페닐
A-41	n-부틸	2-클로로-4-플루오로페닐

[1053]

No.	R ¹	R ²
A-42	n-부틸	2-클로로-4-모르폴린-4-일페닐
A-43	n-부틸	2-플루오로-4-모르폴린-4-일페닐
A-44	n-부틸	나프트-1-일
A-45	n-부틸	나프트-2-일
A-46	n-부틸	피리딘-2-일
A-47	n-부틸	피리딘-4-일
A-48	n-부틸	디엔-2-일
A-49	n-부틸	2,3-디하이드로벤조[b]푸란-5-일
A-50	이소부틸	페닐
A-51	이소부틸	2-메틸페닐
A-52	이소부틸	2-메톡시페닐
A-53	이소부틸	2-클로로페닐
A-54	이소부틸	2-플루오로페닐
A-55	이소부틸	2-트리플루오로메틸페닐
A-56	이소부틸	2-트리플루오로메톡시페닐
A-57	이소부틸	3-메틸페닐
A-58	이소부틸	3-메톡시페닐
A-59	이소부틸	3-클로로페닐
A-60	이소부틸	3-플루오로페닐
A-61	이소부틸	3-트리플루오로메틸페닐
A-62	이소부틸	3-트리플루오로메톡시페닐

[1054]

No.	R ¹	R ²
A-63	이소부틸	3-시아노페닐
A-64	이소부틸	3-[(페닐메틸)옥시]페닐
A-65	이소부틸	3-모르폴린-4-일페닐
A-66	이소부틸	3-피롤리딘-1-일페닐
A-67	이소부틸	4-메틸페닐
A-68	이소부틸	4-(1-메틸에틸)페닐
A-69	이소부틸	4-메톡시페닐
A-70	이소부틸	4-클로로페닐
A-71	이소부틸	4-플루오로페닐
A-72	이소부틸	4-트리플루오로메틸페닐
A-73	이소부틸	4-디에틸아미노페닐
A-74	이소부틸	4-[(디에틸아미노)메틸]페닐
A-75	이소부틸	4-시아노페닐
A-76	이소부틸	4-(피페리딘-1-일)페닐
A-77	이소부틸	4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐
A-78	이소부틸	4-피롤리딘-1-일페닐
A-79	이소부틸	4-(1H-이미다졸-1-일)페닐
A-80	이소부틸	4-모르폴린-4-일페닐
A-81	이소부틸	2,4-디플루오로페닐
A-82	이소부틸	2,6-디플루오로페닐
A-83	이소부틸	3,5-디플루오로페닐

[1055]

No.	R ¹	R ²
A-84	이소부틸	2,4-디클로로페닐
A-85	이소부틸	2,6-디클로로페닐
A-86	이소부틸	3,5-디클로로페닐
A-87	이소부틸	2,4-디메톡시페닐
A-88	이소부틸	2,6-디메톡시페닐
A-89	이소부틸	3,5-디메톡시페닐
A-90	이소부틸	2-클로로-4-플루오로페닐
A-91	이소부틸	2-클로로-4-모르폴린-4-일페닐
A-92	이소부틸	2-플루오로-4-모르폴린-4-일페닐
A-93	이소부틸	나프트-1-일
A-94	이소부틸	나프트-2-일
A-95	이소부틸	피리딘-2-일
A-96	이소부틸	피리딘-4-일
A-97	이소부틸	티엔-2-일
A-98	이소부틸	2,3-디하이드로벤조[b]푸란-5-일
A-99	벤질	페닐
A-100	벤질	2-메틸페닐
A-101	벤질	2-메톡시페닐
A-102	벤질	2-클로로페닐
A-103	벤질	2-플루오로페닐
A-104	벤질	2-트리플루오로메틸페닐

[1056]

No.	R ¹	R ²
A-105	벤질	2-트리플루오로메톡시페닐
A-106	벤질	3-메틸페닐
A-107	벤질	3-메톡시페닐
A-108	벤질	3-클로로페닐
A-109	벤질	3-플루오로페닐
A-110	벤질	3-트리플루오로메틸페닐
A-111	벤질	3-트리플루오로메톡시페닐
A-112	벤질	3-시아노페닐
A-113	벤질	3-[(페닐메틸)옥시]페닐
A-114	벤질	3-모르폴린-4-일페닐
A-115	벤질	3-피롤리딘-1-일페닐
A-116	벤질	4-메틸페닐
A-117	벤질	4-(1-메틸에틸)페닐
A-118	벤질	4-메톡시페닐
A-119	벤질	4-클로로페닐
A-120	벤질	4-플루오로페닐
A-121	벤질	4-트리플루오로메틸페닐
A-122	벤질	4-디에틸아미노페닐
A-123	벤질	4-[(디에틸아미노)메틸]페닐
A-124	벤질	4-시아노페닐
A-125	벤질	4-(피페리딘-1-일)페닐

[1057]

항 1

No.	R ¹	R ²
A-126	벤질	4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐
A-127	벤질	4-피롤리딘-1-일페닐
A-128	벤질	4-(1H-이미다졸-1-일)페닐
A-129	벤질	4-모르폴린-4-일페닐
A-130	벤질	2,4-디플루오로페닐
A-131	벤질	2,6-디플루오로페닐
A-132	벤질	3,5-디플루오로페닐
A-133	벤질	2,4-디클로로페닐
A-134	벤질	2,6-디클로로페닐
A-135	벤질	3,5-디클로로페닐
A-136	벤질	2,4-디메톡시페닐
A-137	벤질	2,6-디메톡시페닐
A-138	벤질	3,5-디메톡시페닐
A-139	벤질	2-클로로-4-플루오로페닐
A-140	벤질	2-클로로-4-모르폴린-4-일페닐
A-141	벤질	2-플루오로-4-모르폴린-4-일페닐
A-142	벤질	나프트-1-일
A-143	벤질	나프트-2-일
A-144	벤질	페리딘-2-일
A-145	벤질	페리딘-4-일
A-146	벤질	티엔-2-일

[1058]

No.	R ¹	R ²
A-147	벤질	2,3-디하이드로벤조[b]푸란-5-일
A-148	4-클로로벤질	페닐
A-149	4-클로로벤질	2-메틸페닐
A-150	4-클로로벤질	2-메톡시페닐
A-151	4-클로로벤질	2-클로로페닐
A-152	4-클로로벤질	2-플루오로페닐
A-153	4-클로로벤질	2-트리플루오로메틸페닐
A-154	4-클로로벤질	2-트리플루오로메톡시페닐
A-155	4-클로로벤질	3-메틸페닐
A-156	4-클로로벤질	3-메톡시페닐
A-157	4-클로로벤질	3-클로로페닐
A-158	4-클로로벤질	3-플루오로페닐
A-159	4-클로로벤질	3-트리플루오로메틸페닐
A-160	4-클로로벤질	3-트리플루오로메톡시페닐
A-161	4-클로로벤질	3-시아노페닐
A-162	4-클로로벤질	3-[(페닐메틸)옥시]페닐
A-163	4-클로로벤질	3-모르폴린-4-일페닐
A-164	4-클로로벤질	3-피롤리딘-1-일페닐
A-165	4-클로로벤질	4-메틸페닐
A-166	4-클로로벤질	4-(1-메틸에틸)페닐
A-167	4-클로로벤질	4-메톡시페닐

[1059]

No.	R ¹	R ²
A-168	4-클로로벤질	4-클로로페닐
A-169	4-클로로벤질	4-플루오로페닐
A-170	4-클로로벤질	4-트리플루오로메틸페닐
A-171	4-클로로벤질	4-디에틸아미노페닐
A-172	4-클로로벤질	4-[(디에틸아미노)메틸]페닐
A-173	4-클로로벤질	4-시아노페닐
A-174	4-클로로벤질	4-(피페리딘-1-일)페닐
A-175	4-클로로벤질	4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐
A-176	4-클로로벤질	4-피롤리딘-1-일페닐
A-177	4-클로로벤질	4-(1H-이미다졸-1-일)페닐
A-178	4-클로로벤질	4-모르폴린-4-일페닐
A-179	4-클로로벤질	2,4-디플루오로페닐
A-180	4-클로로벤질	2,6-디플루오로페닐
A-181	4-클로로벤질	3,5-디플루오로페닐
A-182	4-클로로벤질	2,4-디클로로페닐
A-183	4-클로로벤질	2,6-디클로로페닐
A-184	4-클로로벤질	3,5-디클로로페닐
A-185	4-클로로벤질	2,4-디메톡시페닐
A-186	4-클로로벤질	2,6-디메톡시페닐
A-187	4-클로로벤질	3,5-디메톡시페닐
A-188	4-클로로벤질	2-클로로-4-플루오로페닐

[1060]

No.	R ¹	R ²
A-189	4-클로로벤질	2-클로로-4-모르폴린-4-일페닐
A-190	4-클로로벤질	2-플루오로-4-모르폴린-4-일페닐
A-191	4-클로로벤질	나프트-1-일
A-192	4-클로로벤질	나프트-2-일
A-193	4-클로로벤질	피리딘-2-일
A-194	4-클로로벤질	피리딘-4-일
A-195	4-클로로벤질	티엔-2-일
A-196	4-클로로벤질	2,3-디하이드로벤조[b]푸란-5-일
A-197	4-메톡시벤질	페닐
A-198	4-메톡시벤질	2-메틸페닐
A-199	4-메톡시벤질	2-메톡시페닐
A-200	4-메톡시벤질	2-클로로페닐
A-201	4-메톡시벤질	2-플루오로페닐
A-202	4-메톡시벤질	2-트리플루오로메틸페닐
A-203	4-메톡시벤질	2-트리플루오로메톡시페닐
A-204	4-메톡시벤질	3-메틸페닐
A-205	4-메톡시벤질	3-메톡시페닐
A-206	4-메톡시벤질	3-클로로페닐
A-207	4-메톡시벤질	3-플루오로페닐
A-208	4-메톡시벤질	3-트리플루오로메틸페닐
A-209	4-메톡시벤질	3-트리플루오로메톡시페닐

[1061]

No.	R ¹	R ²
A-210	4-메톡시벤질	3-시아노페닐
A-211	4-메톡시벤질	3-[(페닐메틸)옥시]페닐
A-212	4-메톡시벤질	3-모르폴린-4-일페닐
A-213	4-메톡시벤질	3-피롤리딘-1-일페닐
A-214	4-메톡시벤질	4-메틸페닐
A-215	4-메톡시벤질	4-(1-메틸에틸)페닐
A-216	4-메톡시벤질	4-메톡시페닐
A-217	4-메톡시벤질	4-클로로페닐
A-218	4-메톡시벤질	4-플루오로페닐
A-219	4-메톡시벤질	4-트리플루오로메틸페닐
A-220	4-메톡시벤질	4-디에틸아미노페닐
A-221	4-메톡시벤질	4-[(디에틸아미노)메틸]페닐
A-222	4-메톡시벤질	4-시아노페닐
A-223	4-메톡시벤질	4-(피페리딘-1-일)페닐
A-224	4-메톡시벤질	4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐
A-225	4-메톡시벤질	4-피롤리딘-1-일페닐
A-226	4-메톡시벤질	4-(1H-이미다졸-1-일)페닐
A-227	4-메톡시벤질	4-모르폴린-4-일페닐
A-228	4-메톡시벤질	2,4-디플루오로페닐
A-229	4-메톡시벤질	2,6-디플루오로페닐
A-230	4-메톡시벤질	3,5-디플루오로페닐

[1062]

No.	R ¹	R ²
A-231	4-메톡시벤질	2,4-디클로로페닐
A-232	4-메톡시벤질	2,6-디클로로페닐
A-233	4-메톡시벤질	3,5-디클로로페닐
A-234	4-메톡시벤질	2,4-디메톡시페닐
A-235	4-메톡시벤질	2,6-디메톡시페닐
A-236	4-메톡시벤질	3,5-디메톡시페닐
A-237	4-메톡시벤질	2-클로로-4-플루오로페닐
A-238	4-메톡시벤질	2-클로로-4-모르폴린-4-일페닐
A-239	4-메톡시벤질	2-플루오로-4-모르폴린-4-일페닐
A-240	4-메톡시벤질	나프트-1-일
A-241	4-메톡시벤질	나프트-2-일
A-242	4-메톡시벤질	피리딘-2-일
A-243	4-메톡시벤질	피리딘-4-일
A-244	4-메톡시벤질	티엔-2-일
A-245	4-메톡시벤질	2,3-디하이드로벤조[b]푸란-5-일
A-246	사이클로헥실메틸	페닐
A-247	사이클로헥실메틸	2-메틸페닐
A-248	사이클로헥실메틸	2-메톡시페닐
A-249	사이클로헥실메틸	2-클로로페닐
A-250	사이클로헥실메틸	2-플루오로페닐
A-251	사이클로헥실메틸	2-트리플루오로메틸페닐

[1063]

No.	R ¹	R ²
A-252	사이클로헥실메틸	2-트리플루오로메톡시페닐
A-253	사이클로헥실메틸	3-메틸페닐
A-254	사이클로헥실메틸	3-메톡시페닐
A-255	사이클로헥실메틸	3-클로로페닐
A-256	사이클로헥실메틸	3-플루오로페닐
A-257	사이클로헥실메틸	3-트리플루오로메틸페닐
A-258	사이클로헥실메틸	3-트리플루오로메톡시페닐
A-259	사이클로헥실메틸	3-시아노페닐
A-260	사이클로헥실메틸	3-[(페닐메틸)옥시]페닐
A-261	사이클로헥실메틸	3-모르폴린-4-일페닐
A-262	사이클로헥실메틸	3-피롤리딘-1-일페닐
A-263	사이클로헥실메틸	4-메틸페닐
A-264	사이클로헥실메틸	4-(1-메틸에틸)페닐
A-265	사이클로헥실메틸	4-메톡시페닐
A-266	사이클로헥실메틸	4-클로로페닐
A-267	사이클로헥실메틸	4-플루오로페닐
A-268	사이클로헥실메틸	4-트리플루오로메틸페닐
A-269	사이클로헥실메틸	4-디에틸아미노페닐
A-270	사이클로헥실메틸	4-[(디에틸아미노)메틸]페닐
A-271	사이클로헥실메틸	4-시아노페닐
A-272	사이클로헥실메틸	4-(피페리딘-1-일)페닐

[1064]

No.	R ¹	R ²
A-273	사이클로헥실메틸	4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐
A-274	사이클로헥실메틸	4-피롤리딘-1-일페닐
A-275	사이클로헥실메틸	4-(1H-이미다졸-1-일)페닐
A-276	사이클로헥실메틸	4-모르폴린-4-일페닐
A-277	사이클로헥실메틸	2,4-디플루오로페닐
A-278	사이클로헥실메틸	2,6-디플루오로페닐
A-279	사이클로헥실메틸	3,5-디플루오로페닐
A-280	사이클로헥실메틸	2,4-디클로로페닐
A-281	사이클로헥실메틸	2,6-디클로로페닐
A-282	사이클로헥실메틸	3,5-디클로로페닐
A-283	사이클로헥실메틸	2,4-디메톡시페닐
A-284	사이클로헥실메틸	2,6-디메톡시페닐
A-285	사이클로헥실메틸	3,5-디메톡시페닐
A-286	사이클로헥실메틸	2-클로로-4-플루오로페닐
A-287	사이클로헥실메틸	2-클로로-4-모르폴린-4-일페닐
A-288	사이클로헥실메틸	2-플루오로-4-모르폴린-4-일페닐
A-289	사이클로헥실메틸	나프트-1-일
A-290	사이클로헥실메틸	나프트-2-일
A-291	사이클로헥실메틸	피리딘-2-일
A-292	사이클로헥실메틸	피리딘-4-일
A-293	사이클로헥실메틸	티오펜-2-일

[1065]

No.	R ¹	R ²
A-294	사이클로헥실메틸	2,3-디하이드로벤조[b]푸란-5-일
A-295	2-티에닐메틸	페닐
A-296	2-티에닐메틸	2-메틸페닐
A-297	2-티에닐메틸	2-메톡시페닐
A-298	2-티에닐메틸	2-클로로페닐
A-299	2-티에닐메틸	2-플루오로페닐
A-300	2-티에닐메틸	2-트리플루오로메틸페닐
A-301	2-티에닐메틸	2-트리플루오로메톡시페닐
A-302	2-티에닐메틸	3-메틸페닐
A-303	2-티에닐메틸	3-메톡시페닐
A-304	2-티에닐메틸	3-클로로페닐
A-305	2-티에닐메틸	3-플루오로페닐
A-306	2-티에닐메틸	3-트리플루오로메틸페닐
A-307	2-티에닐메틸	3-트리플루오로메톡시페닐
A-308	2-티에닐메틸	3-시아노페닐
A-309	2-티에닐메틸	3-[(페닐메틸)옥시]페닐
A-310	2-티에닐메틸	3-모르폴린-4-일페닐
A-311	2-티에닐메틸	3-피롤리딘-1-일페닐
A-312	2-티에닐메틸	4-메틸페닐
A-313	2-티에닐메틸	4-(1-메틸에틸)페닐
A-314	2-티에닐메틸	4-메톡시페닐

[1066]

No.	R ¹	R ²
A-315	2-티에닐메틸	4-클로로페닐
A-316	2-티에닐메틸	4-플루오로페닐
A-317	2-티에닐메틸	4-트리플루오로메틸페닐
A-318	2-티에닐메틸	4-디에틸아미노페닐
A-319	2-티에닐메틸	4-[(디에틸아미노)메틸]페닐
A-320	2-티에닐메틸	4-시아노페닐
A-321	2-티에닐메틸	4-(피페리딘-1-일)페닐
A-322	2-티에닐메틸	4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐
A-323	2-티에닐메틸	4-피롤리딘-1-일페닐
A-324	2-티에닐메틸	4-(1H-이미다졸-1-일)페닐
A-325	2-티에닐메틸	4-모르폴린-4-일페닐
A-326	2-티에닐메틸	2,4-디플루오로페닐
A-327	2-티에닐메틸	2,6-디플루오로페닐
A-328	2-티에닐메틸	3,5-디플루오로페닐
A-329	2-티에닐메틸	2,4-디클로로페닐
A-330	2-티에닐메틸	2,6-디클로로페닐
A-331	2-티에닐메틸	3,5-디클로로페닐
A-332	2-티에닐메틸	2,4-디메톡시페닐
A-333	2-티에닐메틸	2,6-디메톡시페닐
A-334	2-티에닐메틸	3,5-디메톡시페닐
A-335	2-티에닐메틸	2-클로로-4-플루오로페닐

