(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0066295
(43) 공개일자 2020년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/06 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01) *C07D 401/10* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 417/10* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/06 (2013.01)
A61K 31/439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7008652
(22) 출원일자(국제) 2018년08월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년03월25일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2018/052479
(87) 국제공개번호 WO 2019/043407
국제공개일자 2019년03월07일
(30) 우선권주장
1714049.2 2017년09월01일 영국(GB)
1804745.6 2018년03월23일 영국(GB)

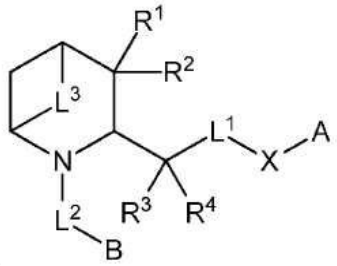
(71) 출원인
크로노스 테라퓨틱스 리미티드
영국 오엑스1 3에이치에이 옥스포드 콘마켓 스트리트 41 머서 르윈 내
(72) 발명자
미첼리, 파브리지오
이탈리아, 베로나 37135, 4, 비아 알레산드로 플레밍, 압튜이트 (베로나) 에스.알.엘.
베르타니, 바바라
이탈리아, 베로나 37135, 4, 비아 알레산드로 플레밍, 압튜이트 (베로나) 에스.알.엘.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **오렉신 수용체 길항제로서의 치환된 2-아자비시클로[3.1.1]헵탄 및 2-아자비시클로[3.2.1]옥탄 유도체**

(57) 요 약

식 I의 화합물:



(I)

(식 중, L^1 내지 L^3, R^1 내지 R^4, X, A 및 B는 상세한 설명에서 주어진 의미를 가짐), 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 전구약물이 제공되고, 상기 화합물은 오렉신-1 및 오렉신-2 수용체의 길항제로서 또는 오렉신-1 수용체의 선택적 길항제로서, 그리고 따라서, 특히, 약물 의존, 중독, 불안 장애, 공황 장애, 폭식, 강박성 장애, 충동 조절 장애, 인지 손상 및 알츠하이머병의 치료 또는 예방에서 유용하다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/472 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 25/30 (2018.01)
C07D 401/10 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 417/10 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 487/04 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)

(72) 발명자

깁슨, 칼 리차드

영국, 샌드위치 켄트 씨티13 9에프에프, 람스게이트 로드, 디스커버리 파크, 이노베이션 하우스, 산덱시스 메디서널 케미스트리 엘티디

디 파비오, 로마노

이탈리아, 밀라노 20132, 비아 올게티나 60, 오스페데일 산 라파엘레, 토레 산 미첼레 1, 프로미디스 에스알엘

라브그리아, 루카

이탈리아, 베로나 37135, 4, 비아 알레산드로 플레밍, 압튜이트 (베로나) 에스.알.엘.

자날레티, 리카르도

이탈리아, 브이아이, 몬테치오 마조레 36075, 비알레 밀라노 26, 에프.아이.에스.

크레모네시, 수산나

이탈리아, 베로나 37135, 4, 비아 알레산드로 플레밍, 압튜이트 (베로나) 에스.알.엘.

포잔, 알폰소

이탈리아, 베로나 37135, 4, 비아 알레산드로 플레밍, 압튜이트 (베로나) 에스.알.엘.

세메라로, 테레사

이탈리아, 베로나 37135, 4, 비아 알레산드로 플레밍, 압튜이트 (베로나) 에스.알.엘.

타르시, 루카

이탈리아, 베로나 37135, 4, 비아 알레산드로 플레밍, 압튜이트 (베로나) 에스.알.엘.

루커, 티모시 존

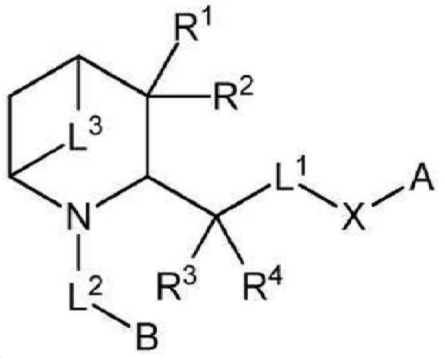
영국, 노팅엄 노팅엄셔 엔쥐7 1쥐제이, 플라밍고 코트 32

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:



I

식 중:

L^1은 직접적인 결합 또는 $-[CR^5R^6]-$를 나타내고;

X는 직접적인 결합, -O-, $-N(R^x)-$, $-CH_2-$ 또는 -S-를 나타내고;

A는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 기를 나타내되, 이들 각각은 1개 이상의 Q^1 기로 선택적으로 치환되고;

L^2는 직접적인 결합 또는 -C(=O)-를 나타내고;

B는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 기를 나타내되, 이들 각각은 1개 이상의 Q^2 기로 선택적으로 치환되고;

L^3는 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$를 나타내고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐 또는 C_{3-12} 사이클로알킬(이들 후자의 4개의 기는 1개 이상의 E^1 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내거나; 또는 R^1과 R^2는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, C=O, $C=C(R^{10})R^{11}$ 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기(1개 이상의 E^2 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)를 형성하고;

R^3, R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐 또는 C_{3-6} 사이클로알킬(이들 후자의 4개의 기는 1개 이상의 E^3 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내거나; 또는 R^3, R^4, R^5 및 R^6 형태의 임의의 관련된 쌍은, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, C=O 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기(1개 이상의 E^4 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)를 형성하고;

R^7, R^8, R^9, R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 수소를 나타내거나, 또는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고;

R^x는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬(이들 후자의 2개의 기는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

Q^1 및 Q^2는 독립적으로 할로겐, -CN, $-NHCOR^{12}$, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴(이들 후자의 5개의 기는 할로겐, 메틸 및 할로메틸(예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

E^1, E^2, E^3 및 E^4는 독립적으로 할로겐을 나타내거나, 또는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고;

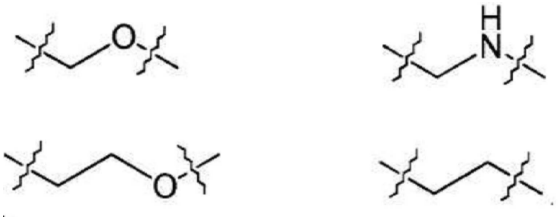
R^{12}는 C_{1-6} 알킬 또는 페닐을 나타낸다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, X는 -O-, $-N(R^x)-$ 또는 $-CH_2-$를 나타내는, 화합물.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 $-[CR^3R^4]-L^1-X-$ 링커는 하기 구조 중 하나를 갖는, 화합물:



청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, L^2는 -C(=O)-를 나타내는, 화합물.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^7$, 또는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내는, 화합물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, A는 아릴 또는 헤테로아릴 기를 나타내되, 이들 각각은 1개 이상의 Q^1 기에 의해 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, B는 아릴 또는 헤테로아릴 기를 나타내되, 이들 각각은 1개 이상의 Q^2 치환체에 의해 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 OX1R 및/또는 OX1R/OX2R의 길항제인, 화합물:

3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-클로로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-클로로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-일)카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바

이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S)-3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R)-3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(3-플루오로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(2-플루오로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-브로모페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(3,4-디플루오로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-(4-메틸페녹시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-클로로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-[5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

2-(2-클로로-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메톡시-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

2-(2-사이클로프로필-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

6-플루오로-2-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}-1,3-벤조티아졸;

2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로

[3.1.1]헵탄;

2-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}퀴놀린;

2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-[({7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

2-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}퀴녹살린;

N-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}이소퀴놀린-3-아민;

N-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴놀린-2-아민;

6-플루오로-N-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민;

(3S,4R)-4-플루오로-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R,4S)-4-플루오로-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

시스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

(3S,4R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R,4S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R,4S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R,4R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S,4R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S,4S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

1-{[4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

7-클로로-2-{[4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}퀴녹살린;

3-{[4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

3-{[(3R,4R)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

3-{[(3R,4S)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

3-{[(3S,4S)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

3-{[(3S,4R)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

(3R,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-3-{[(5-메틸피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

(3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

(3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-6-플루오로-2-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메톡시)-1,3-벤조티아졸;

트랜스-3-[(3,4-디플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-2'-(3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐)-6'-메틸-2,3'-바이피리딘의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-{6-메틸-3-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피리딘-2-카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-3-[(4-클로로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

(3S,4S)-3-[(4-클로로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R,4R)-3-[(4-클로로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-카보닐]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

(3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

(3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피라진-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)이소퀴놀린-3-아민의 라세미 혼합물;

시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피라진-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴나졸린-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-2-[5-(5-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(1H-피라졸-1-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

(3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

(3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-{3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐}-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(6-메틸피리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피라진-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

트랜스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

트랜스-5-클로로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

트랜스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴나졸린-2-아민의 라세미 혼합물;

트랜스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

6-플루오로-N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민;

6-플루오로-N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민;

시스-5-클로로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-5-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민;

N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴놀린-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

6-플루오로-N-({(3R,4S)-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민;

6-플루오로-N-({(3S,4R)-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

시스-6-플루오로-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

6-플루오로-N-({(3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민;

6-플루오로-N-({(3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민;

시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

N-({(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민;

N-({(3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민;

시스-N-{[2-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-카보닐)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-3-(3-{[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물;

3-[(3S,4R)-3-{[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴;

3-[(3R,4S)-3-{[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민;

N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

N-({(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

N-({(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

N-({(3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민;

N-({(3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민;

시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

N-({(3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

N-({(3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

시스-5-플루오로-6-메틸-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

6-플루오로-N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민;

6-플루오로-N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민;

시스-6,7-디플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-4-플루오로-N-({4-메틸-2-[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)아닐린의 라세미 혼합물;

시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

N-({(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

N-({(3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리도[2,3-b]피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-6-플루오로퀴녹살린-2-아민;

N-{[(3R,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-6-플루오로퀴녹살린-2-아민;

시스-N-{[4-메틸-2-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

시스-N-({4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

시스-5-메틸-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤즈옥사졸-2-아민의 라세미 혼합물;

6-플루오로-N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민;

6-플루오로-N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민;

시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

N-{[(3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

시스-6-플루오로-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤즈옥사졸-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민;

N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민;

시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

N-{[(3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

시스-3-{4-메틸-3-[({[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일}아미노)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐}-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물;

3-[(3S,4R)-4-메틸-3-[({[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일}아미노)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴;

3-[(3R,4S)-4-메틸-3-[({[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일}아미노)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴;

시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

N-{[(3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

시스-3-[4-메틸-3-({[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]아미노}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물;

시스-3-(3-{[(6-플루오로퀴녹살린-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물;

시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

N-{[(3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

N-{[(3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

시스-N-({4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({2-[4-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

시스-N-({2-[4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({2-[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-사이클로프로필피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-5-사이클로프로필-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-사이클로프로필피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물; 및

시스 5-사이클로프로필-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물.

청구항 9

의약에 사용하기 위한, 청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물의 용도.

청구항 10

약제학적으로 허용가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 혼합하여 청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 11

오렉신-1 및/또는 오렉신-2 수용체의 길항작용이 요구되고/거나 필요한 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 사용하기 위한, 청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에서 정의된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물의 용도.

청구항 12

오렉신-1 및/또는 오렉신-2 수용체의 길항작용이 요구되고/거나 필요한 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 약제의 제조를 위한, 청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물의 용도.

청구항 13

오렉신-1 및/또는 오렉신-2 수용체의 길항작용이 요구되고/거나 필요한 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료적 유효량의 청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로-허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을, 그러한 병태를 앓고 있거나 그러한 병태에 걸리기 쉬운 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 14

청구항 11 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 약물 의존, 중독, 불안 장애, 공황 장애, 폭식, 강박성 장애, 충동 조절 장애, 인지 손상 및 알츠하이머병으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물, 용도 또는 방법.

청구항 15

청구항 11 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 폭식, 알코올 중독, 니코틴 중독, 또는 코카인 중독인, 화합물, 용도 또는 방법.

청구항 16

조합 생성물으로서,

(A) 청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로-허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물; 및

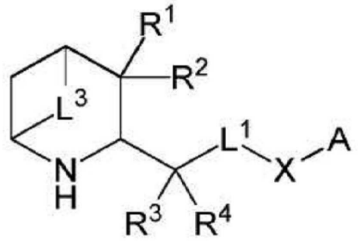
(B) 청구항 11 내지 15 중 어느 한 항에서 정의된 질환 또는 장애의 치료에 유용한 또 다른 치료제를 포함하되,

각각의 성분 (A) 및 (B)는 약제학적으로-허용가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 혼합되어 제형화되는, 조합 생성물.

청구항 17

청구항 1에서 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로서,

(i) L^2가 -C(=O)-를 나타내는 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 II의 상응하는 화합물과 하기 화학식 III의 화합물과의 반응:



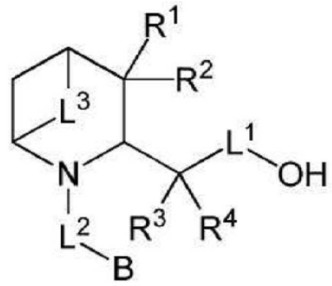
II

(식 중, L^1, L^3, R^1, R^2, R^3, R^4, X 및 A는 청구항 1에서 정의된 바와 같음)

B–C(O)OH III

(식 중, B는 청구항 1에서 정의된 바와 같고, 선택적으로 상기 화학식 III의 화합물 중 -C(O)OH 기는 먼저 상응하는 아실 할라이드로 활성화됨);

(ii) X가 -O-를 나타내는 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 IVA의 상응하는 화합물과 하기 화학식 V의 화합물과의 반응:



IVA

(식 중, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^4 및 B는 청구항 1에서 정의된 바와 같음),

A–OH V

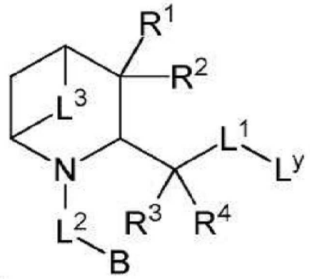
(식 중, A는 청구항 1에서 정의된 바와 같음);

(iii) X가 -O-를 나타내는 화학식 I의 화합물을 위하여, 화학식 IVA의 상응하는 화합물과 하기 화학식 VI의 화합물과의 반응,

$A–L^x$ VI

(식 중, A는 청구항 1에서 정의된 바와 같고 그리고 L^x는 적합한 이탈기를 나타냄);