[1067]

No.	R ¹	R ²
A-336	2-티에닐메틸	2-클로로-4-모르폴린-4-일페닐
A-337	2-티에닐메틸	2-플루오로-4-모르폴린-4-일페닐
A-338	2-티에닐메틸	나프트-1-일
A-339	2-티에닐메틸	나프트-2-일
A-340	2-티에닐메틸	피리딘-2-일
A-341	2-티에닐메틸	피리딘-4-일
A-342	2-티에닐메틸	티엔-2-일
A-343	2-티에닐메틸	2,3-디하이드로벤조[b]푸란-5-일
A-344	피리딘-3-일메틸	페닐
A-345	피리딘-3-일메틸	2-메틸페닐
A-346	피리딘-3-일메틸	2-메톡시페닐
A-347	피리딘-3-일메틸	2-클로로페닐
A-348	피리딘-3-일메틸	2-플루오로페닐
A-349	피리딘-3-일메틸	2-트리플루오로메틸페닐
A-350	피리딘-3-일메틸	2-트리플루오로메톡시페닐
A-351	피리딘-3-일메틸	3-메틸페닐
A-352	피리딘-3-일메틸	3-메톡시페닐
A-353	피리딘-3-일메틸	3-클로로페닐
A-354	피리딘-3-일메틸	3-플루오로페닐
A-355	피리딘-3-일메틸	3-트리플루오로메틸페닐
A-356	피리딘-3-일메틸	3-트리플루오로메톡시페닐

[1068]

No.	R ¹	R ²
A-357	피리딘-3-일메틸	3-시아노페닐
A-358	피리딘-3-일메틸	3-[(페닐메틸)옥시]페닐
A-359	피리딘-3-일메틸	3-모르폴린-4-일페닐
A-360	피리딘-3-일메틸	3-피롤리딘-1-일페닐
A-361	피리딘-3-일메틸	4-메틸페닐
A-362	피리딘-3-일메틸	4-(1-메틸에틸)페닐
A-363	피리딘-3-일메틸	4-메톡시페닐
A-364	피리딘-3-일메틸	4-클로로페닐
A-365	피리딘-3-일메틸	4-플루오로페닐
A-366	피리딘-3-일메틸	4-트리플루오로메틸페닐
A-367	피리딘-3-일메틸	4-디에틸아미노페닐
A-368	피리딘-3-일메틸	4-[(디에틸아미노)메틸]페닐
A-369	피리딘-3-일메틸	4-시아노페닐
A-370	피리딘-3-일메틸	4-(피페리딘-1-일)페닐
A-371	피리딘-3-일메틸	4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐
A-372	피리딘-3-일메틸	4-피롤리딘-1-일페닐
A-373	피리딘-3-일메틸	4-(1H-이미다졸-1-일)페닐
A-374	피리딘-3-일메틸	4-모르폴린-4-일페닐
A-375	피리딘-3-일메틸	2,4-디플루오로페닐
A-376	피리딘-3-일메틸	2,6-디플루오로페닐
A-377	피리딘-3-일메틸	3,5-디플루오로페닐

[1069]

No.	R ¹	R ²
A-378	피리딘-3-일메틸	2,4-디클로로페닐
A-379	피리딘-3-일메틸	2,6-디클로로페닐
A-380	피리딘-3-일메틸	3,5-디클로로페닐
A-381	피리딘-3-일메틸	2,4-디메톡시페닐
A-382	피리딘-3-일메틸	2,6-디메톡시페닐
A-383	피리딘-3-일메틸	3,5-디메톡시페닐
A-384	피리딘-3-일메틸	2-클로로-4-플루오로페닐
A-385	피리딘-3-일메틸	2-클로로-4-모르폴린-4-일페닐
A-386	피리딘-3-일메틸	2-플루오로-4-모르폴린-4-일페닐
A-387	피리딘-3-일메틸	나프트-1-일
A-388	피리딘-3-일메틸	나프트-2-일
A-389	피리딘-3-일메틸	피리딘-2-일
A-390	피리딘-3-일메틸	피리딘-4-일
A-391	피리딘-3-일메틸	티오펜-2-일
A-392	피리딘-3-일메틸	2,3-디하이드로벤조[b]푸란-5-일

[1070]

[1071]

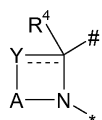
본 발명의 화학식 I의 화합물 및 이를 제조하는 데 사용되는 필요한 출발 물질은 유기 화학의 표준 저서, 예를 들면, 문헌[Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag Stuttgart]; 문헌[Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5th edition, Wiley & Sons 및 거기에 인용된 참고문헌]; 및 문헌[R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd edition, Weinheim 1999, 및 거기에 인용된 참고문헌]에 기재된 유기 화학의 공지된 방법과 유사하게 제조될 수 있다. 본 발명의 화학식 I의 화합물은 유리하게는 하기 및/또는 실험 섹션에 기재된 방법에 의해 제조된다.

[1072]

하기에서, 변수 R¹, R², Q 및 X는 상기에 언급된 의미를 나타내고, 변수 W는 디라디칼(diradical)을 나타낸다.

[1073]

[화학식 W]



[1074]

상기 화학식 W에서,

[1075]

Y 및 A는 본 명세서에 정의된 바와 같으며,

[1076]

*는 Q에 대한 결합점을 나타내고,

[1077]

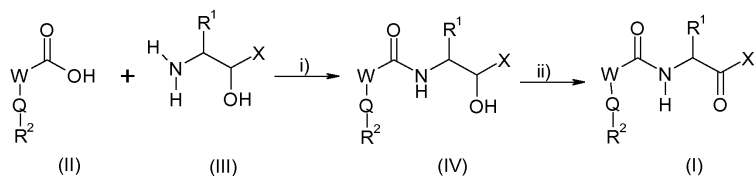
#은 카보닐 그룹에 대한 결합점을 나타낸다.

[1078]

화학식 I의 화합물은 국제공개공보 제WO 99/54305호 및 제WO 2008/080969호에 기재된 반응식 및 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

[1079]

반응식 1:



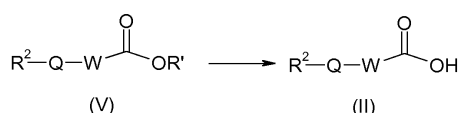
반응식 1에 도시된 바와 같이, 제1 단계 i)에서는, 카복실산(II)이 아미노 알코올(III)과의 반응에 의해 상응하는 하이드록시 아마이드(IV)로 전환된다. 이와 관련하여, 예를 들면, 문헌[R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, pages 972-976] 또는 문헌[Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4th edition, E5, Chap. V]에 기재된 통상의 펩티드 커플링 방법이 통상 사용된다. 먼저 카복실산(II)을 활성화시키는 것이 유리할 수 있다. 이 목적을 위하여, 예를 들면, 카복실산(II)을 하이드록시 벤조트리아졸(HOBT), 니트로페놀, 펜타플루오로페놀, 2,4,5-트리클로로페놀 또는 N-하이드록시석신이미드의 존재 하에 카보디이미드, 예를 들면, 디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드(EDC)와 반응시켜 활성화된 에스테르(IIa)를 수득한다. 디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC) 사용의 대안은 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)의 사용이다. 염기, 예를 들면, 3급 아민의 존재 하에 활성화된 에스테르(IIa)를 제조하는 것이 추가로 유리할 수 있다. 이어서, 활성화된 에스테르(IIa)를 화학식 III의 아미노 알코올 또는 이의 하이드로할라이드 염과 반응시켜 하이드록시 아마이드(IV)를 수득한다. 이 반응은 통상 무수 불활성 용매, 예를 들면, 염소화 탄화수소(예: 디클로로메탄 또는 디클로로에탄), 에테르(예: 테트라하이드로푸란 또는 1,4-디옥산) 또는 카복스아미드(예: N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈) 중에서 수행된다. 단계 i)은 통상 -20℃ 내지 +25℃ 범위의 온도에서 수행된다.

이어서, 제2 단계 ii)에서, 하이드록시 아마이드 화합물(IV)이 카복스아미드 화합물(I)로 산화된다. 각종 통상의 산화 반응이 이것에 적합하며(참조: 문헌[R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, page 604]), 예를 들면, 스웜 산화(Swern oxidation) 및 스웜 유사 산화(Swern analogous oxidation) (문헌[T.T. Tidwell, Synthesis 1990, pp. 857-870]) 또는 피츠너-모팻 산화(Pfitzner-Moffatt oxidation)이다. 적합한 산화제는 디사이클로헥실카보디이미드 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드와 배합된 디메틸 설폭사이드(DMSO), 피리딘-SO₃ 착물과 배합된 디메틸 설폭사이드 또는 염화옥살릴, 차아 염화나트륨/TEMPO와 배합된 디메틸 설폭사이드(문헌[S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929]), 및 2-요오도옥시벤조산(IBX)과 같은 초원자가 요오드 시약(문헌[J. Org. Chem. 1995, 60, 7272]), 데스-마틴(Dess-Martin) 시약(문헌[J. Org. Chem. 1983, 48, 4155]) 또는 중합체-지지된 IBX(문헌[H.S Jang, Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3731-3734])이다. 사용되는 산화제에 따라, 하이드록시 아마이드 화합물(IV)의 산화가 -50 내지 +25℃의 온도에서 수행된다.

아미노 알코올(III)이 시판되지 않을 경우, 이는 (아미노 하이드록시 카복실산 유도체에 대한) 문헌(참조: 문헌[S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929] 또는 문헌[J. P. Burkhardt et al., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3433-3436])에 개시된 방법에 의해, 또는 국제공개공보 제WO 2008/08969호에 기재된 방법 및 절차에 의해 제조될 수 있다.

카복실산(II)은 반응식 2에 따라 카복실산 에스테르(V)를 대체로 관행적인 조건 하에서 산 또는 염기를 사용하여 가수분해해서 제조될 수 있다. 가수분해는 바람직하게는 실온에서 또는 승온, 예를 들면, 25 내지 100℃에서, 수성 매질 중에서 또는 물과 유기 용매, 예를 들면, 알코올(예를 들면, 메탄올 또는 에탄올), 에테르(예를 들면, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산)의 혼합물 중에서, 염기, 예를 들면, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물(예를 들면, 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)을 사용하여 수행된다.

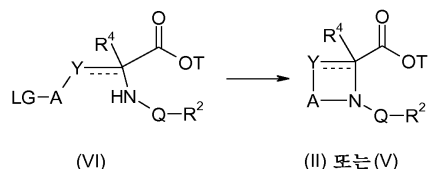
반응식 2:



[1088] 반응식 2에서, R^2 , Q 및 W는 상기에 언급된 의미를 갖는다. 상기 화학식 V에서, R'는 예를 들면, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬, 바람직하게는 C_1 - C_6 -알킬 또는 벤질이다.

[1089] 일반적으로, 화학식 II의 카복실산 또는 화학식 V의 에스테르는 시판중이거나, 반응식 3, 반응식 5 및 반응식 6에 도시된 적절한 출발 물질을 사용하여, 폐환(ring closure)을 위한 표준 반응 또는 알킬화 또는 아릴화를 위한 일반적 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[1090] 반응식 3:

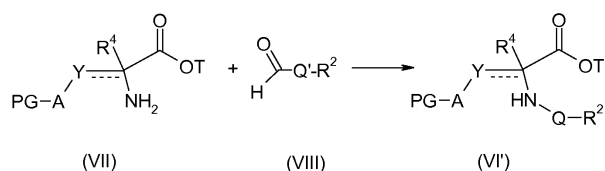


[1091]

[1092] 반응식 3에서, T는 수소 또는 상기에 정의된 변수 R'이고, LG는 이탈 그룹을 나타내는데, 예를 들면, A가 CO, SO 또는 SO_2 일 경우, 또는 A가 CO, OH, OR'', $O(C)O$ R'', 할로겐 또는 N-이미다졸(R'는 예를 들면, 하기에 기재된 활성 에스테르의 활성화 그룹이고, R''는 예를 들면, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다)일 경우 할로겐을 나타낸다. A-LG가 CO-OH일 경우, 먼저 표준 방법을 사용하여 카복실산(VI)을 활성화시키는 것이 유리할 수 있다. 이 목적을 위하여, 카복실산(VI)을 예를 들면, 하이드록시벤조트리아졸(HOBt), 니트로페놀, 펜타플루오로페놀, 2,4,5-트리클로로페놀 또는 N-하이드록시석신이미드의 존재 하에 카보디이미드, 예를 들면, 디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC)와 반응시켜 활성화된 에스테르(VIa)를 수득하며, 이것이 원하는 화합물 V로 통상 환화된다. 대표적인 환화 반응이 예를 들면, 문헌[H. McAlonan et al., Tetrahedron Asymmetry 1995, 6(1), 239-244]; 문헌[S. Marchalin et al., Synthetic Communications 1998, 28(19), 3619-3624]; 문헌[B. Debnath et al., Internet Electronic Journal of Molecular Design 2005, 4(6), 393-412]; 문헌[S. Samanta et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2004, 12(6), 1413-1423]; 문헌[K. Srikanth et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2002, 10(7), 2119-2131]; 및 문헌[D. Goswami et al., Pharmazie 2001, 56(5), 366-371]에 기재되어 있다.

[1093] Q가 상기에 정의된 모이어티 Alk'-Z이고, Y가 CH_2-CH_2 , $CH_2-CH_2-CH_2$ 또는 $CH=CH-CH=$ 인 화학식 VI'의 화합물이 반응식 4에 도시된 합성에 따라 제조될 수 있다.

[1094] 반응식 4:

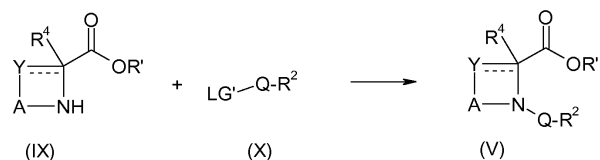


[1095]

[1096] 반응식 4에서, PG는 적합한 보호 그룹이고, Q'는 모이어티 Alk'-Z(여기서, Alk'는 Alk에서 메틸렌 그룹을 제외한 것이다)를 나타낸다. 반응식 4에 도시된 바와 같이, 2-아미노 카복실산 유도체(VII)는 $NaBH_4$ 와 같은 환원제를 사용하여 알데히드(VIII)에 의한 환원적 아미노화에 의해 2차 아민(VI')으로 전환된다. 이 반응은 1단계 과정으로 수행되거나, 대안적으로, 초기에 유도체(educt) VII 및 VIII의 시프(Schiff) 염기를 형성하고, 이어서 환원시킴으로써 2개의 별개의 단계로 수행될 수 있다. 화학식 VII의 적절한 출발 물질, 예를 들면, 글루타민산은 구매하거나 일반적으로 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[1097] 대안적으로, Q가 상기에 정의된 모이어티 Alk'-Z인 화학식 V의 카복실산 에스테르가 반응식 5에 개략적으로 나타낸 바와 같이 표준 방법을 사용하여 전구체(IX)의 아미노 그룹을 알킬화해서 제조될 수 있다.

[1098] 반응식 5:

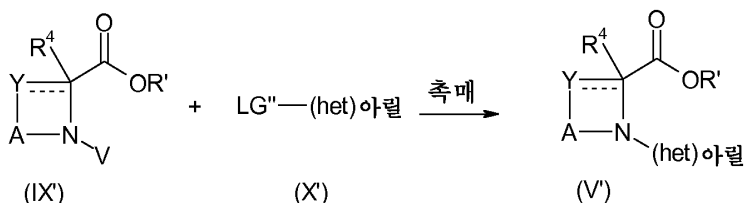


[1099]

[1100] 반응식 5에서, 변수 LG'는 이탈 그룹, 예를 들면, 할로젠, 토실레이트 또는 트리플레이트를 나타낸다. 일반적으로, 트리에틸아민, DIPEA, KOtBu, K₂CO₃, Cs₂CO₃ 또는 NaH와 같은 유기 염기 또는 무기 염기의 존재가 필요하다. 일례로서, 치환체 Q-R²가 벤질인 에스테르(V)가 실온에서 DMF 중에서 탄산칼륨의 존재 하에 상응하는 2급 아민(IX)을 벤질 브로마이드(X)와 반응시켜서 수득될 수 있다. 전구체(IX)를 전환시키기 위한 대표적인 방법이 예를 들면, 문헌[T. Simandan et al., Synth Commun 1996, 26(9), 1827]; 문헌[P. Cauliez et al., J. Heterocyclic Chem. 1991, 28(4), 1143-1146]; 문헌[R. F. Menezes et al., Tetrahedron Lett. 1989, 30(25), 3295-3298]; 문헌[T. Itoh et al., Tetrahedron 2003, 59(19), 3527-3536 및 Tetrahedron 2001, 57(34), 7277-7289]에 기재되어 있다.

[1101] Q가 단일 결합이고, R²가 아릴 또는 헤테아릴인 화학식 V의 화합물(이하, 화학식 V'의 화합물로 표기된다)이 반응식 6에 도시된 바와 같이, 에스테르(IX') 및 (헤테)아릴 화합물(X')을 사용하여, 전이 금속-촉매 C-N 커플링 반응을 사용하여 제조될 수 있다.

[1102] 반응식 6:



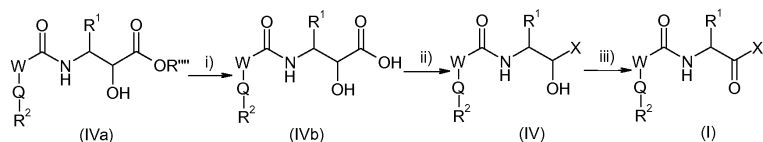
[1103]

[1104] 반응식 6에서, LG''는 전이 금속-촉매 반응에서 치환가능한 것으로 알려진 할로젠 또는 트리플레이트와 같은 이탈 그룹을 나타낸다. 변수 V는 필요한 상보 그룹(complementary group)을 나타내며, 통상 수소이다. 이들 반응에 적합한 촉매는 예를 들면, 문헌[Guram et al., Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1995, 34, 1348]에 기재된 Pd(0) 또는 Pd(II) 및 포스핀 리간드, 예를 들면, 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크잔텐(Xantphos)을 포함하는 팔라듐 착물이다. 대안적으로, Cu(I) 착물, 예를 들면, Cu(1,10-페난트롤린)(PPh₃)Br이 또한, 예를 들면, 문헌[Gujadhur et al. Org. Lett. 2001, 2, 4315]으로부터 알려진 바와 같이 이들 반응을 촉매시키는 데 사용될 수 있다. 촉매 이외에, 반응식 3에 따른 반응은 일반적으로 또한 염기, 예를 들면, 칼륨 t-부톡실레이트 또는 탄산세슘을 포함하며, 당해 반응은 승온에서 통상 수행된다.