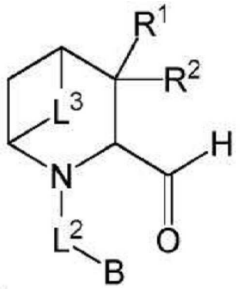
(iv) X가 -O-를 나타내는 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VII의 상응하는 화합물과 하기 화학식 V의 화합물과의 반응:



VII

(식 중, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^4 및 B는 청구항 1에서 정의된 바와 같고, 그리고 L^y는 적합한 이탈기를 나타냄);

(v) X가 -NH-를 나타내는 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 IX의 화합물을 사용한 하기 화학식 VIII의 상응하는 화합물의 환원성 아미노화:



VIII

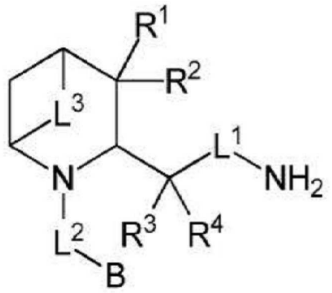
(식 중, L^2, L^3, R^1, R^2, 및 B는 청구항 1에서 정의된 바와 같음), ,

$A–NH_2$ IX

(식 중, A는 청구항 1에서 정의된 바와 같음); 또는

(vi) X가 -NH-를 나타내는 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 IVB의 상응하는 화합물과 하기 화학식 VI

의 화합물과의 반응:



IVB

(식 중, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^4 및 B는 청구항 1에서 정의된 바와 같음)

을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 약제학적으로-유용한 화합물에 관한 것이고, 상기 화합물은 오렉신-1 및 오렉신-2 수용체의 길항제로서 또는 오렉신-1 수용체의 선택적 길항제로서 유용하다. 본 화합물은 중독성 질환, 예컨대 폭식, 및 행동 장애, 예컨대 강박 장애 및 충동 조절 장애의 치료에서 잠재적인 유용성이 있다. 본 발명은 또한 약제로서 상기 화합물의 용도, 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 그것의 생산을 위한 합성 경로에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 신규한 치료를 필요로 하는 상당한 미충족 의료를 나타내는 수많은 중독성 행동이 있다. 이들은 폭식, 알코올 사용 장애 및 니코틴 중독을 포함한다.

[0003] 폭식은 사람이 규칙적인 "대식"을 통해 정기적으로 과식을 강요당하거나 배가 고프지 않은 경우에도 매우 짧은 시간 동안 매우 많은 양의 음식을 섭취해야 한다는 섭식 장애이다. 많은 사람들이 30대 또는 40대가 될 때까지 도움을 청하지는 않지만, 이 상태는 청소년에서 먼저 발생하는 경향이 있다. 삶의 어떤 시점에서 폭식 장애를 겪을 사람의 가능성은 30분의 1에서 50분의 1이며 극단적 인 상황에서 생명을 위협할 수 있는 다양한 건강 문제를 일으킬 수 있다. 남성보다 여성이 더 많이 고통받는 반면, 폭식은 장애가 있는 모든 남성에 대해 약 1.5명의 여성의 유병률로 남성에서 특히 드물지 않다.

[0004] 정신적 장애의 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM-5, 2013)의 제5 판에서 3개의 공식적 섭식-장애 중 하나인, 폭식 장애 (BED)는 재발성 폭식 (즉, 주관적 통제 상실감이 수반되는 비정상적으로 많은 양의 식사), 폭식에 대한 현저한 고통, 그리고 신경성 거식증을 특징짓는 부적절한 체중 보상 행동 (예를 들어, 퍼지, 완하제 오용, 과도한 운동, 또는 극도의 제한)의 부재에 의해 정의된다. BED는 성인의 경우 추정되는 평생 유병률이 약 2.8 %인 일반적인 임상 문제이며, 성별과 소수 그룹 모두에서 흔하다. BED는 비만과 밀접한 관련이 있으며 의료적 및 정신과적 동반이환의 증가율과 연관된다. BED는 증가된 우울증 및 신체-이미지 정신병리학 그리고 심리사회적 장애와 빈번하게 연관된다. BED는 다른 섭식 장애 및 비만과 많은 특징을 공유하지만 이들과 구별된다.

[0005] BED가 정신적 장애 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM-IV)의 제4 판에서 연구 범주로 처음 도입된 이후에, 치료 문헌은 이 섭식 장애에 대해 상당히 성장했다. BED는 임상 도전을 나타내며 폭식, 체중 감소 및 연관된 섭식-장애 (예를 들어, 신체 이미지 우려) 및 우울 정신병리학을 다루기 위해 효과적인 치료법이 필요하다.

[0006] 미국에서, 임상의는 청소년 및 성인 BED 환자 둘 모두의 대략 80 %를 (지난 6 개월의 담당건수의 의사 회상에 기초한) 약물 요법으로 치료한다. 나머지 환자는 행동 요법만 받았다. Vyvanse는 *'큰 진전'*으로 간주되지만, Vyvanse (현재, BED 관리용 규제 기관에 의해 최근 승인된 유일한 약물 치료 - *자극제* 전구약물)로 *'중대한 문제'*인 부작용 프로파일에 의해 주로 유도된 새로운 치료법에 대한 열망은 여전히 존재한다. 치료를 추구하는 개체는 또한 동반이환 기분 및/또는 불안 장애, 또는 Vyvanse의 사용을 배제하는 약물 남용 장애를 가질 수 있다.

[0007] 니코틴 및 알코올 중독은 정신 작용 서브스턴스 (니코틴 또는 알코올)을 반복적으로 사용하여 사용자가 선호하

는 서브스턴스를 섭취하도록 강요하고 종종 거의 모든 수단으로 서브스턴스를 얻는 결정에 중독되게 한다. 중독자들은 또한 서브스턴스 사용을 수정하거나 중단하는데 어려움이 있다. 이들은 중독성 서브스턴스에 대한 내성을 증강시키며, 때때로 동일한 효과를 위하여 점점 더 많은 것을 요구하고 사용이 중단되면 금단 증후군이 발생한다.

[0008] 담배 흡연은 매년 5 백만명 이상 사망을 초래한다. 이용가능한 가장 임상적으로 유효한 흡연 중단 제제를 사용하는 경우조차, 금연을 시도하는 흡연자의 대략 80%는 1년 이내에 재발하여, 안전하지만 보다 임상적으로 효과적인 금연제를 개발할 필요성을 강조할 것이다.

[0009] 담배를 통한 니코틴 중독은 세계 보건기구 (WHO) 보고서에 따르면 6초마다 한 씩 그리고 장기 흡연자들의 50%가 조기 사망하고, 담배로 인한 사망이 2030 년까지 전세계적으로 8백만 명으로 증가할 것으로 예상된다. 미국 질병 통제 예방 센터 (CDC)는 또한 매년 약 480,000명의 미국인이 암 (주로 폐암), 뇌졸중, 심장병 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)와 관련된 흡연 관련 원인으로 사망한다고 지적한다.

[0010] (중독 또는 대식에 의해 야기된 경우) 과도한 알코올 사용은 미국에서 20-64 세인 근로 성인 중 사망의 10 %를 미국에서만 2010 년에 249억 달러의 경제적 비용으로 야기시켰다. WHO는 또한 유해 알코올 사용이 전세계적으로 매년 330만명의 사망을 야기시킨다고 추정한다. 폭음의 가장 흔한 결과인, 단기 건강 위험은 사고, 부상, 알코올 중독 및 위험한 성적 행동을 포함한다. 오랜 기간 동안, 과도한 알코올 사용은 고혈압, 암, 정신적 건강 및 사회적 문제를 포함하는 만성 질환으로 이어질 수 있다.

[0011] 불법 약물에 대한 의존도는 2010년 전세계적으로 조기 사망을 통해 잃어버린 360만년의 수명을 차지했으며, 뿐만 아니라, 심혈관 및 간 질환, HIV 감염, B 형 간염 및 C 형 간염 그리고 광범위한 다른 병태로 주로 야기된, 1,640만년의 장애로 살았다. 2012년 약물 남용 관련된 원인으로 사망한 것으로 추정되는 183,100명 중, 44,600명이 북미 지역에 있었으며, 여기에서 약물 관련된 사망률은 15-64세의 백만명당 142명인 것으로 추정되었다 (UNODC World Drug Report 2014 (at unodc.org에서 이용가능)). 2012년 데이터는 전세계적으로 2억 9,700만 명의 약물 남용자가 있으며, 그 중 1724만 건의 코카인이 있다. 현재 코카인 중독 및 의존의 치료를 위한 FDA 승인된 약물은 없으며, 유효한, 안전한 치료법의 개발은 사회적 우선 순위이다.

[0012] 오렉신 시스템은 서브스턴스 탐색과 갈망에서 핵심적인 역할을 하는 것으로 입증되었다. 컨디셔닝된 동물이 코카인, 모르핀 또는 음식에 대한 신호를 받았을 때, 측면 시상하부에서의 식욕유발 뉴런이 활성화되고; 또한, 보상 추구 행동이 소멸될 때, 오렉신 효능제의 투여에 의해 회복될 수 있고, 선택적 오렉신 1 수용체 (OX1R) 길항제 도구 화합물에 의해 차단될 수 있다.

[0013] 오렉신 뉴로펩티드 (OxA 및 OxB)는 각각 일반적인 전구체인 프레프로-오렉신의 단백질분해에 의해 생성된 33- 및 28-아미노산 펩티드이다. 생산은 수면-각성 상태, 음식 섭취의 조절, 공황, 불안, 감정, 보상 및 중독성 행동에 관여하는 뇌 영역으로 투사하는 시상하부의 뉴런에서 이루어진다. 보상, 먹이 행동 및 불안에서의 역할은 오렉신 1 수용체 아형에 기인되고, 반면 수면에서의 역할은 오렉신 2 수용체 (OX2R)에 기인되었다. 오렉신 1 수용체는 뇌, 장용 신경계 및 소화관에서 발견된다.

[0014] 제1 세대 OX1R 길항제를 사용하는 중독성 장애의 동물 모델에서 이러한 작용 기전의 광범위한 전임상 검증이 있었다.

[0015] 몇개의 OX1R 길항제는 BED 예컨대 (스트레스 있게 또는 스트레스 없이) 매우 맛있는 음식에 예측할 수 없는, 간헐적으로 접근하여, 그것에 의하여 동물이 폭식하도록 훈련되는 것과 관련된 전임상 모델에서 시험되었다. 선택적 OX1R 길항제는 폭식 행동 감소에 매우 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0016] 선택적 OX1R 길항제는 또한 알코올 의존 및 폭음의 동물 모델에서 매우 유효한 것으로 밝혀졌다. 자발적인 에탄올 섭취의 모델에서 선택적 OX1R 길항제로 처리된 마우스는 용량 의존 방식으로 줄어든 상당히 감소된 에탄올 소비를 보여주었다, (Lopez M. F. 등, *Brain Res.*, 2016 April 1, 1636, 74-80). 폭음 같은 음주를 모델링하는, 어두운 패러다임에서 음주를 이용하는 또 다른 공보에서, OX1R 길항제의 중심 주입은 폭음의 초기 단계를 둔화시켰다 (Olney J. J., 등, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2017, 41(3):551-561; Olney J. J., 등, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2015; 39 (1):21-29).

[0017] 흡연 중단에서 효능은 니코틴 추구 행동의 설치류 모델에서 실증되었고 그것에 의하여 OX1R 길항제는 스트레스 유도된 회복 뿐만 아니라 니코틴 유도된 불안 반응을 차단하는 것으로 나타났다 (Plaza-Zabala A., 등, *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38, 1724-1736). 별도의 연구에서 OX1R 길항작용이 두개내 자기-자극 역치의 니코틴-유도된 저하의 역전에 의해 측정된 경우 니코틴 관련된 보상을 차단하였다는 것으로 나타났다

(Hollander J. A., 등, *PNAS*, 2008, 105(49), 19480-19485).

[0018] OX1 수용체를 통한 광범위한 중독성 장애 식욕유발 신호전달에 대한 가능성있는 치료제로서 OX1R 길항작용의 가능성있는 유용성을 지원하는 것은 몇개의 다른 중독성 장애와 연루되었으며 OX1R 길항제는 코카인, 헤로인 및 암페타민을 포함하는 여러 중독 모델 동물에서 효능을 입증하였다 (Smith and Aston-Jones, *Eur. J. Neurosci.*, 2012; 35(5):798-804; Hutcheson D. M., 등, *Behavioural Pharmacology*, 2011, 22(2), 173-181; Smith R. 등, *Eur. J. Neurosci.*, 2009; 30(3):493-503).

[0019] 공포의 조절에서 오렉신의 관여는 설치류 모델에서 실증되었다. 마우스 결핍 OX1R은 큐 및 문맥적 공포-컨디셔닝 패러다임 둘 모두의 측면 편도에서 *zif268* (뉴런 활성화의 마커로 간주되는 IEG (급초기 유전자))의 손상된 냉동 반응 및 감소된 발현을 보여주었다. 이중 오렉신 길항제 알모렉산트는 랫트에서 공포-강화된 놀람 반응을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. (Flores A. 등, Trends in Neurosciences, September 2015, Vo. 38, No. 9, 550-559). 오렉신은 또한 획득된 혐오 기억의 소멸을 조절한다. 예를 들어, 집중적으로 활성 OX1R 길항제 SB334867로 OX1R 차단은 문맥적 및 큐 테스트 둘 모두에서 공포 소멸의 강화를 촉진시켰고, 반면 오렉신 A 주입은 이러한 반응을 손상시켰다.

[0020] 공황 장애에서 오렉신의 역할은 또한 확인되었다. SB334867로 전신으로 전처리된 공황 경향이 있는 랫트는 락테이트 도전에 의해 유도된 약화된 불안-유사 행동, 보행성 및 심장흥분 반응을 보여주었다. SB408124 (또 다른 OX1R 길항제)는 또한 비히클에 비교된 경우 공황 경향이 있는 랫트의 또 다른 그룹에서 빈맥 반응 그리고 운동 활동에서 나트륨 락테이트-유도된 증가를 약화시켰다 (Johnson P. L., 등, Progress in Brain Research, Vol. 198, Chapter 9, A. Shekhar Ed.).