[1105] X가 -C(O)N(R^{x4})-(C₁-C₆-알킬렌)-NR^{x2}R^{x3} 또는 -C(O)N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}(여기서, R^{x2}, R^{x3} 및 R^{x4}는 상기에 언급된 의미를 갖는다)인 화학식 I의 화합물은 추가로, X가 COOH인 화학식 I의 화합물을 화학식 NH(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}의 히드라진 화합물 또는 화학식 NH(R^{x4})-(C₁-C₆-알킬렌)-NR^{x2}R^{x3}의 디아민과 반응시켜서 제조될 수 있다. 이 반응은 반응식 1에서의 단계 i)의 커플링 반응에 대하여 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[1106] 대안적으로, X가 -C(O)-NR^{x2}R^{x3}, -C(O)-N(R^{x4})-(C₁-C₆-알킬렌)-NR^{x2}R^{x3} 또는 -C(O)-N(R^{x4})-NR^{x2}R^{x3}인 화학식 I의 화합물이 또한 반응식 7에 따라 제조될 수 있다.

반응식 7:

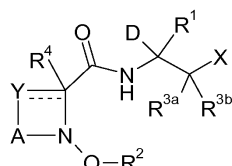


반응식 7에 도시된 바와 같이, 제1 단계 i)에서, 반응식 1에 따라 제조된 화학식 IVa의 카복실산 에스테르(R¹)는 예를 들면, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬, 바람직하게는 C₁-C₆-알킬 또는 벤질이다)가 상응하는 카복실산(IVb)으로 가수분해되고, 단계 ii)에서, 이것이 상기에 기재된 통상의 커플링 방법을 사용하여 아민 HNR^{x2, x3}, HN(R^{x4})-(C₁-C₆-알킬렌)-NR^{x2, x3} 또는 HN(R^{x4})-NR^{x2, x3}과 반응하여 화학식 IV의 아마이드로 된다. 최종 단계(단계 iii)가 상기에 개략적으로 나타낸 바와 같이 달성된다.

게다가, Y가 모이어티 N(R^{y#})-CH₂ 또는 N(R^{y#})-CH₂-CH₂인 화학식 V, IX 또는 IX'의 이미다졸리딘은 유도체가 예를 들면, 염기, 예를 들면, 트리에틸아민의 존재 하에 2,3-디아미노 프로피온산 또는 2,4-디아미노 부티르산으로부터 유도되는 상응하는 전구체를 포스젠 또는 이의 등가물과 반응시켜서 제조될 수 있다. 잘 확립된 표준 절차를 사용하여 수소와 상이한 치환체 R^{y#}이 이 폐환 반응 전이나 후에 도입될 수 있다. 화합물 VI' 및 VI에 대한 이 합성 경로에 적합한 출발 물질은 언급된 디아미노산 전구체 이외에도 또한 2개의 상이한 아미노 보호 그룹 또는 단지 하나의 아미노 보호 그룹만을 갖는 이의 유도체이다.

본 발명의 한 측면에 따르면, 하기 화학식 I-D에 도시된 바와 같이, 화학식 I의 라디칼 R¹을 갖는 탄소 원자에 연결된 수소 원자가 중수소 원자로 대체된다.

[화학식 I-D]



상기 화학식 I-D에서,

R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R⁴, A, Y, Q 및 X는 상기에 언급된 의미를 갖는다.

화학식 I-D의 화합물은 문헌[F. Maltais et al., J. Med. Chem. **2009**, *52* (24), 7993-8001 (DOI 10.1021/jm901023f)]에 기재된 방법과 유사하게 제조될 수 있다. 상기 위치에서의 중수소화의 정도는 통상 80%를 초과하며, 바람직하게는 90%를 초과하며, 특히 95%를 초과한다. 중수소화된 화학식 I-D의 화합물은 흔히 화학식 I의 이의 상대물(counterpart)보다 라세미화에 대하여 현저하게 더 높은 안정성을 갖는데, 이는 아마도 속도론적 동위원소 효과(kinetic isotope effect) 때문일 것이다(참조: 문헌[F. Maltais et al., J. Med. Chem. **2009**, *52* (24), 7993-8001]).

반응 혼합물은 통상의 방법으로 후처리되는데, 예를 들면, 물과 혼합하고, 상들을 분리하고, 적절할 경우, 크로마토그래피에 의해 조 생성물을 정제함으로써 후처리된다. 일부 경우에 중간체 및 최종 생성물은 무색 또는 담갈색을 띤 점성 오일의 형태로 수득되며, 이 오일에서 휘발성 물질을 없애거나, 이 오일은 감압 하에서 그리고 중간 정도로 상승된 온도에서 정제된다. 중간체 및 최종 생성물이 고체로서 수득될 경우, 정제는 또한 재결정화 또는 다이제스천(digestion)에 의해 이루어질 수 있다.

개개의 화합물 I이 상기에 기재된 경로에 의해 수득될 수 없을 경우, 이들은 다른 화합물 I의 유도체화에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물은 칼파인의 억제와 관련하여 극히 낮은 Ki 값을 나타내며, 따라서 낮은 혈청 수준에서 칼파인, 특히 칼파인 I의 효율적인 억제를 가능하게 된다. 본 발명의 화합물은 시험관내 칼파인의 억제와 관련하여 통상 600nM 미만, 특히 100nM 미만, 그리고 특히 50nM 미만의 Ki 값을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합

물은 상승된 칼파인 활성과 관련된 장애의 치료에 특히 적합하다.

- [1120] 또한, 본 발명의 화합물은 선택적 칼파인 억제제이며, 즉, 다른 시스테인 프로테아제, 예를 들면, 카텝신 B, 카텝신 K, 카텝신 L 또는 카텝신 S의 억제가 칼파인의 억제에 필요한 농도보다 뚜렷하게 더 높은 농도에서만 이루어질 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 칼파인의 억제와 관련하여 비교적 비선택적이고 다른 시스테인 프로테아제를 마찬가지로 억제하는 종래 기술의 화합물보다 뚜렷하게 더 적은 부작용을 나타낼 것이다.
- [1121] 따라서, 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 카텝신 B의 억제와 관련하여, 카텝신 B의 억제에 대한 K_i 대 칼파인의 억제에 대한 K_i 의 비의 형태로 표현된 선택성이 5 초과, 바람직하게는 10 초과, 그리고 특히 30 초과이다.
- [1122] 따라서, 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 카텝신 K의 억제와 관련하여, 카텝신 K의 억제에 대한 K_i 대 칼파인의 억제에 대한 K_i 의 비의 형태로 표현된 선택성이 5 초과, 바람직하게는 10 초과, 그리고 특히 30 초과이다.
- [1123] 따라서, 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 카텝신 L의 억제와 관련하여, 카텝신 L의 억제에 대한 K_i 대 칼파인의 억제에 대한 K_i 의 비의 형태로 표현된 선택성이 5 초과, 바람직하게는 10 초과, 그리고 특히 30 초과이다.
- [1124] 따라서, 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 카텝신 S의 억제와 관련하여, 카텝신 S의 억제에 대한 K_i 대 칼파인의 억제에 대한 K_i 의 비의 형태로 표현된 선택성이 10 초과, 바람직하게는 30 초과, 그리고 특히 100 초과이다.
- [1125] 또한, 본 발명의 화합물은 사람 세포의 시토졸 내에서의 개선된 안정성을 특징으로 하는데, 이는 이의 우수한 전체적인 대사 안정성에 현저하게 기여한다. 시토졸 안정성은 예를 들면, 본 발명의 화합물의 용액을 특정 중 (예를 들면, 래트, 개, 원숭이 또는 사람)으로부터의 간 시토졸과 향온처리하고, 이들 조건 하에서 당해 화합물의 반감기를 결정함으로써 측정될 수 있다. 더 큰 반감기로부터 당해 화합물의 대사 안정성이 개선된 것으로 결론내릴 수 있다. 사람 간 시토졸의 존재 하에서의 안정성은 사람 간에서의 화합물의 대사 분해를 예측할 수 있게 하기 때문에 특히 관심이 있다. 따라서, 향상된 시토졸 안정성을 갖는 화합물은 간에서 감소된 속도로 분해될 가능성이 높다. 다시, 간에서의 더 느린 대사 분해는 체내에서 화합물의 더 높고/높거나 더 오래 지속되는 농도(유효 수준)로 이어질 수 있으며, 따라서 본 발명의 화합물의 제거 반감기가 증가하게 된다. 증가되고/되거나 더 오래 지속되는 유효 수준은 각종 칼파인-의존성 질환의 치료 또는 예방에 있어서 화합물의 보다 우수한 효능으로 이어질 수 있다. 개선된 대사 안정성은 추가로 경구 투여 후 증가된 생체이용률로 이어질 수 있는데, 이 이유는 당해 화합물이 장에 흡수된 후에, 간에서 덜 대사 분해(초회 통과 효과라 불림)되기 때문이다. 증가된 경구 생체이용률은 화합물의 농도(유효 수준)가 증가하기 때문에, 경구 투여 후 화합물의 보다 우수한 효능으로 이어질 수 있다.
- [1126] 따라서, 개선된 시토졸 안정성으로 인해, 본 발명의 화합물은 시토졸 내에서 연장된 기간 동안 유지되며, 즉, 감소된 시토졸 클리어런스(clearance)를 가지며, 따라서 향상된 사람 약물동태를 나타낼 것이다.
- [1127] 따라서, 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 사람 간 시토졸에서의 시토졸 클리어런스가 $30\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ 이하, 특히 $15\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ 이하이다.
- [1128] 본 발명에 따른 화합물의 개선된 시토졸 안정성은 아마도 주로 사람 및 원숭이의 간 시토졸에서 카보닐 그룹을 갖는 화합물의 대사 분해를 매개하는 알도-케토 리덕타제(AKR)에 대한 당해 화합물의 감소된 감수성 때문일 것이다. 따라서, 화학식 I의 케토아미드의 AKR-촉매 환원은 덜 안정한 케토아미드보다 덜 현저할 것이다. 따라서, 부모 화합물, 즉, 화학식 I의 케토아미드의 농도 대 대사 산물, 즉, 케토아미드로부터 생성되는 하이드록시아미드의 농도의 비가 본 발명의 화합물의 안정성에 대한 척도이다.
- [1129] 따라서, 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 4시간 동안 사람 간세포 내에서의 향온처리 후, 하이드록시아미드 대사 산물 대 이의 상응하는 화학식 I의 부모 화합물의 농도비가 5 이하, 특히 2 이하, 그리고 특히 0.5 이하이다.
- [1130] 다른 시스테인 프로테아제와 비교하여 칼파인에 대한 이의 억제 효과 및 칼파인에 대한 이의 선택성으로 인해, 본 발명의 화학식 I의 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염은, 예를 들면, 서두에 인용된 종래 기술에 기재된 상승된 칼파인 활성과 관련된 장애 또는 상태의 치료에 특히 적합하다.
- [1131] 상승된 칼파인 활성과 관련된 장애는 특히 신경변성 장애, 특히 만성 뇌 공급 결핍, 허혈(뇌졸중) 또는 외상, 예를 들면, 뇌 외상의 결과로서 발생하는 신경변성 장애, 및 신경변성 장애인 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증 및 헌팅턴 병, 또한 다발성 경화증 및 이와 관련된 신경계에 대한 손상(damage), 특히 시신경에 대한 손상(시신경염) 및 눈의 운동을 제어하는 신경에 대한 손상이다. 따라서, 본 발명의 바람직한 양태는 신경변성 장애, 특히 상기 언급된 사람의 신경변성 장애의 치료, 및 이들 장애 치료용 약제를 제조하기 위한, 본 발

명의 화학식 I의 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염의 용도에 관한 것이다.

- [1132] 상승된 칼파인 활성과 관련된 장애로는 또한 간질이 포함된다. 따라서, 본 발명의 바람직한 양태는 사람의 간질의 치료, 및 간질 치료용 약제를 제조하기 위한, 본 발명의 화학식 I의 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염의 용도에 관한 것이다.
- [1133] 상승된 칼파인 활성과 관련된 장애 또는 상태로는 또한 통증 및 동통 상태가 포함된다. 따라서, 본 발명의 바람직한 양태는 포유류, 특히 사람의 통증 및 동통 상태의 치료, 및 통증 및 동통 상태 치료용 약제를 제조하기 위한, 본 발명의 화학식 I의 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염의 용도에 관한 것이다.
- [1134] 상승된 칼파인 활성과 관련된 장애 또는 상태로는 또한 심장 허혈 후 심장에 대한 손상, 신장 허혈 후 신장에 대한 손상, 골격근 손상, 근이영양증, 평활근 세포의 증식을 통해 발생하는 손상, 관상동맥 혈관연축(coronary vasospasm), 뇌 혈관연축, 황반 변성, 눈의 백내장, 또는 혈관성형술 후 혈관의 재협착이 포함된다. 따라서, 본 발명의 바람직한 양태는 포유류, 특히 사람의 심장 허혈 후 심장에 대한 손상, 신장 허혈 후 신장에 대한 손상, 골격근 손상, 근이영양증, 평활근 세포의 증식을 통해 발생하는 손상, 관상동맥 혈관연축, 뇌 혈관연축, 황반 변성, 눈의 백내장, 또는 혈관성형술 후 혈관의 재협착과 관련된 질환 또는 상태의 치료, 및 이들 장애 치료용 약제를 제조하기 위한, 본 발명의 화학식 I의 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염의 용도에 관한 것이다.
- [1135] 칼파인의 억제제가 종양 세포에 대해 세포독성 효과를 일으킴이 추가로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 종양 및 이의 전이의 화학요법에 적합하다. 따라서, 본 발명의 바람직한 양태는 종양 및 전이를 치료하기 위한, 본 발명의 화학식 I의 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염의 용도, 및 종양 및 전이 치료용 약제를 제조하기 위한, 이들의 용도에 관한 것이다.
- [1136] HIV 장애, 특히 신경 손상(HIV-유도 신경독성)과 관련된 각종 손상이 칼파인에 의해 매개되며, 따라서, 칼파인의 억제는 이러한 손상을 치료 또는 경감될 수 있게 함이 추가로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화학식 I의 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염은 HIV 환자의 치료에 적합하다. 따라서, 본 발명의 바람직한 양태는 HIV-감염 환자의 치료, 특히 HIV-유도 신경독성에 의해 야기된 손상의 치료에 있어서의 본 발명의 화학식 I의 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염의 용도, 및 HIV 환자 치료용 약제를 제조하기 위한, 이들의 용도에 관한 것이다.
- [1137] 인터루킨-1, TNF 또는 베타-아밀로이드 펩티드(A β 또는 A β -펩티드)의 방출이 칼파인 억제제에 의해 감소되거나 완전히 억제될 수 있음이 추가로 밝혀졌다. 따라서, 상승된 인터루킨-1, TNF 또는 A β 수준과 관련된 손상 또는 장애는 본 발명의 화학식 I의 화합물, 이의 토토머 및 이의 약제학적으로 적합한 염을 사용해서 치료될 수 있다. 따라서, 본 발명의 바람직한 양태는 상승된 인터루킨-1, TNF 또는 A β 수준과 관련된 손상 또는 장애, 예를 들면, 류마티즘, 류마티스성 관절염의 치료에 있어서의 본 발명의 화학식 I의 화합물, 이의 토토머, 이의 전구약물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도, 및 이러한 손상 또는 장애 치료용 약제를 제조하기 위한, 이들의 용도에 관한 것이다.
- [1138] 화학식 I의 화합물은 특히 또한 우수한 대사 안정성에 의해서도 구별된다. 화합물의 대사 안정성은 예를 들면, 특정 종(예를 들면, 래트, 개 또는 사람)으로부터의 간 마이크로솜과 이 화합물의 용액을 향온처리하고, 이들 조건 하에서 화합물의 반감기를 결정함으로써 측정될 수 있다(문헌[RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44]). 더 큰 반감기로부터 당해 화합물의 대사 안정성이 개선된 것으로 결론내릴 수 있다. 사람 간 마이크로솜의 존재 하에서의 안정성은 사람 간에서의 화합물의 대사 분해를 예측할 수 있게 하기 때문에 특히 관심이 있다. 따라서, 증가된 대사 안정성을 갖는 화합물은 아마도 또한 (간 마이크로솜 시험에서 측정된) 간에서 더 느리게 분해될 것이다. 간에서의 더 느린 대사 분해는 체내에서 화합물의 더 높고/높거나 더 오래 지속되는 농도(유효 수준)로 이어질 수 있으며, 따라서 본 발명의 화합물의 제거 반감기가 증가하게 된다. 증가되고/되거나 더 오래 지속되는 유효 수준은 각종 칼파인-의존성 질환의 치료 또는 예방에 있어서 화합물의 보다 우수한 효능으로 이어질 수 있다. 개선된 대사 안정성은 추가로 경구 투여 후 증가된 생체이용률로 이어질 수 있는데, 이 이유는 당해 화합물이 장에 흡수된 후에, 간에서 덜 대사 분해(초회 통과 효과라 불림)되기 때문이다. 증가된 경구 생체이용률은 화합물의 농도(유효 수준)가 증가하기 때문에, 경구 투여 후 화합물의 보다 우수한 효능으로 이어질 수 있다.
- [1139] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 환자 또는 관련 동물 모델에서 종래 기술에 개시된 화학식 I의 카복스아미드 화합물과 비교하여 개선된 약리학적 활성을 나타냄으로써 추가로 구별되며, 이는 치료에 사용하기 위한 예후 진술

을 가능하게 한다.