[0021] 개념증명이 임상에서 OX1R 길항제로 달성되지 않은 반면, (일반적으로 OX1R 및 OX2R에서 동등한) 몇개의 이중 오렉신 수용체 길항제 (DORA) 화합물은 대규모 임상시험에서 광범위하게 시험되었다. 보고된 (수면 및 의존 관련된) 유해 사례만은 OX2R 길항작용에 기인한다. 이것은 선택적 OX1R 길항제의 필요성을 강조하고 또한 그와 같은 화합물이 안전할 것이고 양호하게 용인될 것임을 나타낸다.

[0022] OX1R 및 OX2R에 대한 뚜렷한 역할의 설명과 함께, OX1R 길항제는 중독성 및 불안 관련된 장애의 치료에 대해 상당한 주목을 받았다. OX1R 길항제는 보상 자극이 도파민 방출을 유발하는 것으로 알려지고 오렉신이 이러한 신호전달을 향상시키는 반면 OX1R 길항작용이 그것을 정상화한다는 사실로 인해 중독성 장애, 특히 폭식 장애 (BED), 알코올 사용 장애 (AUD) 및 흡연을 치료하는데 특히 유용한 것으로 여겨진다 (Narita M. 등, *J. Neurosci.*, 2006, 26(2): 398-405).

[0023] OX1R 유도된 효과로서 이러한 반응의 특이성을 확인하면서, OX2R 길항제는 BED와 관련된 전임상 모델 및 이중 오렉신 수용체 길항제 (DORAs)에서 유효하지 않았으며, 효능을 가지고 있는 동안, OX2R 길항제 같은 진정 효과에 의해 부담되었다 (Piccoli L., 등, *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37, 1999-2011; Vickers S. P. 등, *J. Psychopharmacology*, 2015, 29(12):1290-1307).

[0024] OX1R 길항제는 또한 정상적인 음식 소비 영향 없이 폭식을 차단하는 것으로 밝혀졌다. 이것은 다른 잠재적인 기전 예컨대 오피오이드 길항제가 무쾌감증을 야기시킬 것 같고 자극제가 식욕에 영향을 줄 것 같고 수면 방해를 초래할 것 같기 때문에 BED에 OX1R 길항제에 대하여 잠재적인 고도로 분화하는 인자이다.

발명의 내용

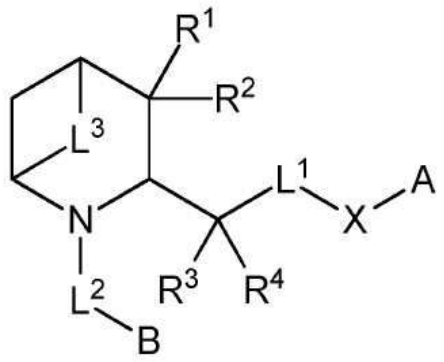
해결하려는 과제

[0025] 우리는 수많은 OX1R 길항제를 확안하였으며, 이들 중 다수는 다른 표적보다 OX1R에 대해 고도로 선택적이고 품질과 같은 양호한 약물을 갖는다.

[0026] 본 명세서에서 명백하게 사전-공개된 문서의 열거 또는 논의는 그 문서가 최신 기술의 일부이거나 흔한 일반적인 지식으로 인정된다는 의미로 받아들여서는 안된다.

과제의 해결 수단

[0027] 본 발명에 따르면, 식 I의 화합물이 제공된다:



I

[0028]

[0029] 식 중:

[0030] L^1는 직접적인 결합 또는 $-[CR^5R^6]-$를 나타내고;

[0031] X는 직접적인 결합, -O-, $-N(R^x)-$, $-CH_2-$ 또는 -S-를 나타내고;

[0032] A는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 기를 나타내되, 이들 각각은 1개 이상의 Q^1 기로 선택적으로 치환되고;

[0033] L^2는 직접적인 결합 또는 -C(=O)-를 나타내고;

[0034] B는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 기를 나타내되, 이들 각각은 1개 이상의 Q^2 기로 선택적으로 치환되고;

[0035] L^3는 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$를 나타내고;

[0036] R^1 및 R^2은 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐 또는 C_{3-12} 사이클로알킬 (이들 후자의 4개의 기는 1개 이상의 E^1 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내거나; 또는 R^1 및 R^2는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, C=O, $C=C(R^{10})R^{11}$ 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기를 형성하되, 이는 1개 이상의 E^2 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0037] R^3, R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 (이들 후자의 4개의 기는 1개 이상의 E^3 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내거나; 또는 R^3, R^4, R^5 및 R^6 형태의 임의의 관련된 쌍은, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, C=O 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 기를 형성하되, 이는 1개 이상의 E^4 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0038] R^7, R^8, R^9, R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬 기를 나타내되, 이는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환되고;

[0039] R^x는 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 (이들 후자의 2개의 기는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

[0040] Q^1 및 Q^2은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NHCOR^{12}$, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 (이들 후자의 5개의 기는 할로겐, 메틸 및 할로메틸 (예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

[0041] E^1, E^2, E^3 및 E^4은 독립적으로 할로겐 또는 C_{1-6} 알킬 기를 나타내되, 이는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적

으로 치환되고;

[0042] R^{12}는 C_{1-6} 알킬 또는 페닐을 나타내고;

[0043] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물;

[0044] 상기 화합물, 염, 용매화물 및 전구약물은 이하에서 "본 발명의 화합물"로 칭한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 약제학적으로-허용가능한 염은 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다. 그와 같은 염은 종래의 수단에 의해, 예를 들어 선택적으로 용매에서, 또는 염이 불용성인 매질에서 식 I의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기성 형태와 1 이상 당량의 적절한 산 또는 염기와의 반응, 이어서, 표준 기술 (예를 들어 *진공에서*, 냉동-건조에 의해 또는 여과에 의해) 표준 기술을 사용하는 상기 용매, 또는 상기 매질의 제거에 의해 형성될 수 있다. 염은 또한, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여 염 형태의 본 발명의 화합물의 반대 이온을 또 다른 반대 이온으로 교환하여 제조될 수 있다.

[0046] "그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물"에 의해, 그와 같은 염의 용매화물은 포함한다.

[0047] 본 발명의 목적 상, 본 발명의 화합물의 전구약물은 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다. 전구약물은, 예를 들어, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 에스테르 및 아미드 (뿐만 아니라 약제학적으로 허용가능한 에스테르 및 아미드들의 염 또는 용매화물)을 포함할 수 있다. 식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 에스테르 및 아미드는 적절한 기, 예를 들어 산성 기, 알코올 기 또는 아민 기를 가질 수 있되, 이러한 기는, 적절한 에스테르 또는 아미드로 변환된다. 예를 들어, 언급될 수 있는 (카복실산 또는 알코올의) 약제학적으로 허용가능한 에스테르는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{5-10} 아릴 및/또는 C_{5-10} 아릴-C_{1-6} 알킬- 에스테르를 포함한다.

언급될 수 있는 (카복실산 또는 아민의) 약제학적으로 허용가능한 아미드는 식 $-C(O)N(R^{z1})R^{z2}$ 또는 $-N(R^{z3})C(O)R^{z4}$ (식 중, R^{z1}, R^{z2}, R^{z3} 및 R^{z4}은 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{5-10} 아릴, 또는 C_{5-10} 아릴-C_{1-6} 알킬렌-을 나타냄)의 것들을 포함한다. 바람직하게는, 그와 같은 약제학적으로 허용가능한 에스테르 및 아미드의 맥락에서 언급될 수 있는 C_{1-6} 알킬 기는 환형, 예를 들어 선형 및/또는 분지형이 아니다.