- [1140] 본 발명은 또한 적어도 하나의 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이의 토토머 또는 약제학적으로 적합한 염과, 적절할 경우, 하나 이상의 적합한 약물 담체를 포함하는 약제학적 조성물(즉, 약제)에 관한 것이다.
- [1141] 약물 담체는 약제학적 형태 및 원하는 투여 방식에 따라 선택된다.
- [1142] 본 발명의 화학식 I의 화합물, 이의 토토머 및 이들 화합물의 약제학적으로 적합한 염은 경구, 설하, 피하, 근육내, 정맥내, 국소, 기관내, 비강내, 경피 또는 직장 투여를 위한 약제학적 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있으며, 상기의 손상 또는 질환의 예방 또는 치료를 위하여 통상의 약제학적 담체와 혼합되어 단위 용량 형태로 동물 또는 사람에게 투여될 수 있다.
- [1143] 적합한 단위 용량 형태로는 경구 투여를 위한 형태, 예를 들면, 경구 섭취를 위한 정제, 젤라틴 캡슐, 분말, 과립 및 용액 또는 현탁액, 설하, 구강내, 기관내 또는 비강내 투여를 위한 형태, 에어로졸, 임플란트, 피하, 근육내 또는 정맥내 투여의 형태 및 직장 투여의 형태가 포함된다.
- [1144] 본 발명의 화합물은 국소 투여를 위한 크림, 연고 또는 로션으로 사용될 수 있다.
- [1145] 원하는 예방적 또는 치료적 효과를 달성하기 위하여, 활성 기초 성분의 용량은 0.01 내지 50mg/kg 체중/day로 변할 수 있다.
- [1146] 각각의 단위 용량은 약제학적 담체와 조합하여 0.05 내지 5000mg, 바람직하게는 1 내지 1000mg의 활성 성분을 포함할 수 있다. 이 단위 용량은 일일 1 내지 5회 투여될 수 있으며, 따라서 0.5 내지 25,000mg, 바람직하게는 1 내지 5000mg의 일일 용량이 투여된다.
- [1147] 고체 조성물이 정제의 형태로 제조될 경우에는, 주 성분이 약제학적 담체, 예를 들면, 젤라틴, 전분, 락토스, 스테아르산마그네슘, 활석, 이산화규소 등과 혼합된다.
- [1148] 정제는 장기간 또는 지연된 활성을 나타내기 위하여, 그리고 소정량의 활성 기초 성분을 연속적으로 방출하기 위하여 수크로스, 셀룰로스 유도체 또는 또 다른 적합한 물질로 코팅되거나 달리 처리될 수 있다.
- [1149] 젤라틴 캡슐 형태의 제제는 활성 성분을 증량제와 혼합하고, 생성된 혼합물을 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐 내에 취입시킴으로써 얻어진다.
- [1150] 시럽 또는 엘릭서제 형태의 제제 또는 점적제 형태로 투여하기 위한 제제는 감미제(이는 바람직하게는 무칼로리이다), 방부제로서의 메틸파라벤 또는 프로필파라벤, 향미제 및 적합한 착색제와 함께 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [1151] 수분산성 분말 또는 과립은 분산제, 습윤제 또는 현탁제, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 및 감미제 또는 맛 개선제와 혼합된 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [1152] 직장 투여는 직장 온도에서 용융되는 결합제, 예를 들면, 코코버터 또는 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 제조되는 좌제의 사용에 의해 달성된다. 비경구 투여는 약리학적으로 적합한 분산제 및/또는 습윤제, 예를 들면, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수성 현탁액, 등장성 염 용액 또는 멸균 및 주사용 용액을 사용함으로써 달성된다.
- [1153] 활성 기초 성분은 또한, 적절할 경우, 하나 이상의 담체 또는 첨가제를 사용하여 마이크로캡슐 또는 리포솜/센트로솜으로서 제형화될 수 있다.
- [1154] 화학식 I의 화합물, 이의 토토머 또는 이의 약제학적으로 적합한 염 이외에, 본 발명의 조성물은 상기에 지시된 손상 또는 질환의 치료에 유익할 수 있는 활성 기초 성분을 추가로 포함할 수 있다.
- [1155] 따라서, 본 발명은 추가로 복수의 활성 기초 성분이 함께 존재하며, 이들 중 적어도 하나는 본 발명의 화합물인 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [1156] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 원자가 이의 안정한 비방사성 동위원소로 대체된, 예를 들면, 수소 원자가 중수소로 대체된 화합물들을 포함한다.
- [1157] 적합한 동위원소(예를 들면, 중수소, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁸O)는 개별적인 원자의 통상적으로 풍부한 동위원소보다 하나의 추가의 중성자를 함유하는 비방사성 동위원소이다. 중수소화된 화합물은 중수소화되지 않은 부모 화합물의 작용 기전 및 대사 경로를 평가함으로써 화합물의 생체내 대사적 운명을 조사하기 위하여 약제학적 연구에 사용되

어 왔다(문헌[Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)]). 이러한 대사 연구는 안전하고 유효한 치료적 약물의 설계에 있어 중요한데, 이 이유는 환자에 투여되는 생체내 활성 화합물 또는 부모 화합물로부터 생성되는 대사 산물이 독성 또는 발암성인 것으로 입증되기 때문이다(문헌[Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985]; 문헌[Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995)]; 문헌[Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999)]).

- [1158] 무거운 원자의 혼입, 특히 수소 대신 중수소의 치환은 약물의 약물동태를 변경시킬 수 있는 동위원소 효과를 일으킬 수 있다. 이 효과는 표지가 분자의 대사적으로 불활성인 위치에 놓이는 경우에는 통상 의미가 없다.
- [1159] 약물의 안정한 동위원소 표지화는 이의 물리-화학적 특성, 예를 들면, pKa 및 액체 용해도를 변경시킬 수 있다. 이들 변화는 체내로의 약물 통과에 따른 상이한 단계에서 약물의 운명에 영향을 줄 수 있다. 흡수, 분포, 대사 또는 배설이 바뀔 수 있다. 흡수 및 분포는 물질의 분자 크기 및 친유성에 주로 좌우되는 과정이다. 이들 효과 및 변경은 동위원소 치환이 리간드-수용체 상호작용에 관여하는 부위에 영향을 줄 경우 약물 분자의 약력학적 반응에 영향을 줄 수 있다.
- [1160] 중수소 원자에 대한 화학 결합의 파괴가 해당 과정에서 속도 제한 단계(rate limiting step)일 경우, 약물 대사는 큰 동위원소 효과를 일으킬 수 있다. 안정한 동위원소-표지된 분자의 물리적 특성 중 일부는 비표지된 것과 상이하지만, 화학적 및 생물학적 특성은 동일한데, 이때 한 가지 중요한 예외가 있다: 무거운 동위원소의 증가된 질량으로 인해, 무거운 동위원소와 또 다른 원자를 포함하는 임의의 결합은 가벼운 동위원소와 당해 원자 사이의 동일한 결합보다 더 강할 것이다. 이 결합의 파괴가 속도 제한 단계인 임의의 반응에서, 당해 반응은 "속도론적 동위원소 효과"로 인해 무거운 동위원소를 갖는 분자의 경우 더 느리게 진행될 것이다. C-D 결합의 파괴를 포함하는 반응은 C-H 결합의 파괴를 포함하는 유사한 반응보다 최대 700% 더 느릴 수 있다. 대사 산물로 이어지는 어떠한 단계에도 C-D 결합이 관여하지 않을 경우에는, 약물의 거동을 변경시키는 효과가 없을 수도 있다. 중수소가 약물의 대사에 관여하는 위치에 놓여 있는 경우에는, C-D 결합의 파괴가 속도 제한 단계일 경우에만 동위원소 효과가 관찰될 것이다. 통상 혼합-기능 옥시다제(mixed-function oxidase)에 의해 촉매된 산화에 의해 지방족 C-H 결합의 절단이 일어날 때는 언제든지, 수소의 중수소로의 대체가 관찰가능한 동위원소 효과로 이어질 것임을 시사하는 증거가 있다. 대사 위치에서의 중수소의 혼입이, 중수소에 의해 치환되지 않은 탄소 원자에서의 공격에 의해 생성되는 또 다른 대사 산물이 주요 경로가 되는 상황(이 과정은 "대사 스위칭"이라 불린다)까지 대사의 속도를 지연시킬 수 있는 것이 또한 중요하다.
- [1161] 중수소 트레이서, 예를 들면, 중수소-표지된 약물 및 일부 경우에는 반복적으로 수천 mg의 용량의 중수(deuterated water)가 또한 보고된 사고 없이 신생아 및 임산부를 포함한 모든 연령의 건강한 사람에서 사용된다(예를 들면, 문헌[Pons G and Rey E, *Pediatrics* 1999 104: 633]; 문헌[Coward W A et al., *Lancet* 1979 7: 13]; 문헌[Schwarcz H P, *Control. Clin. Trials* 1984 5(4 Suppl): 573]; 문헌[Rodewald L E et al., *J. Pediatr.* 1989 114: 885]; 문헌[Butte N F et al. *Br. J. Nutr.* 1991 65: 3]; 문헌[MacLennan A H et al. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1981 139: 948]). 따라서, 예를 들면, 본 발명의 화합물의 대사 동안 방출된 임의의 중수소는 건강 위험을 제기하지 않음이 명백하다.
- [1162] 포유류에서의 수소의 중량 백분율(약 9%) 및 중수소의 자연 존재비(natural abundance)(약 0.015%)는 70kg인 사람이 거의 1g의 중수소를 통상 함유함을 나타낸다. 게다가, 정상 수소(normal hydrogen)의 최대 약 15%까지의 중수소로의 대체가 최소한의 관찰된 부작용을 갖고서 설치류 및 개를 포함한 포유류에서 수 일 내지 수 주의 기간 동안 달성되고 유지되었다(문헌[Czajka D M and Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770]; 문헌[Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84: 736]; 문헌[Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357]). 더 높은 중수소 농도, 통상 20% 초과 농도는 동물에서 독성을 나타낼 수 있다. 그러나, 인체 체액 중의 수소의 15% 내지 23%만큼이나 높은 양의 중수소로의 극심한 대체는 독성을 야기시키지 않는 것으로 밝혀졌다(문헌[Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134]; 문헌[*Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)]).
- [1163] 화합물에 존재하는 중수소의 양을 이의 자연 존재비를 초과하여 증가시키는 것을 농축(enrichment) 또는 중수소-농축이라 부른다. 농축량의 예로는 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96 내지 약 100%가 포함된다.
- [1164] 특정 유기 화합물 상에 존재하는 수소는 중수소와의 교환에 대해 상이한 능력을 갖는다. 특정 수소 원자는 생

리학적 조건 하에서 용이하게 교환가능하며, 중수소 원자로 대체된다면, 이들은 환자에게 투여 후 양성자로 용이하게 교환될 것으로 예상된다. 특정 수소 원자는 중수소산(deuterio acid), 예를 들면, D_2SO_4/D_2O 의 작용에 의해 중수소 원자와 교환될 수 있다. 대안적으로, 중수소 원자는 본 발명의 화합물의 합성 동안 각종 조합으로 혼입될 수 있다. 특정 수소 원자는 중수소 원자와 용이하게 교환가능하지 않다. 그러나, 남은 위치에 있는 중수소 원자가 본 발명의 화합물의 제조 동안 중수소화된 출발 물질 또는 중간체의 사용에 의해 혼입될 수 있다.

[1165] 본 발명의 중수소화되고 중수소-농축된 화합물은 문헌에 기재된 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 방법은 본 명세서에 기재된 화합물을 합성하기 위한 중수소화되고 임의로 다른 동위원소를 함유하는 상응하는 시약 및/또는 중간체를 이용하거나, 화학 구조에 동위원소를 도입하기 위한 당업계에 공지된 표준 합성 프로토콜을 적용하여 수행될 수 있다. 관련 절차 및 중간체가, 예를 들면, 문헌[Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996)]; 문헌[Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003)]; PCT 공개 국제공개공보 제W01997010223호, 제W02005099353호, 제W01995007271호, 제W02006008754호; 미국 특허 제7538189호; 제7534814호; 제7531685호; 제7528131호; 제7521421호; 제7514068호; 제7511013호; 및 미국 특허 출원 공개 제20090137457호; 제20090131485호; 제20090131363호; 제20090118238호; 제20090111840호; 제20090105338호; 제20090105307호; 제20090105147호; 제20090093422호; 제20090088416호; 제20090082471호에 개시되어 있으며, 이들 방법은 본 명세서에 참조로 인용된다.

[1166] 하기의 실시예는 본 발명을 제한하지 않고서 예시한다. 반응 및 후처리의 관리에 따라, 화학식 I의 화합물은 카보닐 형태와 상응하는 수화물의 혼합물로서 생성된다. 순수한 카보닐 화합물로의 전환은 일반적으로 당해 물질을 불활성 용매 중에서 HCl로 처리함으로써 이루어진다.

[1167] 제조예

[1168] I. 화학식 II의 빌딩 블록(building block)의 제조

[1169] 하기의 빌딩 블록(II)은 시판중이다:

[1170] (R)-1-벤질-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산 및 (S)-1-벤질-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산.

[1171] 실시예 A:

[1172] (R)-1-(3-메톡시-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산

[1173] (R)-2-아미노펜탄디오산(99% 순도; 1000mg, 6.37mmol)의 6.37ml의 2N NaOH(13,46mmol) 중의 용액에, 1.8ml 에탄올 중의 3-메톡시벤즈알데히드(0,827ml; 925mg, 6.37mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하여 이민이 형성되게 하였다. 이어서, $NaBH_4$ (309mg; 8,07mmol)를 첨가한 결과 약간 발열인 반응으로 되었으며(온도가 약 40℃로 상승), 실온에서 교반하여 이 반응을 완결시켰다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고, 메틸 3급-부틸에테르(MTBE)로 2회 추출하였다. 진한 HCl을 사용하여 수성 층을 pH 3으로 산성화하였다. 이어서, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 2회 세척하고, 감압 하에서 건조시켰다. 백색 고체로서 수득된 생성된 (R)-2-(3-메톡시벤질아미노)펜탄디오산(1,075g, 4,02mmol; 수율: 60%)을 에탄올 중에서 환류 하에서 3시간 동안 가열하여 환화하였다. 용매를 감압 하에서 증발시켜 백색 고체로서 원하는 생성물 (R)-1-(3-메톡시-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산을 수득하였다(1.06g; 수율: 100%).

[1174] ESI-MS $[M+H]^+ = 250.1$

[1175] 상기에 기재된 실시예 A의 제조와 유사한 방법으로 실시예 B 내지 실시예 Q의 화합물을 제조할 수 있다.

[1176] 실시예 B:

[1177] (R)-1-(3-클로로-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산

[1178] ESI-MS $[M+H]^+ = 254.1, 256.2$.

[1179] 실시예 C:

[1180] (R)-1-(4-플루오로-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산

[1181] ESI-MS $[M+H]^+ = 238.1$.

- [1182] 실시예 D:
- [1183] (R)-1-(3,5-디플루오로-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산
- [1184] ESI-MS $[M+H]^+ = 256.1$.
- [1185] 실시예 E:
- [1186] (R)-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산
- [1187] ESI-MS $[M+H]^+ = 288.1$.
- [1188] 실시예 F:
- [1189] (R)-1-(3-플루오로-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산
- [1190] ESI-MS $[M+H]^+ = 238.1$.
- [1191] 실시예 G:
- [1192] (R)-1-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산
- [1193] ESI-MS $[M+H]^+ = 304.1$.
- [1194] 실시예 H:
- [1195] (R)-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산
- [1196] ESI-MS $[M+H]^+ = 304.1$.
- [1197] 실시예 I:
- [1198] (R)-1-나프탈렌-1-일메틸-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산
- [1199] ESI-MS $[M+H]^+ = 270.1$.
- [1200] 실시예 J:
- [1201] (R)-1-나프탈렌-2-일메틸-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산
- [1202] ESI-MS $[M+H]^+ = 270.1$.
- [1203] 실시예 K:
- [1204] (R)-5-옥소-1-피리딘-4-일메틸-피롤리딘-2-카복실산
- [1205] ESI-MS $[M+H]^+ = 221.1$.
- [1206] 실시예 L:
- [1207] (R)-1-(3,5-디메톡시-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산
- [1208] ESI-MS $[M+H]^+ = 280.1$.
- [1209] 실시예 M:
- [1210] (R)-1-벤질-6-옥소-피페리딘-2-카복실산
- [1211] ESI-MS $[M+H]^+ = 234.1$.
- [1212] 실시예 N:
- [1213] (R)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)피롤리딘-2-카복실산
- [1214] ESI-MS $[M+H]^+ = 304.1$.

- [1215] 실시예 O:
- [1216] (R)-1-(2-클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복실산
- [1217] ESI-MS $[M+H]^+ = 254.1$.
- [1218] 실시예 P:
- [1219] (R)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복실산
- [1220] ESI-MS $[M+H]^+ = 318.1$.
- [1221] 실시예 Q:
- [1222] (R)-1-(2,6-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복실산
- [1223] ESI-MS $[M+H]^+ = 256.1$.
- [1224] 실시예 R:
- [1225] (R)-5-옥소-1-(2-트리플루오로메틸-벤질)-피롤리딘-2-카복실산
- [1226] (R)-에틸 5-옥소-피롤리딘-2-카복실레이트(D-피로글루탐산 에틸 에스테르; 99% 순도; 1403mg, 8.84mmol)의 20ml의 DMF 중의 용액에 1-(브로모메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (96% 순도; 2200mg, 8.84mmol), K_2CO_3 (3660mg, 26.5mmol) 및 각각 소량의 KI 및 18-크라운-6을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 물에 붓고, MTBE로 3회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 디클로로메탄 및 디클로로메탄/MeOH(99:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피를 수행하여 (R)-5-옥소-1-(2-트리플루오로메틸-벤질)-피롤리딘-2-카복실산 에틸 에스테르를 수득하였으며 (410mg, ESI-MS $[M+H]^+ = 316.1$; 수율: 12%), 이것을 15ml 에탄올 및 1.56ml 2N NaOH(aq)의 용액 중에서 실온에서 하룻밤 교반하여 상응하는 카복실레이트로 가수분해하였다. 용매를 증발시킨 후 잔류물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이어서 진한 HCl을 사용하여 수성 층을 pH 3으로 산성화하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 백색 포말로서 원하는 생성물을 수득하였다.
- [1227] ESI-MS $[M+H]^+ = 288.1$.
- [1228] 실시예 S:
- [1229] (R)-1-(3-시아노-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산
- [1230] 상기에 기재된 실시예 R의 제조와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
- [1231] ESI-MS $[M+H]^+ = 245.1$.
- [1232] 실시예 T:
- [1233] (R)-5-옥소-1-페닐-피롤리딘-2-카복실산
- [1234] (R)-에틸 5-옥소-피롤리딘-2-카복실레이트(2760mg, 17.56mmol), 브로모벤젠(2.034ml, 3030mg, 19.32mmol), $Pd_2(dba)_3$ (402mg, 0.439mmol), Cs_2CO_3 (8580mg, 26.3mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크잔텐(Xantphos, 254mg, 0.439mmol)의 70ml의 디옥산 중의 혼합물을 질소 분위기 하에서 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 이 시간 후 단지 부분적인 반응으로 인해, 추가의 $Pd_2(dba)_3$ (402mg, 0.439mmol), Cs_2CO_3 (2860mg, 8.77mmol) 및 Xantphos(254mg, 0.439mmol)를 첨가하고, 100℃에서의 교반을 추가 6시간 동안 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 짧은 셀라이트 컬럼을 통해 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거하고, 남아 있는 잔류물을 에틸 아세테이트에 흡수시키고, 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 수성 시트르산 용액(각각 3x)으로, 그리고 나서 물 및 염수로 연속하여 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시키고, 수득된 잔류물을 디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일로서 (R)-에틸 5-

옥소-1-페닐피롤리딘-2-카복실레이트를 수득하였다(715mg, 3.07mmol; 수율: 17%; ESI-MS $[M+H]^+ = 234.1$). 4mℓ 에탄올 및 1.84mℓ 2N NaOH(aq)의 용액 중에서 실온에서 하룻밤 교반하여 상응하는 카복실레이트로의 비누화를 달성하였다. 이어서, 용매를 증발시킨 후 물을 첨가하고, MTBE(3x)로 추출하고, 진한 HCl을 사용하여 수성 층을 pH 3으로 산성화하고, 디클로로메탄(3x)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 담갈색 분말로서 표제 화합물을 수득하였다(0.5g; 수율: 79%).

[1235] ESI-MS $[M+H]^+ = 206.1$.

[1236] 실시예 U:

[1237] (R)-3-벤질-1-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복실산

[1238] (R)-벤질 1-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복실레이트(1000mg, 4.27mmol)의 11mℓ의 DMF 중의 용액에, 수소화나트륨(129mg, 5.12mmol)을 첨가하였으며, 그 결과, 약간 발열인 반응으로 되었으며(온도가 약 27℃로 상승), 탁한 용액이 형성되었다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, (브로모메틸)벤젠 (0.609mℓ, 876mg, 5.12mmol)을 첨가하였으며, 그 결과 다시 약간 발열인 반응으로 되었다(온도가 약 29℃로 상승). 하룻밤 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 10% 시트르산 용액으로, 포화 NaHCO₃ 용액으로 2회, 그리고 염수로 연속하여 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 디클로로메탄 및 디클로로메탄/메탄올 98/2를 사용하여 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 (R)-벤질 3-벤질-1-메틸-2-옥소이미다졸리딘-4-카복실레이트를 수득하였으며(425mg, 1.38mmol, 수율: 31%, ESI-MS $[M+H]^+ = 325.1$), 이것을 2.7mℓ의 THF와 1.44mℓ의 2N NaOH의 혼합물 중에서 실온에서 하룻밤 교반하여 상응하는 카복실레이트로 전환하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가한 후 MTBE로 추출하였다. 이어서, 2M HCl을 사용하여 수성 층을 pH 3으로 산성화하고, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였으며, 이것을 시간이 지남에 따라 그대로 두어 고화하였다(245mg, 수율: 75%).

[1239] ESI-MS $[M+H]^+ = 235.1$.

[1240] 실시예 V:

[1241] (2R,4S)-1-벤질-4-메틸-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산

[1242] (R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복실산(1000mg, 4.56mmol)의 55mℓ의 THF 중의 용액에, THF(10.03mmol) 중의 10.03mℓ의 1M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 용액을 -10℃에서 서서히 첨가하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 9mℓ의 THF 중의 요오도메탄 (0.284mℓ, 647mg, 4.56mmol)을 첨가하고(약간 발열인 반응), 실온에서 하룻밤 교반하여 반응을 완결시켰다. 2M HCl을 사용하여 갈색 반응 혼합물을 산성화하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 갈색 오일로서 표제 화합물을 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 반응시켰다(890mg의 원 재료, 수율: 84%).

[1243] ESI-MS $[M+H]^+ = 234.1$.

[1244] 실시예 W:

[1245] 2-벤질-1,1-디옥소-이소티아졸리딘-3-카복실산

[1246] 1,1-디옥소-이소티아졸리딘-3-카복실산(97% 순도; 1040mg, 6.11mmol)의 15mℓ의 DMF 중의 용액에, (브로모메틸)벤젠(98% 순도; 1.85mℓ, 2660mg, 15.27mmol) 및 K₂CO₃(2350mg, 18.3mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물에 붓고, MTBE로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피를 수행하여 2-벤질-1,1-디옥소-이소티아졸리딘-3-카복실산 벤질 에스테르를 수득하였다(1000mg, 2.9mmol; 수율: 47%; ESI-MS $[M+H]^+ = 346.1$). 20mℓ의 에탄올 및 2.46mℓ의 2N NaOH의 용액 중에서 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 2시간 동안 50℃로 가온하여 상응하는 카복실레이트로의 비누화를 달성하였다. 용매를 증발시킨 후 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이어서 감압 하에서 물을 제거하고, 이소프로판올

로 처리하여 백색 무정형 분말로서 표제 화합물의 나트륨 염을 분리시켰다(880mg; 약간의 NaOH를 함유함).

[1247] ESI-MS $[M+H]^+ = 256.0$.

[1248] 실시예 X:

[1249] 1-벤질-6-옥소-1,6-디하이드로-피리딘-2-카복실산

[1250] 6-하이드록시피롤리딘(2500mg, 17.97mmol)의 37.75mL의 DMF 중의 현탁액에, (브로모메틸)벤젠(6450mg, 37.7mmol) 및 Cs_2CO_3 (12300mg, 37.7mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다(박층 크로마토그래피는 2개의 생성물의 형성(아마도 O- 및 N-알킬화)과 함께 거의 완전히 전환되었음을 나타내었다). 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액(2x), 물, 10% 시트르산 용액(2x) 및 염수로 연속하여 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 디클로로메탄/헵탄(3:1)에 이어 디클로로메탄 및 디클로로메탄/MeOH(99:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 6-벤질옥시-피리딘-2-카복실산 벤질 에스테르(3030mg, 9.41mmol, 수율: 53%; ESI-MS $[M+H]^+ = 320.1$) 및 1-벤질-6-옥소-1,6-디하이드로-피리딘-2-카복실산 벤질 에스테르(소량의 불순물을 함유함; 1920mg, 6.01mmol, 수율: 34%; ESI-MS $[M+H]^+ = 320.1$)를 수득하였다. 후자의 화합물을 10.3mL의 에탄올 및 5.17mL 2N의 수성 NaOH의 용액 중에서 실온에서 3시간 동안 교반하여 상응하는 카복실레이트로 가수분해하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가한 후 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 2M HCl을 사용하여 수성 층을 pH 3으로 산성화한 후, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 이후에, 용매를 감압 하에서 제거하여 담갈색 분말로서 표제 생성물을 수득하였다(1230mg, 수율: 89%).

[1251] ESI-MS $[M+H]^+ = 230.1$.

[1252] 상기에 기재된 실시예 A의 제조와 유사한 방법으로 실시예 Y 및 실시예 Z의 화합물을 제조할 수 있다.

[1253] 실시예 Y:

[1254] (R)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복실산

[1255] ESI-MS $[M+H]^+ = 493.2$.

[1256] 실시예 Z:

[1257] (R)-1-(2,6-디클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복실산

[1258] ESI-MS $[M+H]^+ = 493.2$.

[1259] II. 화학식 I의 화합물의 제조

[1260] 실시예 1:

[1261] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1262] 1.1 (2R)-N-(4-아미노-3-하이드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1263] 5°C에서 (R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복실산(475mg, 2.167mmol)의 15mL의 THF와 0.5mL의 DMF의 혼합물 중의 용액에, 1-하이드록시벤조트리아졸(365mg, 2.383mmol), 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드(421mg, 2.167mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산염(EDC; 457mg, 2.383mmol) 및 DIPEA(0.416mL; 308mg, 2.383mmol)를 연속하여 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반한 후, 용매를 감압 하에서 증발시키고, 남아 있는 잔류물에 물을 첨가하고, 약 5°C에서 30분 동안 교반한 후, 침전물을 여과해냈다. 감압 하에서 건조시켜 황백색(off-white) 분말로서 표제 화합물을 수득하였으며(786mg; 수율: 92%), 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1264] ESI-MS $[M+H]^+ = 396.2$.

[1265] HPLC 분석은 당해 화합물이 부분입체이성체의 혼합물로서 분리되었음을 보여주었다.

- [1266] 1.2 (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1267] EDC(1543mg, 8.05mmol) 및 2,2-디클로로아세트산(0.446ml; 696mg, 5.4mmol)을 (2R)-N-(4-아미노-3-하이드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드(400mg, 1.012mmol)의 8ml의 무수 디메틸설폭사이드(DMSO) 중의 용액에 첨가한 결과 약간 발열인 반응으로 되었다(40℃). 실온에서 하룻밤 교반한 후, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였으며, 형성된 침전물을 여과하고 남아 있는 유기 층을 감압 하에서 농축 건조시켰다. 침전물 및 수득된 잔류물을 합하고, 물을 첨가하고 약 5℃에서 30분 동안 교반한 후, 형성된 침전물을 여과하고 감압 하에서 건조시켰다. 황백색 분말로서 표제 화합물을 수득하였다(243mg, 수율: 61%).
- [1268] ESI-MS[M+H]⁺ = 394.2;
- ¹H-NMR (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8.62 (d, 1H), 8.09 및 8.11 (2s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 8H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.15-5.26 (m, 1H), 4.83 및 4.74 (2d, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.48 및 3.34 (2d, 1H 물에 의해 일부 겹쳐짐), 3.15-3.21(m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 1H), 1.67-1.74 및 1.48-1.55 (2m, 1H).
- [1269]
- [1270] ¹H-NMR 분석은 부분입체이성체 비가 약 1:1임을 나타내었다.
- [1271] 실시예 1의 제조와 유사한 방법으로 하기의 실시예의 화합물을 제조하였다.
- [1272] 실시예 2:
- [1273] (2S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1274] (S)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드의 커플링을 수행한 후, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ¹H-NMR (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8.61 (d, 1H), 8.08 및 8.10 (2s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 8H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.15-5.26 (m, 1H), 4.83 및 4.74 (2d, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.48 및 3.35 (2d, 1H 물에 의해 일부 겹쳐짐), 3.15-3.21 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 1H), 1.67-1.74 및 1.48-1.55 (2m, 1H);
- [1275]
- [1276] ESI-MS[M+H]⁺ = 394.2;
- [1277] 실시예 3:
- [1278] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1279] (R)-1-(3-클로로-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1280] ESI-MS [M+H]⁺ = 428.2, 430.2.
- [1281] 실시예 4:
- [1282] N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-카복사미드
- [1283] 1-벤질-6-옥소-1,6-디하이드로-피리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

¹H-NMR (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 9.32 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.16-7.28 (m, 10H), 6.50 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.32-5.36 (m, 1H), 5.08 및 4.98 (2d, 2H), 3.19 및 2.74 (2dd, 2H);
ESI-MS [M+H]⁺ = 404.2.

[1284]

실시예 5:

(2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

(R)-1-(4-플루오로-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

¹H-NMR (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8.63 (d, 1H), 8.09 및 8.11 (2s, 1H), 7.84 및 7.85 (2s, 1H), 7.01-7.32 (m, 9H), 5.15-5.23 (m, 1H), 4.77 및 4.67 (2d, 1H), 3.87 및 3.83 (2d, 1H), 3.51 및 3.36 (2d, 1H 물에 의해 일부 겹쳐짐), 3.15-3.21 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.17-2.33 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 1H), 1.66-1.74 및 1.47-1.56 (2m, 1H);

[1288]

ESI-MS [M+H]⁺ = 412.2.

실시예 6:

(2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

(R)-1-(3-메톡시-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS [M+H]⁺ = 424.2.

실시예 7:

(2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

(R)-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS [M+H]⁺ = 462.2.

실시예 8:

(2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

(R)-1-(3-플루오로-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS [M+H]⁺ = 412.1.

실시예 9:

(2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-(트리플루오로메톡시)-벤질]피롤리딘-2-카복스아미드

(R)-1-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS [M+H]⁺ = 478.1.

실시예 10:

N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-벤질이소티아졸리딘-3-카복스아미드 1,1-디옥사이드

- [1308] 2-벤질-1,1-디옥소-이소티아졸리딘-3-카복실산의 나트륨 염과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1309] ESI-MS $[M+H]^+ = 430.1$.
- [1310] 실시예 11:
- [1311] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(나프탈렌-1-일메틸)-5-옥소피롤리딘-2-카복시아미드
- [1312] (R)-1-나프탈렌-1-일메틸-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1313] ESI-MS $[M+H]^+ = 444.2$.
- [1314] 실시예 12:
- [1315] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(나프탈렌-2-일메틸)-5-옥소피롤리딘-2-카복시아미드
- [1316] (R)-1-나프탈렌-2-일메틸-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1317] ESI-MS $[M+H]^+ = 444.2$.
- [1318] 실시예 13:
- [1319] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[3-(트리플루오로메톡시)-벤질]-피롤리딘-2-카복시아미드
- [1320] (R)-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1321] ESI-MS $[M+H]^+ = 478.1$.
- [1322] 실시예 14:
- [1323] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-6-옥소피페리딘-2-카복시아미드
- [1324] (R)-1-벤질-6-옥소-피페리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1325] ESI-MS $[M+H]^+ = 408.2$.
- [1326] 실시예 15:
- [1327] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-페닐피롤리딘-2-카복시아미드
- [1328] (R)-5-옥소-1-페닐-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1329] ESI-MS $[M+H]^+ = 380.2$.
- [1330] 실시예 16:
- [1331] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3-시아노벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복시아미드
- [1332] (R)-1-(3-시아노-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1333] ESI-MS $[M+H]^+ = 419.1$.
- [1334] 실시예 17:
- [1335] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-(트리플루오로메틸)벤질]-피롤리딘-2-카복시아미드

- [1336] (R)-5-옥소-1-(2-트리플루오로메틸-벤질)-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1337] ESI-MS $[M+H]^+ = 462.1$.
- [1338] 실시예 18:
- [1339] (4R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-벤질-1-메틸-2-옥소이미다졸리딘-4-카복사미드
- [1340] (R)-3-벤질-1-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1341] ESI-MS $[M+H]^+ = 409.2$.
- [1342] 실시예 19:
- [1343] (2R,4S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-4-메틸-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1344] (2R,4S)-1-벤질-4-메틸-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1345] ESI-MS $[M+H]^+ = 408.1$.
- [1346] 실시예 20:
- [1347] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1348] 20.1 에틸 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐-부타노에이트
- [1349] (R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복실산(2440mg, 11.13mmol)의 24ml THF와 4ml DMF의 혼합물 중의 용액에, 1-하이드록시벤조트리아졸(1875mg, 12.24mmol), 에틸 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부타노에이트(2485mg, 11.13mmol; 제조는 국제공개공보 제WO 98/25883호의 p. 24의 실시예 8a에 기재됨), EDC(2347mg, 12.24mmol) 및 DIPEA(6.41ml; 4750mg, 36.7mmol)를 5℃에서 연속하여 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 물을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 층을 수성 포화 $\text{NaHCO}_3(2x)$, 10% 수성 시트르산 용액(3x) 및 염수로 연속하여 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였으며(4550mg, 수율: 96%), 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [1350] ESI-MS $[M+H]^+ = 425.2$.
- [1351] 20.2 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산
- [1352] 13ml의 에탄올 중에 용해된 에틸 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부타노에이트(이전 단계 22.1로부터의 4550mg의 원 재료; 최대 10.72mmol)을 실온에서 하룻밤 6.43ml의 2N 수성 NaOH로 처리하였다. 반응을 완결시키기 위하여, 혼합물을 이어서 2시간 동안 50℃로 가열하였다. 물을 첨가한 후 MTBE(3x)로 추출하였다. 2M HCl을 사용하여 수성 층을 pH 3으로 산성화하고, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 이어서, 합한 디클로로메탄 층을 물 및 염수로 연속하여 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 담갈색 분말로서 표제 화합물을 수득하였다(2450mg, 수율: 58%).
- [1353] ESI-MS $[M+H]^+ = 397.2$.
- [1354] 20.3 (2R)-1-벤질-N-(3-하이드록시-4-옥소-1-페닐-4-(피리딘-2-일메틸아미노)-부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1355] 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산(300mg, 0.757mmol) 및 피리딘-2-일 메탄아민(94 μl , 98mg, 0.908mmol)을 13ml의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 5℃로 냉각시켰다. 이 온도에서, 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(127mg, 0.832mmol), EDC(160mg, 0.832mmol) 및 트리에틸아민(1.58ml, 1135mmol)을 연속하여 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO_3 용액 및 염수로 연

속하여 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 디클로로메탄/MeOH(97/3)에 이어 디클로로메탄/MeOH(95/5)를 사용하여 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 백색 분말로서 표제 화합물을 수득하였다(125mg, 수율: 34%).