[0048] 또한 언급될 수 있는 본 발명의 전구약물 화합물은 카바메이트, 카복사미도 또는 우레이도 유도체, 예를 들어 존재하는 아미노 작용기 기의 그와 같은 유도체를 포함한다.

[0049] 더 광범위하게, 본 발명의 관련된 화합물의 용어 "전구약물"은, 경구 또는 비경구 투여 다음에, 생체내에서 대사작용하여 실험적으로-검출가능한 양으로, 그리고 사전결정된 시간 내에 (예를 들어 6 내지 24 시간 (즉 매일 1회 내지 4회)의 투여 간격 내에) 상기 화합물을 형성하는 임의의 화합물을 포함한다. 의심할 여지를 없애기 위해, 용어 "비경구" 투여는 경구 투여 이외의 모든 형태의 투여를 포함한다.

[0050] 본 발명의 화합물의 전구약물은, 그와 같은 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여될 때 변형이 생체내에서 절단되는 방식으로 상기 화합물 상에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 변형은 전형적으로 모 화합물을 전구약물 치환체로 합성함으로써 달성된다. 전구약물은 본 발명의 화합물을 포함하되, 본 발명의 화합물 중 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 카복시 또는 카보닐 기는 생체 내에서 절단되어 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 카복시 또는 카보닐 기, 각각을 재생하는 임의의 기에 결합된다.

[0051] 전구약물의 예는, 비제한적으로, 하이드록시 작용기의 에스테르 및 카바메이트, 카복실 작용기의 에스테르 기, N-아실 유도체 및 N-만니치 염기를 포함한다. 전구약물에 대한 일반적인 정보는 예를 들어 Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elesevier, New York-Oxford (1985)에서 발견될 수 있다.

[0052] 본 발명의 화합물은 이중 결합를 함유할 수 있고, 그리고 따라서 각각의 개별 이중 결합에 대한 *E* (*엔트게겐*) 및 *Z* (*주잠멘*) 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 위치상 이성질체는 또한, 본 발명의 화합물에 의해 포괄될 수 있다. 모든 그와 같은 이성질체 (예를 들어 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 융합 고리를 편입하면, 시스- 및 트랜스- 형태가 포괄됨) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다 (예를 들어 단일 위치상 이성질체 및 위치상 이성질체의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있다).

[0053] 본 발명의 화합물은 또한, 호변이성질체현상을 나타낼 수 있다. 모든 호변이성질체 형태 (또는 호변이성질체) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에

너지 장벽을 통해 상호전환될 수 있는 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체 (로도 알려져 있음 양성자성 호변이성질체)은 양성자의 이동을 통한 상호전환, 예컨대 케노-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변이성질체는 결합 전자의 일부의 재구성에 의한 상호전환을 포함한다.

[0054] 본 발명의 화합물은 또한, 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 따라서 광학 및/또는 부분입체이성질현상을 나타낼 수 있다. 부분입체이성질체는 종래의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 또는 단편적인 결정화를 사용하여 분리될 수 있다. 다양한 입체이성질체는 종래의 것, 예를 들어 단편적인 결정화 또는 HPLC, 기술을 사용하여 화합물의 라세미 또는 다른 혼합물의 분리에 의해 단리될 수 있다. 대안적으로 원하는 광학 이성질체는 라세미화 또는 에피머화를 야기하지 않을 조건 하에서 적절한 광학 활성 개시 물질의 반응 (즉 '키랄 풀' 방법)에 의해, 적절한 개시 물질과, 예를 들어 호모키랄 산에 의한 유도체화 (즉 동적 분할을 포함하는 분할)에 의해 적합한 단계에서 후속으로 제거될 수 있는 '키랄 보조물'과의 반응에 잉해, 이어서 종래의 수단 예컨대 크로마토그래피에 의한 부분입체이성질체 유도체의 분리, 또는 숙련가에게 알려진 조건 하에서 적절한 키랄 시약 또는 키랄 촉매 모두와의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0055] 모든 입체이성질체 (비제한적으로 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체 포함) 및 이들의 혼합물 (예를 들어 라세미 혼합물)는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0056] 본 명세서에서 나타낸 구조에서, 임의의 특정 키랄 원자의 입체 화학이 명시되지 않는 경우, 모든 입체이성질체는 본 발명의 화합물로서 고려되고 포함된다. 입체화학이 특정 배치형태를 나타내는 연속 쐐기 또는 파선에 의해 명시되는 경우, 그 입체이성질체는 그렇게 명시되고 정의된다.

[0057] 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 용매 예컨대 물, 에탄올, 및 동종의 것과 불용매화된 뿐만 아니라 용매화된 형태로 실존할 수 있고, 본 발명이 용매화된 및 불용매화된 형태 둘 모두를 포용하기 위한 것이다.

[0058] 본 발명은 또한, 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견된 원자 질량 또는 질량수 (또는 자연에서 발견된 가장 풍부한 것)과 상이한 원자 질량 또는 질량수를 가지고 있는 원자로 대체되는 사실을 제외하고, 본 명세서에서 인용된 것들과 동일한 본 발명의 동위원소로-표지된 화합물을 포용한다. 본 명세서에 명시된 바와 같이 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물의 범위 내에서 고려된다. 본 발명의 화합물에 편입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드, 예컨대 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, 및 ^{125}I의 동위원소를 포함한다. 본 발명의 특정 동위원소로-표지된 화합물 (예를 들어, ^{3}H 및 ^{14}C로 표지된 것들)은 화합물에서 그리고 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중화 (^{3}H) 및 탄소-14 (^{14}C) 동위원소는 그것의 제조 용이성 및 검출가능성에 유용하다. 또한, 더 무거운 동위원소 예컨대 중수소 (즉, ^{2}H에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성에서 비롯하는 특정 치료적 이점 (예를 들어, 증가된 *생체내* 반감기 또는 감소된 투약량 요건)을 제공할 수 있고 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소 예컨대 ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C 및 ^{18}F는 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용하다. 본 발명의 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로, 비-동위원소로 표지된 시약으로 동위원소로 표지된 시약을 치환함으로써, 아래의 실시예에서 개시된 것들과 유사한 절차를 따름으로써 제조될 수 있다.

[0059] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 정의된 용어들 C_{1-q} 알킬, 및 C_{1-q} 알킬렌 기들 (여기서, q는 범위의 상한임)은 직쇄일 수 있거나, 또는 충분한 수의 탄소 원자가 있을 때, 분지쇄일 수 있다. 유사하게, 달리 언급되지 않는 한, 용어들 C_{2-q} 알케닐, C_{2-q-} 알케닐렌, C_{2-q} 알키닐, 및 C_{2-q-} 알키닐렌, 본 명세서에서 정의된 기 (여기서, q는 범위의 상한임)는 직쇄일 수 있거나, 또는 충분한 수의 탄소 원자가 있을 때, 분지쇄일 수 있다.