- [1356] ESI-MS $[M+H]^+ = 487.2$.
- [1357] 20.4 (2R)-1-벤질-N-{3,4-디옥소-1-페닐-4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]부탄-2-일}-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1358] (2R)-1-벤질-N-(3-하이드록시-4-옥소-1-페닐-4-(피리딘-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드를 실시예 1의 단계 1.2에 기재된 바와 같이 상응하는 케토아미드로 전환시켰다.
- [1359] ESI-MS $[M+H]^+ = 485.2$.
- [1360] 실시예 21:
- [1361] (2R)-1-벤질-N-[4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일]-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1362] 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐-부탄산과 에틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1363] ESI-MS $[M+H]^+ = 422.2$.
- [1364] 실시예 22:
- [1365] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3,5-디메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1366] (R)-1-(3,5-디메톡시-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1367] ESI-MS $[M+H]^+ = 454.2$;

¹H-NMR (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8.60-8.57 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.29-7.18 (m, 5H), 6.39-6.22 (m, 3H), 5.22-5.17 (m, 1H), 4.75 (d, 0.5H, J = 15.2 Hz), 4.70 (d, 0.5H, J = 14.8 Hz), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.40 (d, 0.5H, J = 15.2 Hz), 3.31-2.26 (d, 0.5 H, 용매 피크 아래에 감추어짐), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.81-2.66 (m, 1 H), 2.32-1.99 (m, 3H), 1.74-1.69 (m, 0.5 H), 1.55-1.50 (m, 0.5H).
- [1368]
- [1369] ¹H-NMR 분석은 부분입체이성체 비가 약 1:1임을 나타내었다.
- [1370] 실시예 23:
- [1371] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)-피롤리딘-2-카복스아미드
- [1372] (R)-5-옥소-1-피리딘-4-일메틸-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 데스 마틴 시약을 사용하여 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1373] ESI-MS $[M+H]^+ = 395.1$.
- [1374] 실시예 24:
- [1375] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(3,5-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1376] (R)-1-(3,5-디플루오로-벤질)-5-옥소-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1377] ESI-MS $[M+H]^+ = 430.2$;

¹H-NMR (500 MHz DMSO), δ [ppm]: 8.66-8.63 (m, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.28-7.11 (m, 6H), 6.87 (s, 0.5H), 6.86 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 6.78 (s, 0.5H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.77 (d, 0.5H, J = 20.0 Hz), 4.77 (d, 0.5H, J = 20.0 Hz), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.62 (d, 0.5H, J = 15.0 Hz), 3.47 (d, 0.5H, J = 15.0 Hz), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.31-2.11 (m, 3H), 1.76 (m, 0.5H), 1.56 (m, 0.5H).

[1378]

¹H-NMR 분석은 부분입체이성체 비가 약 1:1임을 나타내었다.

[1379]

(2R)-1-벤질-N-(3-하이드록시-4-옥소-1-페닐-4-(피리딘-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드(실시예 20.3)를 합성한 후, 실시예 1의 단계 1.2에 기재된 바와 같이 상응하는 케토아미드로 산화하는 것과 유사한 방법으로 하기의 실시예 25 내지 실시예 35의 화합물을 제조하였다.

[1380]

실시예 25:

[1381]

(2R)-1-벤질-N-(4-(메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

[1382]

3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 메틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

[1383]

ESI-MS [M+H]⁺ = 408.2.

[1384]

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ~ 1.5:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.71-8.68 (m, 1H), 8.65-8.63 (m, 1H), 7.36-7.03 (m, 10H), 5.26-5.19 (m, 1H), 4.86 (d, 0.6H), 4.76 (d, 0.4H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.52 (d, 0.6H), 3.37 (d, 0.4H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 3H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 0.4H), 1.58-1.53 (m, 0.6H).

[1385]

실시예 26:

[1386]

(2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

[1387]

3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 프로필아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

[1388]

ESI-MS [M+H]⁺ = 436.2.

[1389]

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ~ 2:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.83-8.81 (m, 1H), 8.69-8.67 (m, 1H), 7.37-7.04 (m, 10H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.86 (d, 0.7H), 4.77 (d, 0.3H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.23-3.13 (m, 3H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 3H), 0.98-0.86 (m, 3H).

[1390]

실시예 27:

[1391]

(2R)-1-벤질-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

[1392]

3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 사이클로프로필아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

[1393]

ESI-MS [M+H]⁺ = 434.2.

[1394]

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.86-8.83 (m, 1H), 8.69-8.67 (m, 1H), 7.36-7.04 (m, 10H), 5.26-5.18 (m, 1H), 4.86 (d, 0.5H), 4.77 (d, 0.5H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.52 (d, 0.5H), 3.39-3.35 (d, 0.5H, 용매 시그널 아래 감추어짐), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 0.5H), 1.59-1.52 (m, 0.5H), 0.72-0.59 (m, 4H).

[1395]

[1396] 실시예 28:

[1397] (2R)-1-벤질-N-(4-(이소부틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1398] 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐-부탄산과 이소부틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

[1399] ESI-MS [M+H]⁺ = 450.2.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.81-8.78 (m, 1H), 8.68-8.67 (m, 1H), 7.33-7.03 (m, 10H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.86 (d, 0.5H), 4.76 (d, 0.5H), 3.92-3.91 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.36-2.05 (m, 3.5H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.52-1.61 (m, 0.5H), 0.95-0.83 (m, 6H).

[1400]

[1401] 실시예 29:

[1402] (2R)-1-벤질-N-(4-(사이클로부틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1403] 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐-부탄산과 사이클로부틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

[1404] ESI-MS [M+H]⁺ = 448.2.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ~ 2:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 9.05-9.03 (m, 1H), 8.70-8.68 (m, 1H), 7.36-7.03 (m, 10H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.85 (d, 0.7H), 4.75 (d, 0.3H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.50 (d, 0.7H), 3.38-3.33 (d, 0.3H, 용매 시그널 아래에 감추어짐), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.29-2.04 (m, 6H), 1.72-1.53 (m, 4H)

[1405]

[1406] 실시예 30:

[1407] (2R)-1-벤질-N-(4-(메톡시아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1408] 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐-부탄산과 O-메틸하이드록실아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 2-요오도옥시벤조산(IBX)을 사용하여 상응하는 케토아미드로 산화하였다:

[1409] IBX(293mg, 0.472mmol)를 (2R)-1-벤질-N-(3-하이드록시-4-(메톡시아미노)-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드(143mg, 0.337mmol)의 DMSO(5ml) 중의 용액에 첨가하였다. 2시간 더 교반한 후, IBX(105mg, 0.169mmol)를 첨가하고, 교반을 하룻밤 계속하였다. 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 물 및 DCM으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 건조시켰다(MgSO₄). 수득된 조 생성물을 최소량의 DCM 중에 용해시키고, 디에틸에테르를 첨가하였다. 형성된 침전물을 분리하고 진공 중에서 건조시켰다. 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(12mg, 8%).

- [1410] ESI-MS $[M+H]^+ = 424.2$.
- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) 단일 부분입체 이성체, 절대 배열은 결정되지 않음 :
 δ [ppm]: 8.24-8.22 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 9H), 7.02-7.00 (m, 2H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.70-2.44 (m, 2H), 용매 시그널 아래에 감추어짐), 2.36-2.09 (m, 4H), 1.79-1.72 (m, 1H).
- [1411]
- [1412] 실시예 31:
- [1413] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1414] 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐-부탄산과 2-(피리딘-2-일)에탄아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화하였다.
- [1415] ESI-MS $[M+H]^+ = 499.2$.
- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물: δ [ppm]: 8.84-8.79 (m, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 8.47-8.46 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 10H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.82 (d, 0.5H), 4.73 (d, 0.5H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 3H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 0.5H), 1.55-1.51 (m, 0.5H).
- [1416]
- [1417] 실시예 32:
- [1418] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-(피리딘-2-일)프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1419] 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐-부탄산과 3-(피리딘-2-일)프로판-1-아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1420] ESI-MS $[M+H]^+ = 513.2$.
- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 4:3의 부분입체 이성체의 혼합물: δ [ppm]: 8.84-8.79 (m, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.31-7.14 (m, 10H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.82 (d, 0.6H), 4.73 (d, 0.4H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.50 (d, 0.6H), 3.35 (d, 0.4H), 3.21-3.16 (m, 3H), 2.78-2.70 (m, 3H), 2.29-1.99 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 0.4H), 1.55-1.49 (m, 0.6H).
- [1421]
- [1422] 실시예 33:
- [1423] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-페닐프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1424] 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐-부탄산과 3-페닐프로판-1-아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1425] ESI-MS $[M+H]^+ = 512.3$.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ~ 4:3의 부분입체 이성체의 혼합물: δ [ppm]: 8.89-8.85 (m, 1H), 8.70-8.67 (m, 1H), 7.36-6.98 (m, 15H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.86 (d, 0.6H), 4.76 (d, 0.4H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.53 (d, 0.6H), 3.24-3.05 (m, 3H), 2.82-2.67 (m, 1H), 2.64-1.53 (m, 2H), 2.33-2.05 (m, 3H), 1.84-1.71 (m, 2.4H), 1.59-1.54 (m, 0.6H).

[1426]

[1427] 실시예 34:

[1428] (2R)-1-벤질-N-(4-(에틸(메틸)아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

[1429] 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐-부탄산과 N-메틸에탄아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

[1430] ESI-MS [M+H]⁺ = 436.2.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ~ 2:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.82-8.79 (m, 1H), 7.35-7.22 (m, 8H), 7.10-7.08 (m, 1.5 H), 7.01-7.00 (m, 0.5H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.44-3.19 (m, 4H), 2.99-2.87 (m, 4H), 2.37-2.17 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 0.3H), 1.53-1.43 (m, 0.6H), 1.16-1.05 (m, 3H).

[1431]

[1432] 실시예 35:

[1433] (2R)-1-벤질-N-(4-(2-클로로벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

[1434] 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐-부탄산과 (2-클로로페닐)메탄아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

[1435] ESI-MS [M+H]⁺ = 518.2.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물: δ [ppm]: 9.36 (brs, 1H), 8.76-8.75 (m, 1H), 7.47-7.05 (m, 14H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.89-4.86 (m, 0.5H), 4.78-4.75 (m, 0.5H), 3.92 (brs, 1H), 3.57-3.52 (d, 0.5H), 3.38-3.32 (0.5H 용매 시그널 아래에 감추어짐), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.35-2.05 (m, 4H), 1.76-1.71 (m, 0.5H), 1.58-1.55 (m, 0.5H).

[1436]

[1437] 실시예 36:

[1438] (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드

[1439] 36.1 2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미도)-4-페닐부탄산

[1440] 실시예 20의 단계 20.1 및 단계 20.2에 기재된 바와 같이 에틸 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부타노에이트를 합성한 후 비누화하여 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산을 수득하는 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[1441] ESI-MS [M+H]⁺ = 465.1.

[1442] 36.2 (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드

[1443] 2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미도)-4-페닐부탄산과 사이클로

프로필아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 502.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 3:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.78-8.77 (m, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 7.76-7.50 (m, 4H), 7.35-7.18 (m, 5H), 5.27-5.22 (m, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 3H), 1.84-1.80 (m, 0.3H), 1.62-1.55 (m, 0.7H), 0.70-0.61 (m, 4H).

실시예 37:

(2R)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)-벤질)피롤리딘-2-카복스아미드

2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미도)-4-페닐부탄산과 에틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 490.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 2:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.74-8.72 (m, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 7.75-7.50 (m, 4H), 7.34-7.17 (m, 5H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.88 (d, 0.7H), 3.83 (d, 0.3H), 3.20-3.16 (m, 3H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.34-2.13 (m, 3H), 1.84-1.80 (0.3H), 1.60-1.56 (m, 0.7H), 1.10-1.06 (m, 3H).

실시예 38:

(2R)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드

2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미도)-4-페닐부탄산과 페닐메탄아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 552.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 3:2의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 9.26-9.25 (m, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 7.75-7.48 (m, 3H), 7.35-7.16 (m, 11H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.37-4.34 (m, 2H), 4.01-4.00 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.36-2.13 (m, 3H), 1.81-1.77 (0.4H), 1.61-1.54 (m, 0.6H).

실시예 39:

(2R)-N-(4-(이소프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드

2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복스아미도)-4-페닐부탄산과 프로판-2-아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 504.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.64-8.60 (m, 2H), 7.77-7.49 (m, 3H), 7.35-7.18 (m, 6H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.02-3.80 (m, 3H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 3H), 1.85-1.81 (0.5H), 1.59-1.55 (m, 0.5H), 1.15-1.12 (m, 6H).

[1458]

실시예 40:

(2R)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미드

2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미도)-4-페닐부탄산과 2-(피리딘-2-일)에탄아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 567.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.84-8.81 (m, 1H), 8.58-8.54 (m, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.34-7.15 (m, 8H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.89 (d, 0.7H), 3.83 (d, 0.3H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.34-2.13 (m, 3H), 1.84-1.80 (m, 0.3H), 1.60-1.55 (m, 0.7H).

[1462]

실시예 41:

(2R)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(3-(피리딘-2-일)프로필아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미드

2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미도)-4-페닐부탄산과 3-(피리딘-2-일)프로판-1-아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 581.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.84-8.83 (m, 1H), 8.61-8.58 (m, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 7.74-7.58 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.34-7.17 (m, 8H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.90 (d, 0.6H), 3.83 (d, 0.4H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 3H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 3H), 1.93-1.80 (m, 2.4H), 1.60-1.56 (m, 0.6H).

[1466]

실시예 42:

(2R)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

42.1 2-하이드록시-3-((R)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-4-페닐부탄산

실시예 20의 단계 20.1 및 단계 20.2에 기재된 바와 같이 에틸 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄노에이트를 합성한 후 비누화하여 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산을 수득하는 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 495.2$

42.2 (2R)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

- [1473] 2-하이드록시-3-((R)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-4-페닐부탄산과 에틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 520.2$.
- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) \sim 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.79-8.70 (m, 1H), 8.32-8.31 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 7H), 5.45-5.41 (m, 0.5H), 5.20-5.17 (m, 0.5H), 4.93-4.86 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1.5H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 0.5H), 1.11-1.04 (m, 3H).
- [1474]
- [1475] 실시예 43:
- [1476] (2R)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(피리딘-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1477] 2-하이드록시-3-((R)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-4-페닐부탄산과 피리딘-2-일메탄아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 583.2$.
- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) \sim 3:4의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 9.32-9.22 (m, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 9H), 5.47-5.41 (m, 0.5H), 5.24-5.19 (m, 0.5H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.82-2.61 (m, 1H), 2.18-1.91 (m, 3H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 1H).
- [1478]
- [1479] 실시예 44:
- [1480] (2R)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1481] 2-하이드록시-3-((R)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-4-페닐부탄산과 페닐메탄아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 582.3$.
- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) \sim 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 9.39-9.31 (m, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.37-7.19 (m, 12H), 5.46-5.43 (m, 0.5H), 5.22-5.18 (m, 0.5H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 2H), 4.99 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 1H, 용매 시그널 아래에 감추어짐), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1.5H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.41-1.40 (m, 0.5H).
- [1482]
- [1483] 실시예 45:
- [1484] (2R)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드
- [1485] 45.1 2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)피롤리딘-2-카복스아미도)-4-페닐부탄산
- [1486] 실시예 20의 단계 20.1 및 단계 20.2에 기재된 바와 같이 에틸 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부타노에이트를 합성한 후 비누화하여 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산을 수득하는 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

- [1487] ESI-MS $[M+H]^+ = 481.1$
- [1488] 45.2
(2R)-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드
- [1489] 2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)피롤리딘-2-카복스아미도)-4-페닐부탄산과 2-(피리딘-2-일)에탄아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- $[M+H]^+ = 583.2$.
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 3:2의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.86-8.84 (m, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.50-8.49 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.46-7.12 (m, 11H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.72 (d, 0.6H), 3.65 (d, 0.4H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.33-2.07 (m, 3H), 1.79-1.74 (m, 0.4H), 1.59-1.53 (m, 0.6H).
- [1490]
- [1491] 실시예 46:
- [1492] (2R)-1-(2-클로로벤질)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1493] 46.1 3-((R)-1-(2-클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산
- [1494] 실시예 20의 단계 20.1 및 단계 20.2에 기재된 바와 같이 에틸 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄노에이트를 합성한 후 비누화하여 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산을 수득하는 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
- [1495] ESI-MS $[M+H]^+ = 431.1$.
- [1496] 46.2 (2R)-1-(2-클로로벤질)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1497] 3-((R)-1-(2-클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 사이클로프로필아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 468.2$.
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 3:2의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.85-8.84 (m, 1H), 8.67-8.66 (m, 1H), 7.48-7.11 (m, 9H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.79 (d, 0.6H), 3.70 (d, 0.4H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.33-2.12 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 0.4H), 1.60-1.56 (m, 0.6H), 0.71-0.55 (m, 4H).
- [1498]
- [1499] 실시예 47:
- [1500] (2R)-1-(2-클로로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1501] 3-((R)-1-(2-클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 에틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 456.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.81-8.79 (m, 1H), 8.67-8.64 (m, 1H), 7.49-7.09 (m, 9H), 5.26-5.24 (m, 1H), 4.83 (d, 0.5H), 4.78 (d, 0.5H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.81-3.35 (m, 2H, 용매 시그널 아래에 감추어짐), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 3H), 1.79-1.76 (m, 0.5H), 1.59-1.55 (m, 0.5H), 1.10-1.07 (m, 3H).

[1502]

[1503] 실시예 48:

[1504] (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1505] 48.1 3-((R)-1-(2,6-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산

[1506] 실시예 20의 단계 20.1 및 단계 20.2에 기재된 바와 같이 에틸 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄노에이트를 합성한 후 비누화하여 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산을 수득하는 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[1507] ESI-MS $[M+H]^+ = 433.1$.

[1508] 48.2 (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1509] 3-((R)-1-(2,6-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 사이클로프로필아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 470.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 3:2의 부분입체 이성체의 혼합물: δ [ppm]: 8.85-8.81 (m, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 7.43-6.98 (m, 8H), 5.28-5.19 (m, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.97-3.80 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 3H), 1.77-1.73 (m, 0.6H), 1.50-1.46 (m, 0.4H), 0.70-0.55 (m, 4H).

[1510]

[1511] 실시예 49:

[1512] (2R)-1-(2,6-디플루오로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1513] 3-((R)-1-(2,6-디플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 에틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 458.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.82-8.77 (m, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 7.42-6.99 (m, 8H), 5.30-5.19 (m, 1H), 4.84 (d, 0.5H), 4.78 (d, 0.5H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 3H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.24-2.00 (m, 3H), 1.77-1.35 (m, 0.5H), 1.49-1.46 (m, 0.5H), 1.14-1.04 (m, 3H).