[0060] 언급될 수 있는 C_{3-q} 사이클로알킬 기 (여기서, q는 범위의 상한임)는 단환형 또는 이환형 알킬 기이되, 상기 사이클로알킬 기는 추가로 브릿징될 수 있다 (이로써, 예를 들어, 융합 고리계 예컨대 3개의 융합된 사이클로알킬 기를 형성함). 그와 같은 사이클로알킬 기는 1개 이상의 이중 또는 삼중 결합을 함유하여 포화 또는 불포화될 수 있다 (이는, 예를 들어 사이클로알케닐 또는 사이클로알키닐 기를 형성함). 치환체는 사이클로알킬 기 상이의 임의의 지점에서 부착될 수 있다. 또한, 충분한 수 (즉 최소 4개)가 있는 경우, 그와 같은 사이클로알킬 기는 또한, 일부 환상일 수 있되, 이는 예를 들어 알킬-사이클로알킬 기를 형성한다. 의심할 여지를 없애기 위해, 선택적인 치환체는 또한, 다른 환형 기일 수 있되, 이는 고리 둘 모두에 공통인 단일 탄소 원자를 통해 부착될

수 있고, 이로써, 스피로-사이클을 형성한다.

[0061] 용어 "할로"는, 본 명세서에서 사용될 때, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

[0062] 언급될 수 있는 헤테로사이클로알킬 기는 비-방향족 단환형 및 이환형 헤테로사이클로알킬 기를 포함하되, 여기서 고리계 중 적어도 1개 (예를 들어 1 내지 4)의 원자는 탄소 이외의 것 (즉 헤테로원자)이고, 그리고 고리계 중 원자의 총수는 5 내지 10이다. 그와 같은 헤테로사이클로알킬 기는 또한, 브릿징될 수 있다. 또한, 그와 같은 헤테로사이클로알킬 기는 1개 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 포함하여 포화 또는 불포화될 수 있고, 이로써, 예를 들어 C_{2-q}- 헤테로사이클로알케닐 (여기서, q는 범위의 상한임) 또는 C_{7-q}- 헤테로사이클로알키닐 기를 형성한다. 언급될 수 있는 C_{2-q} 헤테로사이클로알킬 기는 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 6-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 6-아자바이사이클로[3.2.1]-옥타닐, 8-아자바이사이클로-[3.2.1]옥타닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로피리딜, 디하이드로피롤릴 (2,5-디하이드로피롤릴 포함), 디옥소라닐 (1,3-디옥소라닐 포함), 디옥사닐 (1,3-디옥사닐 및 1,4-디옥사닐 포함), 디티아닐 (1,4-디티아닐 포함), 디티올라닐 (1,3-디티올란일 포함), 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 모폴리닐, 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 6-옥사바이사이클로-[3.2.1]옥타닐, 옥세타닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴누클리디닐, 설포라닐, 3-설포레닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피리딜 (예컨대 1,2,3,4-테트라하이드로피리딜 및 1,2,3,6-테트라하이드로피리딜), 티에타닐, 티이라닐, 티올라닐, 티오모폴리닐, 트리티아닐 (1,3,5-트리티아닐 포함), 트로파닐 및 기타 동종의 것을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 기에 대한 치환체는, 적절한 경우, 헤테로원자를 포함하는 고리계 중 임의의 원자 상에 위치할 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기의 부착점은 (적절한 경우) 헤테로원자 (예컨대 질소 원자)를 포함하는 고리계 중 임의의 원자, 또는 고리계의 일부로서 존재할 수 있는 임의의 융합된 탄소환형 고리 상의 원자를 통해서일 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기는 또한, *N*- 또는 *S*- 산화된 형태일 수 있다 (즉 헤테로원자들은 적절한 경우, 1 또는 2개의 =O 치환체로 치환될 수 있음). 본 명세서에서 언급된 바와 같이, 본 명세서에 언급된 헤테로사이클로알킬 기의 다른 탄소 원자는 또한, 하나 이상의 =O 치환체에 의해 치환될 수 있다. 의심할 여지를 없애기 위해, 선택적인 치환체는 또한, 다른 환형 기일 수 있되, 이는 고리 둘 모두에 공통인 단일 탄소 원자를 통해 부착될 수 있고 (이로써, 스피로-사이클을 형성한다).

[0063] 의심할 여지를 없애기 위해, 용어 "이환형" (예를 들어 헤테로사이클로알킬 기의 맥락에서 이용될 때)은, 2-고리계의 제2 고리가 제1 고리의 2개의 인접한 원자 사이에 형성되는 기를 지칭한다. 용어 "브릿징된" (예를 들어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 기의 맥락에서 이용될 때)은, 2개의 비-인접한 원자가 (적절한 경우) 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 사슬에 의해 연결되는 단환형 또는 이환형 기를 지칭한다.

[0064] 언급될 수 있는 아릴 기는 C_{6-10} 아릴 기를 포함한다. 그와 같은 기는 단환형 또는 이환형일 수 있고 6 및 10개의 고리 탄소 원자를 가질 수 있되, 적어도 하나의 고리는 방향족이다. C_{6-10} 아릴 기는 페닐, 나프틸 및 동종의 것, 예컨대 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸을 포함한다. 아릴 기의 부착점은 고리계의 임의의 원자를 통해서일 수 있다. 그러나, 아릴 기가 이환형일 때, 방향족 고리를 통해 상기 분자의 나머지에 연결된다. 의심할 여지를 없애기 위해, 선택적인 치환체는 본 명세서에서 정의된 것들을 포함하고, 또한 다환형 (예를 들어 이환형) 아릴 기의 임의의 비-방향족 고리에 부착될 수 있는 =O 치환체를 포함한다 (그러나, 일 구현예에서, =O 치환체는 포함되지 않음). 의심할 여지를 없애기 위해, 선택적인 치환체는 또한, 아릴 기의 비-방향족 고리에 부착될 때, 고리 둘 모두에 공통인 단일 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 다른 환형 기일 수 있다 (이로써, 스피로-사이클을 형성함).

[0065] 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은, 본 명세서에서 사용될 때, N, O 및 S로부터 선택되는 것이 바람직한 하나 이상의 헤테로원자(들) (예를 들어 1 내지 4개의 헤테로원자)를 함유하는 방향족기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 5 내지 10개의 구성원을 가지며 단환형 또는 이환형일 수 있는 것들을 포함하고, 단, 고리 중 적어도 하나는 방향족이다 (이로써, 예를 들어, 모노- 또는 이환형 헤테로방향족기를 형성함). 그러나, 헤테로아릴 기가 이환형일 때, 방향족 고리를 통해 상기 분자의 나머지에 연결된다. 언급될 수 있는 헤테로아릴 기는 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥사닐, 벤조디옥세피닐, 벤조디옥솔릴 (1,3-벤조디옥솔릴 포함), 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조티아디아졸릴 (2,1,3-벤조티아디아졸릴 포함), 벤조티아졸릴, 벤즈옥사디아졸릴 (2,1,3-벤즈옥사디아졸릴 포함), 벤즈옥사지닐 (3,4-디하이드로-2*H*-1,4-벤즈옥사지닐 포함), 벤즈옥사졸릴, 벤조모폴리닐, 벤조티에닐, 카바졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다조[1,2-*a*]피리딜, 인다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티오크로마닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐 (1,6-나프티리디닐, 또는 바람직하게는, 1,5-나프