[1514]

[1515] 실시예 50:

[1516] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질]피롤리딘-2-카복사미드

[1517] (R)-5-옥소-1-(2-메톡시-6-트리플루오로메틸-벤질)-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

- [1518] ESI-MS $[M+H]^+ = 492.1$
- [1519] 실시예 51:
- [1520] (2R)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(2,6-디플루오로벤질)-피롤리딘-2-카복스아미드
- [1521] (R)-5-옥소-1-(2,6-디플루오로벤질)-피롤리딘-2-카복실산과 3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드를 커플링시키고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1522] ESI-MS $[M+H]^+ = 430.1$
- [1523] 실시예 52:
- [1524] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티아졸-5-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1525] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 C-티아졸-5-일-메틸 아민(5-티아졸메틸아민)을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 491.1$.
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO) ~ 5:3의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 9.47-9.46 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34-7.04 (m, 10H), 5.30-5.21 (m, 1H), 5.87-5.75 (m, 1H), 5.65-4.48 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.54-3.20 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.33-2.01 (m, 3H), 1.74-1.69 (m, 0.3H), 1.57-1.51 (m, 0.5H).
- [1526]
- [1527] 실시예 53:
- [1528] (2R)-N-(4-(벤조[d]티아졸-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1529] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 벤조[d]티아졸-2-일메탄아민 염산염을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 541.2$.
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), 하나의 부분입체 이성체 : δ [ppm]: 9.77-9.74 (m, 1H), 8.74-8.73 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.55-7.08 (m, 12H), 5.27-5.22 (m, 1H), 4.88-4.79 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.28-2.05 (m, 3H), 1.59-1.56 (m, 1H).
- [1530]
- [1531] 실시예 54:
- [1532] (2R)-1-벤질-N-(4-모르폴리노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드
- [1533] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 모르폴린을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 464.2$.
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO) ~ 1:2의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.89-8.88 (m, 1H), 7.34-7.03 (m, 10H), 4.92-4.79 (m, 2H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.63-3.26 (m, 10H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 0.3H), 1.57-1.50 (m, 0.6H).
- [1534]
- [1535] 실시예 55:

- [1536] (2R)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미드
- [1537] 55.1 2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미도)-4-페닐부탄산
- [1538] 실시예 20.1에 기재된 에틸 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐-부타노에이트를 제조한 후 비누화하여 실시예 20.2에 기재된 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산을 수득하는 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
- [1539] ESI-MS $[M+H]^+ = 504.2$
- [1540] 55.2 (2R)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미드
- [1541] 상기에 기재된 방법으로 2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미도)-4-페닐부탄산과 에틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 490.2$.
- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO) ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.80-8.79 (m, 1H), 8.68-8.67 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 7H), 5.28-5.23 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 0.5H), 4.79-4.76 (m, 0.5H), 3.95-3.94 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.38-2.05 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 0.5H), 1.65-1.56 (m, 0.5H), 1.14-1.05 (m, 3H).
- [1542]
- [1543] 실시예 56:
- [1544] (2R)-1-벤질-N-(4-(사이클로헥실아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1545] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 사이클로헥실아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 476.2$.
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz DMSO), ~ 4:3의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.64-8.57 (m, 2H), 7.36-7.05 (m, 8H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.86 (d, 0.6H), 4.77 (d, 0.4H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 1.5H), 3.40-3.32 (m, 0.5H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.36-2.02 (m, 3H), 1.74-1.59 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 5H).
- [1546]
- [1547] 실시예 57:
- [1548] (2R)-N-(4-(2-벤조일히드라지닐)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1549] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 벤조일히드라진을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 513.2$.
- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 10.86 (d, 1H), 10.59 (d, 1H), 8.70-8.67 (m, 1H), 7.92-7.91 (m, 2H), 7.1-7.09 (m, 13H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.87 (d, 0.5H), 4.78 (d, 0.5H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.44-3.28 (d, 1H, 용매 시그널 아래에 감추어짐), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 3H), 1.83-1.77 (m, 0.5H), 1.66-1.59 (m, 0.5H).
- [1550]

- [1551] 실시예 58:
- [1552] (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미드
- [1553] 상기에 기재된 방법으로 2-하이드록시-3-((R)-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피롤리딘-2-카복사미도)-4-페닐부탄산과 사이클로프로판아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+$ = 502.2.
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 2:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.84-8.83 (m, 1H), 8.69-8.67 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.40-7.23 (m, 7H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.89 (d, 0.6H), 4.77 (d, 0.3H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.70-3.52 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.34-2.09 (m, 3H), 1.79-1.74 (m, 0.3H), 1.60-1.56 (m, 0.6H), 0.70-0.62 (m, 4H).
- [1554]
- [1555] 실시예 59:
- [1556] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티아졸-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1557] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 2-아미노메틸티아졸을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+$ = 491.2.
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 5:3의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 9.64-9.64 (m, 1H), 8.73-8.72 (m, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.3-7.05 (m, 10H), 5.31-5.24 (m, 1H), 4.89-4.57 (m, 3H), 3.93-3.92 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.33-1.98 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 0.4H), 1.58-1.57 (m, 0.7H).
- [1558]
- [1559] 실시예 60:
- [1560] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(티오펜-2-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1561] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 2-티오펜메틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+$ = 490.2.
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 2:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 9.44-9.42 (m, 1H), 8.72-8.69 (m, 1H), 7.44-6.98 (m, 13H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.91-4.75 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.57-3.41 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.36-2.02 (m, 3H), 1.81-1.69 (m, 0.3H), 1.63-1.49 (m, 0.6H).
- [1562]
- [1563] 실시예 61:
- [1564] (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드
- [1565] 61.1 3-((R)-1-(2,6-디클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산
- [1566] 실시예 20.1에 기재된 에틸 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄노에이트를 제조한 후 비누화하여 실시예 20.2에 기재된 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산을 수득하는 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

- [1567] ESI-MS $[M+H]^+ = 492.1$
- [1568] 61.2 (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2,6-디클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드
- [1569] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-(2,6-디클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 사이클로프로판아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 502.1$.
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물: δ [ppm]: 8.85-8.81 (m, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 7.47-7.23 (m, 8H), 5.38-5.33 (m, 0.5H), 5.23-5.21 (m, 0.5H), 5.00-4.92 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.22-1.92 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 0.5H), 1.47-1.43 (m, 0.5H), 0.73-0.63 (m, 4H).
- [1570]
- [1571] 실시예 62:
- [1572] (2R)-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(4-(에틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드
- [1573] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-(2,6-디클로로벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 에틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 490.1$.
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물: δ [ppm]: 8.82-8.79 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 7.47-7.24 (m, 8H), 5.38 (ψ s, 0.5H), 5.23 (ψ s, 0.5H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 3H), 2.75 (ψ s, 1H), 2.21-1.93 (m, 3H), 1.81-1.79 (m, 0.5H), 1.44-1.43 (m, 0.5H), 1.22-1.09 (m, 3H).
- [1574]
- [1575] 실시예 63:
- [1576] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(피리딘-4-일메틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드
- [1577] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 4-(아미노메틸)피리딘을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 485.2$.
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 4:1의 부분입체 이성체의 혼합물: δ [ppm]: 9.41-9.40 (m, 1H), 8.75-8.74 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 2H), 7.33-7.04 (m, 12H), 5.28-5.21 (m, 1H), 4.86 (d, 0.2H), 4.76 (d, 0.8H), 4.40 (s, 2H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.23-3.21 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.31-2.02 (m, 3H), 1.74-1.69 (m, 0.2H), 1.56-1.55 (m, 0.8H).
- [1578]
- [1579] 실시예 64:
- [1580] (2R)-1-벤질-N-(4-(옥사졸-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드
- [1581] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 옥사졸-2-일-메틸아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- [1582] ESI-MS $[M+H]^+ = 475.2$.

- [1583] 실시예 65:
- [1584] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(페닐아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드
- [1585] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 아닐린을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 470.2$.
- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 10.70 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.40-6.99 (m, 13H), 5.28-5.27 (m, 1H), 4.87 (s, 0.5H), 4.75 (d, 0.5H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.55-3.29 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.33-2.02 (m, 3H), 1.76-1.71 (m, 0.5H), 1.58-1.55 (m, 0.5H).
- [1586]
- [1587] 실시예 66:
- [1588] (2R)-N-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드
- [1589] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 3,4-메틸렌디옥시벤질아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 528.3$.
- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 9.27 (d, 1H), 8.72-8.6 (m, 1H), 7.32-6.78 (m, 13H), 6.00 (2xs, 2H), 5.29-2.18 (m, 1H), 4.85 (d, 0.5H), 4.75 (d, 0.5H), 4.33-4.31 (m, 2H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.56 (d, 0.5H), 3.38-3.35 (m, 0.5H, 용매 시그널 아래에 감추어짐), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.29-2.04 (m, 3H), 1.73-1.68 (m, 0.5H), 1.55-1.51 (m, 0.5H).
- [1590]
- [1591] 실시예 67:
- [1592] (2R)-1-벤질-N-(4-(4-플루오로벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드
- [1593] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 4-플루오로벤질아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.
- ESI-MS $[M+H]^+ = 502.2$.
- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 3:2의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 9.36-9.35 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.34-7.04 (m, 14H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.86 (d, 0.6H), 4.76 (d, 0.4H), 4.36 (s, 2H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.33-2.05 (m, 3H), 1.74-1.69 (m, 0.4H), 1.55-1.53 (m, 0.6H).
- [1594]
- [1595] 실시예 68:
- [1596] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(4-(트리플루오로메틸)벤질아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드
- [1597] 상기에 기재된 방법으로 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 4-(트리플루오로메틸)벤질아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 552.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 9.44-9.42 (m, 1H), 8.74-8.72 (m, 1H), 7.72-7.71 (m, 2H), 7.53-7.50 (2H), 7.33-7.03 (m, 10H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.86 (d, 0.5H), 4.75 (d, 0.5H), 4.46-4.45 (m, 2H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.29-2.02 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 0.5H), 1.57-1.48 (m, 0.5H).

[1598]

[1599] 실시예 69:

[1600] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(((R)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸아미노)-부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

[1601] 상기에 기재된 방법으로 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(DIPEA)을 사용하여 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 (R)-(-)-테트라하이드로푸르푸릴아민을 커플링한 후, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 478.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.77-8.65 (m, 2H), 7.37-7.04 (m, 10H), 5.33-5.23 (m, 1H), 4.86 (d, 0.5H), 4.77 (d, 0.5H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.54 (d, 0.5H), 3.36-3.35 (m, 0.5H, 용매 시그널 아래에 감추어짐), 3.27-3.18 (m, 3H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 3H), 1.61-1.56 (m, 2H).

[1602]

[1603] 실시예 70:

[1604] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(((S)-테트라하이드로푸란-2-일)메틸아미노)-부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

[1605] 상기에 기재된 방법으로 HATU 및 DIPEA를 사용하여 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 (S)-(+)-테트라하이드로푸르푸릴아민을 커플링한 후, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 478.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), 단지 하나의 부분입체 이성체 : δ [ppm]: 8.75-8.66 (m, 2H), 7.37-7.15 (m, 10H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.33-3.16 (m, 3H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.61-1.52 (m, 2H).

[1606]

[1607] 실시예 71:

[1608] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-(티오펜-3-일)에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미드

[1609] 상기에 기재된 방법으로 HATU 및 DIPEA를 사용하여 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복스아미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 2-(티오펜-3-일)에탄아민 염산염을 커플링한 후, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 504.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), 단지 하나의 부분입체 이성체(절대 배열은 결정되지

않음): δ [ppm]: 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.47-7.04 (m, 13H), 5.27 (m, 1H),
4.89-4.86 (m, 1H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 3H, 용매 시그널 아래에 감추어짐),
3.19-3.17 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 3H), 2.31-2.06 (m, 3H), 1.58-1.57 (m, 1H).

[1610]

실시예 72:

(2R)-1-벤질-N-(4-(푸란-2-일메틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

상기에 기재된 방법으로 HATU 및 DIPEA를 사용하여 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 푸란-2-일메탄아민을 커플링한 후, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 474.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz DMSO), ~ 3:1의 부분입체 이성체의 혼합물: δ [ppm]: 9.26 (d, 1H),
8.70 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35-7.04 (m, 10H), 6.41 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.27-5.21 (m,
1H), 4.86 (d, 0.7H), 4.76 (d, 0.3H), 4.42-4.32 (m, 2H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.53 (d, 1H),
3.23-3.20 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.31-2.01 (m, 3H), 1.74-1.69 (m, 0.3H), 1.55-
1.54 (m, 0.7H).

[1614]

실시예 73:

(2R)-1-벤질-N-(4-(2-벤질히드라지닐)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드 · 트리플루오로아세트산

73.1 (2R)-1-벤질-N-(4-(2-벤질히드라지닐)-3-하이드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

실시예 1의 단계 1.1과 유사하게 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부탄산과 벤질히드라진 이염산염을 커플링하여 상응하는 하이드록시 아미드를 수득하였다.

ESI-MS $[M+H]^+ = 501.3$.

73.2 3급-부틸 1-벤질-2-(3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부타노일)히드라진카복실레이트

NaOH(물 중의 1M, 2mL, 2mmol) 및 디-3급-부틸디카보네이트(Boc₂O) (144mg, 0.659mmol)를 (2R)-1-벤질-N-(4-(2-벤질히드라지닐)-3-하이드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드(300mg, 0.599mmol)의 *t*-BuOH (6mL) 중의 혼합물에 첨가하였다. 하룻밤 교반한 후, 물(20mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액, 물로 세척하고, 건조시켰다(MgSO₄). 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 구배 1 내지 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(130mg, 36%).

ESI-MS $[M+Na]^+ = 623.3$, $[M-Boc+H]^+ = 501.2$.

73.3 3급-부틸 1-벤질-2-(3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-옥소-4-페닐부타노일)히드라진카복실레이트

IBX(189mg, 0.303mmol, 45중량%)를 3급-부틸 1-벤질-2-(3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-하이드록시-4-페닐부타노일)-히드라진카복실레이트(130mg, 0.216mmol)의 DMSO(3mL) 중의 용액에 첨가하였다. 하룻밤 교반한 후, 포화 수성 NaHCO₃ 용액(15mL) 및 물(15mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액, 물로 세척하고, 건조시켰다(MgSO₄). 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 구

배 1 내지 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(110mg, 85%).

[1625] ESI-MS $[M+Na]^+ = 621.3$, $[M-Boc+H]^+ = 499.2$.

[1626] 73.4 (2R)-1-벤질-N-(4-(2-벤질히드라지닐)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드 · 트리플루오로아세트산

[1627] 트리플루오로아세트산(TFA) (0.2ml, 2.60mmol)을 3급-부틸 1-벤질-2-(3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미도)-2-옥소-4-페닐부타노일)히드라진카복실레이트(110mg, 0.184mmol)의 DCM(2ml) 중의 용액에 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 수득하였다(48mg, 43%).

[1628] ESI-MS $[M+H]^+ = 499.2$.

[1629] 실시예 74:

[1630] (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1631] 74.1 에틸 3-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-하이드록시-4-페닐부타노에이트

[1632] Et_3N (6ml, 43.00mmol)을 10℃에서 4-에톡시-3-하이드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-아미늄 클로라이드(4.7g, 18.10mmol)의 THF(50ml) 중의 현탁액에 첨가하였다. 디-3급-부틸디카보네이트(4.2g, 19.24mmol)의 THF(30ml) 중의 용액을 10℃에서 10분 이내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 용매를 진공 중에서 감소시키고, 잔류물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(4.5g, 77%).

[1633] ESI-MS $[M+H]^+ = 224.1$.

[1634] 74.2 3급-부틸 4-(사이클로프로필아미노)-3-하이드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일카바메이트

[1635] EDC(8.3g, 43.3mmol), HOBT(6.6g, 43.1mmol) 및 Et_3N (7ml, 50.2mmol)을 5℃에서 3-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-하이드록시-4-페닐부탄산(10.6g, 35.9mmol)과 사이클로프로필아민(3.3ml, 47.6mmol)의 DCM(300ml) 중의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 5℃로 냉각시킨 후, 추가의 사이클로프로필아민(2ml, 28.5mmol), EDC(5g, 26.1mmol), HOBT(4g, 26.1mmol) 및 Et_3N (3.5ml, 25.1mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 교반을 하룻밤 계속하였다. DCM(300ml)을 첨가한 후, 0.5M 수성 HCl 용액, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시켰다. 조 생성물을 메틸-3급-부틸에테르로부터 재결정화하고, 수득된 결정을 n-펜탄으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다(10.2g, 85%).

[1636] ESI-MS $[M-Boc+H]^+ = 231.1$.

[1637] 74.3 3-아미노-N-사이클로프로필-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드 염산염

[1638] HCl (디옥산 중의 4M, 16ml, 64.00mmol)을 3급-부틸 4-(사이클로프로필아미노)-3-하이드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일카바메이트(7.5g, 22.43mmol)의 DCM(130ml)중의 용액에 적가하였다. 5시간 동안 교반한 후, 추가의 HCl (디옥산 중의 4M, 5ml, 20.00mmol)을 첨가하고, 교반을 하룻밤 계속하였다. 용매를 진공 중에서 감소시키고, 메틸-3급-부틸-에테르(200ml)를 첨가하였다. 수득된 침전물을 여과하고, 메틸-3급-부틸-에테르 및 n-펜탄으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다(5.8g, 96%).

[1639] ESI-MS $[M+H]^+ = 236.1$.

[1640] 74.4 (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3-하이드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1641] DIPEA(0.8ml, 4.58mmol)를 (R)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복실산(234mg, 0.74mmol)과 3-아미노-N-사이클로프로필-2-하이드록시-4-페닐부탄아미드 염산염 (200mg, 0.74mmol)의

DCM(50ml) 중의 혼합물에 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, HATU (337mg, 0.89mmol)를 첨가하고, 교반을 하룻밤 계속하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다(498mg, 95%, 약 75% 순도).

[1642] ESI-MS [M+H]⁺ = 534.3.

[1643] 74.5 (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1644] (2R)-N-(4-(사이클로프로필아미노)-3-하이드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-1-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)벤질)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드(498mg, 95%, 약 75% 순도)를 실시예 1의 단계 1.2에 기재된 바와 같이 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

ESI-MS [M+H]⁺ = 532.2.

¹H-NMR (500 MHz DMSO), ~ 1:1의 부분입체 이성체의 혼합물 : δ [ppm]: 8.87-8.80 (m, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.35-7.18 (m, 7H), 5.46-5.42 (m, 0.5H), 5.20-5.16 (m, 0.5H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.16-1.81 (m, 4H), 1.42-1.19 (m, 1H), 0.72-0.62 (m, 4H).

[1645]

[1646] 실시예 75:

[1647] (2R)-1-벤질-N-(3,4-디옥소-1-페닐-4-(2-페닐에틸아미노)부탄-2-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드

[1648] 3-((R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드)-2-하이드록시-4-페닐-부탄산과 2-페닐에틸-1-아민을 커플링하고, 생성된 하이드록시아미드 중간체를 상응하는 케토아미드로 산화시켰다.

[1649] 칼파인 및 카텝신의 억제에 대한 생물학적 조사

[1650] 하기의 용액 및 완충액을 사용하였다:

[1651] - HBS(40ml에 대해): 800μl 1M HEPES; 2.16ml 100mM KCl; 4.8ml 1M NaCl; 3.59ml 5% 글루코스; 60μl 1M MgSO₄; 400μl 100mM Na 피루베이트, 28.19ml 물; pH 7.2 내지 7.5.

[1652] - 용해 완충액(20ml에 대해): 400μl 1M Tris pH 8.2; 2.74ml 1M NaCl; 520μl 0.5M EDTA; 2ml 10% 트리톤 (triton) X-100; 0.8ml(= 1:25) CompletePlus(1개의 정제/2ml H₂O); 200μl 100mM Pefabloc; 13.34ml 물, pH 8.2.

[1653] - TBST(10x) (1ℓ에 대해): 100mM Tris(12.1g); 1.5M NaCl(87g); 1% Tween 20(10g), pH 8로 조정됨.

[1654] I. 시험관내에서의 효소 억제:

[1655] 속도론적 형광 검정(여기 390nm, 방출 460nm)에 의해 상응하는 효소 활성의 차단에 대한 시험을 수행하였다.

[1656] 가역적인 경쟁적 효소 억제를 가정하여 쉹-프루소프 관계(Cheng-Prusoff relation)에 의해 실험적으로 결정된 IC₅₀ 값으로부터 겉보기 Ki 값을 계산하였다. 상기에 지시된 검정 조건 하에서 사용된 기질의 Km 값은 90 μM(Z-Phe-Arg-AMC, 카텝신 B), 10 μM(Z-Gly-Pro-Arg-AMC, 카텝신 K), 2 μM(Z-Phe-Arg-AMC, 카텝신 L) 및 30 μM(Z-Val-Val-Arg-AMC, 카텝신 S)이었다.

[1657] 지시된 Ki 값은 2 내지 4개의 독립된 용량-효과 플롯에 기초하여 계산된 억제 상수의 평균이다.

[1658] 하기의 검정을 사용하였다:

[1659] 1. 칼파인 I:

[1660] 20nM 칼파인 I - 사람 적혈구로부터 분리됨(Calbiochem #208713), 62mM 이미다졸, 0.3mM CaCl₂, 0.10% CHAPS, 0.05% BSA, 1mM DTT를 갖는 완충액(pH 7.3 및 실온에서) 중의 기질로서의 100 μM Suc-Leu-Tyr-AMC(Bachem #I-

1355).

- [1661] 2. 카텡신 B:
- [1662] 0.25nM 카텡신 B - 사람 간으로부터 분리됨(Calbiochem #219362), 50mM MES, 2mM EDTA, 0.05% Brij 35, 2.5mM L-시스테인(pH 6.0, 실온) 중의 기질로서의 100 μ M Z-Phe-Arg-AMC(Bachem #I-1160).
- [1663] 3. 카텡신 K:
- [1664] 3nM 카텡신 K - 이. 콜리(E. coli)로부터의 재조합 사람 프로카텡신 K로부터 활성화됨(Calbiochem #342001), 50mM MES, 2mM EDTA, 0.05% Brij 35, 2.5mM L-시스테인(pH 6.0, 실온) 중의 기질로서의 10 μ M Z-Gly-Pro-Arg-AMC(Biomol #P-142).
- [1665] 4. 카텡신 L:
- [1666] 1nM 카텡신 L - 사람 간으로부터 분리됨(Calbiochem #219402), 50mM MES, 2mM EDTA, 0.05% Brij 35, 2.5mM L-시스테인(pH 6.0, 실온) 중의 기질로서의 2 μ M Z-Phe-Arg-AMC(Bachem #I-1160).
- [1667] 5. 카텡신 S:
- [1668] 이. 콜리로부터의 0.5nM 재조합 사람 카텡신 S(Calbiochem #219343), 50mM MES, 2mM EDTA, 0.05% Brij 35, 2.5mM L-시스테인(pH 6.0, 실온) 중의 기질로서의 20 μ M Z-Val-Val-Arg-AMC(Bachem #I-1540).
- [1669] 시험관내 측정의 결과가 표 1에 나타나 있다. 하기의 약어가 표 1에 사용되고 있다:
- [1670] "칼파인 활성" 열에서, +++는 칼파인 Ki(Ki(칼파인)) < 50nM을 의미하고, ++는 50nM \leq Ki(칼파인) < 100nM임을 의미하고, +는 100nM \leq Ki(칼파인) < 600nM임을 의미한다.
- [1671] "Sel. cat. B" 열은 Ki(카텡신 B)/Ki(칼파인) 비를 나타낸다. 이와 관련하여, +++는 Ki(카텡신 B)/Ki(칼파인) 비 > 30임을 의미하고, ++는 10 < Ki(카텡신 B)/Ki(칼파인) \leq 30임을 의미하고, +는 5 < Ki(카텡신 B)/Ki(칼파인) \leq 10임을 의미한다.
- [1672] "Sel. cat. K" 열은 Ki(카텡신 K)/Ki(칼파인) 비를 나타낸다. 이와 관련하여, +++는 Ki(카텡신 K)/Ki(칼파인) 비 > 30임을 의미하고, ++는 10 < Ki(카텡신 B)/Ki(칼파인) \leq 30임을 의미하고, +는 5 < Ki(카텡신 K)/Ki(칼파인) \leq 10임을 의미한다.
- [1673] "Sel. cat. L" 열은 Ki(카텡신 L)/Ki(칼파인) 비를 나타낸다. 이와 관련하여, +++는 Ki(카텡신 L)/Ki(칼파인) 비 > 30임을 의미하고, ++는 10 < Ki(카텡신 B)/Ki(칼파인) \leq 30임을 의미하고, +는 5 < Ki(카텡신 L)/Ki(칼파인) \leq 10임을 의미한다.
- [1674] "Sel. cat. S" 열은 Ki(카텡신 S)/Ki(칼파인) 비를 나타낸다. 이와 관련하여, +++는 Ki(카텡신 S)/Ki(칼파인) 비 > 100임을 의미하고, ++는 30 < Ki(카텡신 B)/Ki(칼파인) \leq 100임을 의미하고, +는 10 < Ki(카텡신 S)/Ki(칼파인) \leq 30임을 의미한다.

표 1

실시예	칼파인 활성	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	사람 cytCL	필리핀 원숭이 (cyno) cytCL
1	+++	++	++	++	+++		
2	+		++	+			
3	+++	++	+++	++	+++		
4	++	++			+		
5	++	++	++	++	++		
6	+++	+	+++		++		
8	++	+++	++	++	+++		
9	++		+++	+++	+++		
10	+++	+++		++			
11	+++	++	+++		++		
12	+++		+		+		
13	+	+	+++		++		
14	++	++		++	++		
15		++	+	+	+		
16	+	++	+++	++	+		
17	++	++	+++	+++	+++		
18	+	+++					
19	+++	++		++			
20	++	+++	+++	++	+++	++	++
21	+	+++	+++	+++	++	++	++
25	+	+++	+++	+++	++	++	++
26	+	+++	+++	++			
27	+	+++	+++	+++	++	++	++
28	+	+++	+++	+++	++	++	++

[1675]

실시예	칼파인 활성	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	사람	필리핀 원숭이 (cyno) cytCL
31	+		++		++		
32	++	++	+		++		
33	++	++	++		++		
36	++	++	+++	+++	+++	++	++
37	+	++	++	+++	+	++	++
42		++	++	++		++	++
43	+	+++	+++	+++	++	++	++
46	++	++	+++	+++	+++		
47	+	+++	+++	+++	++		
48	+	+++		++			
49	+	+++		++			
50	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
51	++	++	+++	++	+++		
52	+						
53	++						
54	+						
55	+						
56	++	++	+		++		
57	++	+	++		+++		
58	+	+	+		++		
59	+	+++	+++	++	+++		
60	++	+++	+++	++	+++		
61	+	+	+++	+++	+++		
62	+	++	++	++	++		
63	++	+++	+++	+++	+++		
64	+	++	+++	++	+++		
65	++	+++	+++	+++	+++		
66	++	+++	++	++	+++		
67	+++	+++	+++	+++	+++		

[1676]

실시예	칼파인 활성	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	사람 cytCL	필리핀 원숭이 (cyno) cytCL
68	+	+++	+++	++	+++		++
69	+						
70	++						
71	+++						
72	++						
74	+						

[1677]

[1678] II. 세포 칼파인 억제를 결정하기 위한 스펙트린 몰트-4(spectrin molt-4) 검정:

[1679] 검정 설계 및 절차는 Chatterjee(문헌[BMC 1998, 6, pp. 509-522])에 의해 개시된 바와 같으며, EC₅₀ 값은 용

량의 함수로서의 스펙트린의 분해율(%)로부터 계산된다.

- [1680] 세포 배양 조건: 37°C, 5% CO₂에서 10% FCS 및 50μg/ml 젠타미신을 갖는 RPMI 1640 + Glutamax™ I 배지 (Gibco) 중에 몰트-4 세포를 유지하고, 주 2회 1:15로 분할하였다.
- [1681] 몰트-4 세포의 제조: 세포를 세척하고, 계수하고, HBS 완충액에 2×10⁷ 세포수/ml의 농도로 흡수시켰다.
- [1682] 억제제 물질의 희석: 모든 억제제를 DMSO 중에 10⁻²M의 농도로 용해시킨다. 이어서, 이 스톡 용액을 DMSO 중에 1:15로 희석한다(= 6.67 × 10⁻⁴M). 이후에, 1:15로 희석된 스톡 용액을 2단계로 DMSO 중에 1:4로 희석한다(= 1.67 × 10⁻⁴M 및 4.17 × 10⁻⁵M). 이후에, 이들 3개의 용액을 HBS 완충액 중에 1:50으로 더 희석하여 농도가 1.33 × 10⁻⁵M, 3.36 × 10⁻⁶M 및 8.34 × 10⁻⁷M인 용액을 수득한다.
- [1683] 시험 혼합물: 각각의 혼합물에 있어서, 10⁶개 세포(상기 참조)를 1.5ml 에펜도르프 튜브 내로 도입한다. 각각의 경우에 150μl의 희석된 물질(최종 농도 10⁻⁵M; 2.5 × 10⁻⁶M 및 6.25 × 10⁻⁷M)을 이들에 첨가하고, 완전히 혼합한다. 음성 대조군 및 양성 대조군을 대조군으로서 사용한다. 이 경우, 초기에 150μl의 HBS 완충액만을 세포 상에 피펫으로 분주한다. 모든 혼합물을 인큐베이터 내에서 37°C, 5% CO₂에서 10분 동안 항온처리한다. 이후에, 음성 대조군을 제외하고는, 각각의 경우에 CaCl₂(최종 농도 5mM) 및 이오노마이신(최종 농도 5μM)을 첨가하고, 완전히 혼합하고, 인큐베이터 내에서 37°C, 5% CO₂에서 30분 동안 항온처리한다. 이어서, 700g에서 5분 동안 원심분리한다. 상청액을 폐기하고, 펠릿을 20μl의 용해 완충액에 흡수시킨다. 이어서, 혼합물을 30내지 60분 동안 얼음 위에 올려 놓고, 그리고 나서 15000g에서 15분 동안 원심분리한다. 상청액을 제거하고, 새로운 에펜도르프 튜브 내로 넣는다. 이어서 이에 대하여, 예를 들면, MicroBCA 검정(Pierce)을 사용하여 단백질 결정을 수행한다.
- [1684] SDS-PAGE 전기영동: 각각의 혼합물로부터 10μg의 총 단백질을 새로운 에펜도르프 튜브 내로 넣고, 동일한 부피의 2×Tris-글리신 SDS 샘플 완충액(Invitrogen) 및 1/10 부피의 1M DTT를 피펫으로 분주한 후, 완전히 혼합하고, 95°C에서 15분 동안 가열한다. 이 용액을 간단히 원심분리하고 6% SDS 겔(Invitrogen) 상으로 로딩한다. 1×Tris-글리신 램리(laemmli) 완충액(Biomol)을 사용하여 마커의 더 낮은 밴드가 겔의 베이스에 도달할 때까지 이 겔을 100V에서 러닝(running)한다.
- [1685] 웨스턴 블러팅(Western blotting): 겔을 장치로부터 제거하고, FastBlot 챔버 내에서 30분 동안 1.5A/cm²로 1×Tris-글리신 이동 완충액(transfer buffer)(Invitrogen) + 20% 메탄올 중의 니트로셀룰로스 상으로 블러팅한다. 니트로셀룰로스 필터를 꺼내고, TBST 완충액 중에서 간단히 세척하고, RT(실온)에서 1시간 동안 TBST/5% 우유 분말 중에 차단시켜 둔다. 이어서, 차단된 니트로셀룰로스를 안티-스펙트린 Ab(Chemicon) (TBST/5% 우유 분말 중에 1:10000)와 함께 실온에서 3시간 동안 또는 4°C에서 하룻밤 항온처리한다. 니트로셀룰로스를 TBST 완충액 중에서 3회 세척한다. 이어서, 항-마우스 IgG(POD) 항체(Sigma) (TBST/5% 우유 분말 중에 1:10000)와 함께 실온에서 1시간 동안 항온처리한다.
- [1686] 이어서, 니트로셀룰로스를 TBST 완충액 중에서 5회 세척한다. 다음 단계로, SuperSignal® West Pico 화학발광 기질(Pierce)의 5ml의 준비된 용액을 필터 상에 놓고, 5분 동안 항온처리한다. 이어서, 니트로셀룰로스를 용액으로부터 꺼내고, 가볍게 눌러 건조시키고, 디벨롭먼트 폴더 필름(development folder film, Tropix) 내로 삽입한다. 디지털 이미지 분석 시스템(VersaDoc, Biorad)을 사용하여 ECL(QuantityOne)을 기록하고 정량하고, 이 데이터로부터 스펙트린의 분해율(%)을 계산한다. 그래프-패드 프리즘을 사용하여 S자형 용량-효과 플롯에 대하여 용량의 함수로서 스펙트린 분해율(%)을 피팅하고(정상은 100%에서 피팅되고, 바닥은 0%에서 피팅된다), EC 50%를 계산한다.
- [1687] III. 화학식 I의 화합물의 시토줄 클리어런스를 결정하기 위한 검정
- [1688] 비교 목적을 위하여, 사람 간 시토줄에 대해 측정된 데이터를 필리핀 원숭이(cynomolgus monkey) 간 시토줄에 대해 얻어진 것과 대비하였다.
- [1689] 시험될 0.5μM의 화합물을 진탕하면서 pH 7.5의 0.5M 인산염 완충액 중에서 37°C에서 1mg/ml의 사람 간 시토줄 및 원숭이 간 시토줄과 항온처리하였다(상업적 공급원: 암컷 필리핀 원숭이 간 시토줄은 Tebu bio로부터, 사람

간 시토졸은 BDgentest로부터 입수됨)

[1690] 각각의 경우에, 0, 5, 10 및 15분 후에 65 μ l의 분취액을 취하여 웰플레이트의 웰 내로 옮기고, 이들 웰을 즉시 130 μ l의 에탄올로 채워서 반응을 정지시켰다. 샘플은 LC/MS/MS 시스템(Applied Biosystems SCIEX 4000)에서의 분석시까지 동결된 상태로 유지하였다.

[1691] 관독 파라미터는 부모 화합물의 손실이며, 이로부터 반감기($T_{1/2}$)를 계산하였다. 이들 데이터에 기초하여 파라미터 시토졸 클리어런스(cytCL, cytosolic clearance), 척도화된 클리어런스(scaled clearance, CLs) 및 예측 클리어런스(predicted clearance, CLp)를 하기 식을 사용하여 계산하였다.

[1692] 1) $\text{cytCL} = (\ln 2/T_{1/2}) \times [\text{시토졸 단백질}] \times 1000$

[1693] 2) $\text{CLs} = \text{cytCL} \times [\text{시토졸 수율(yield)}] / 1,000,000 \times 60$

[1694] 3) $\text{CLp} = (\text{CLs} + \text{간 혈장 유량}) / \text{간 혈장 유량} / \text{CLs}$

[1695] 시험된 화합물의 안정성을 평가하기 위하여, 클리어런스 범위를 하기의 방식에 따라 상이한 종의 간 혈장 유량으로 조정하였다.

[1696] 안정함 = 간 혈장 유량의 0 내지 약 1/3;

[1697] 약간 안정함 = 간 혈장 유량의 약 1/3 내지 약 2/3;

[1698] 불안정함 = 간 혈장 유량의 2/3 초과.

[1699] 이 조정에 기초하여, 하기의 규정(qualifier)을 할당하여 시험된 화합물의 시토졸 안정성을 평가하였다:

<i>cytCL</i>	기호	사람	필리핀 원숭이(cyno)
안정함	++	0 내지 14 μ l/min/mg	0 내지 18 μ l/min/mg
약간 안정함	+	14 내지 70 μ l/min/mg	18 내지 90 μ l/min/mg
불안정함	-	70 μ l/min/mg 초과	90 μ l/min/mg 초과

[1700]

[1701] 본 발명의 화합물에 대해 이 방법으로 얻어진 cytCL 데이터가 상기 표 1에 나타나 있다.