티리디닐 및 1,8-나프티리디닐 포함), 옥사디아졸릴 (1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴 포함), 옥사졸릴, 펜아지닐, 페노티아지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 (1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐 및 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린일 포함), 테트라하이드로퀴놀리닐 (1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐 및 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀리닐 포함), 테트라졸릴, 티아디아졸릴 (1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-티아디아졸릴 포함), 티아졸릴, 티오크로마닐, 티오페네틸, 티에닐, 트리아졸릴 (1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 1,3,4-트리아졸릴 포함) 및 기타 동종의 것을 포함한다. 헤테로아릴 기에 대한 치환체는, 적절한 경우, 헤테로원자를 포함하는 고리계 중 임의의 원자 상에 위치할 수 있다. 의심할 여지를 없애기 위해, 선택적인 치환체는 본 명세서에서 정의된 것들, 및 이환형 헤테로아릴 기의 임의의 비-방향족 고리에 부착될 수 있지만 (일 구현예에서, =O 치환체는 포함되지 않는) 헤테로아릴 기에 대한 치환체를 포함한다. 헤테로아릴 기의 부착점은 (적절한 경우) 헤테로원자 (예컨대 질소 원자)를 포함하는 고리계 내의 임의의 원자, 또는 고리계의 일부로서 존재할 수 있는 임의의 융합된 탄소환형 고리 상의 원자를 통해서일 수 있다.

[0066] 헤테로아릴이 이환형임을 명시하는 경우, 또 다른 5-, 6- 또는 7-원 고리 (예를 들어 단환형 아릴 또는 헤테로아릴 고리)와 융합된 5-, 6- 또는 7-원 단환형 고리 (예를 들어 단환형 헤테로아릴 고리)로 구성될 수 있다.

[0067] 언급될 수 있는 헤테로원자는 인, 실리콘, 붕소 및, 바람직하게는, 산소, 질소 및 황을 포함한다.

[0068] 의심할 여지를 없애기 위해, 본 발명의 화합물에서 2개 이상의 치환체의 동일성이 동일할 수 있는 사례에서, 각각의 치환체의 실제 동일성은 어떤 식으로든 상호의존적이지 않다. 예를 들어, 1개 초과의 Q^2 치환체가 존재하는 상황에서, 그들 Q^2 치환체는 동일 또는 상이할 수 있다. 또한, 1개의 R^7이 R^1의 맥락에서 존재하고 다른 것이 R^2의 맥락에서 존재하는, 2개의 R^7 치환체가 존재하는 사례에서, 그들 R^7 기는 동일할 수 있거나 아닐 수 있다.

[0069] 의심할 여지를 없애기 위해, 환형 치환체 (예를 들어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 기)가 기 (예컨대 알킬 기)에서 존재하는 사례에서, 그들 환형 치환체는 동일한 탄소 원자에 부착되어, 그렇게 예를 들어 스피로-환형 기를 형성할 수 있다.

[0070] 본 명세서에 언급된 모든 개별 특징 (예를 들어 바람직한 특징)은 본 명세서에 언급된 (바람직한 특징을 포함하는) 임의의 다른 특징과 조합으로 또는 별개로 취득될 수 있다 (그러므로, 바람직한 특징은 다른 바람직한 특징과 공조하여, 또는 이들과 독립적으로 취득될 수 있다).

[0071] 숙련가는 본 발명의 주제인 본 발명의 화합물이 안정한 것들을 포함한다는 것을 인정할 것이다. 즉, 본 발명의 화합물은 유용한 정도의 순도로 예를 들어 반응 혼합물로부터 단리에서 생존할만큼 충분히 강력한 것들을 포함한다.

[0072] 의심할 여지를 없애기 위해, 용어 예컨대 "*E^1 내지 E^4*"가 본 명세서에 이용되는 경우, 이것은 E^1, E^2, E^3 및 E^4를, 포괄적으로 의미하는 것으로 숙련가에 의해 이해될 것이다.

[0073] 어구 예컨대 "*R^3, R^4, R^5 및 R^6의 임의의 관련된 쌍*"이 사용되는 경우, 이것은 그들 기가 동일한 원자에 결합되는 그와 같은 기의 임의의 쌍을 지칭하는 것으로 숙련가에 의해 이해될 것이다. 따라서, 상기 언급된 어구는 어느 한쪽 쌍 R^3 및 R^4 또는 쌍 R^5 및 R^6 (또는 동시에 양쪽 쌍)을 지칭한다.

[0074] 본 발명의 일 구현예에서, 위에서 정의된 본 발명의 화합물이 제공되되, 화합물 중 X는 -O-, $-N(R^x)-$ 또는 $-CH_2-$ (예컨대 X는 -O- 또는 $-N(R^x)-$를 나타냄)를 나타낸다. 이들 및 다른 구현예에서, R^x은 바람직하게는 H이다. 또 다른 구현예에서, 위에서 정의된 본 발명의 화합물이 제공되되, 화합물 중 X는 $-N(R^x)-$를 나타내지 않고, 바람직하게는 X는 -O-를 나타낸다.

[0075] 본 발명의 일 구현예에서, 위에서 정의된 본 발명의 화합물이 제공되되, 화합물 중 X는 $-N(R^x)-$ (예컨대 -NH-)를 나타낸다.

[0076] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물은, $-L^1-X-$가 함께 -O-, $-N(R^x)-$, $-CH_2-$ 또는 $-[CR^5R^6]-O-$를 나타내는 것들을

포함한다. 또 다른 구현예에서, $-L^1-X-$는 함께 -O-, $-N(R^x)-$ 또는 $-[CR^5R^6]-O-$ (예를 들어 -O-, -NH- 또는 $-CH_2-O-$)를 나타낸다.

[0077] 본 발명의 일 구현예에서, R^x는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 메틸 사이클로프로필 (예를 들어 $-CH_2-C_3H_5$)를 나타낸다.

[0078] 언급될 수 있는 본 발명의 추가 화합물은, L^2가 -C(=O)-를 나타내는 것들을 포함한다.

[0079] 언급될 수 있는 본 발명의 바람직한 화합물은, L^3이 $-CH_2-$를 나타내는 것들을 포함한다.

[0080] 일 구현예에서, R^1 및 R^2은 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 (이들 후자의 2개의 기는 1개 이상의 E^1 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내거나; 또는 R^1 및 R^2는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, C=O를 형성한다.

[0081] 또 다른 구현예에서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 수소를 나타낸다. 다른 특정 언급될 수 있는 본 발명의 화합물은, R^1 및 R^2 중 적어도 하나가 수소를 나타내지 않는 것들을 포함한다.

[0082] 또 다른 구현예에서, R^1 및 R^2은 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^7$ 또는 C_{1-4} 알킬을 나타내되, 이는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환된다. 특정 구현예에서, R^1는 수소, 할로겐, $-OR^7$ 또는 C_{1-4} 알킬을 나타내되, 이 알킬은 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환되고, 그리고 R^2는 수소를 나타낸다.

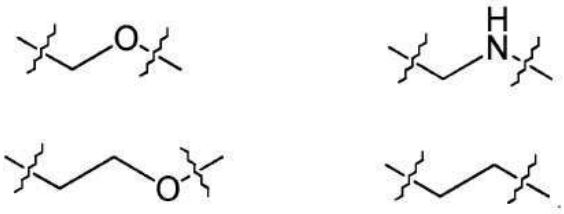
[0083] 또 다른 구현예에서, R^1 및 R^2은 독립적으로 수소, 메틸 또는 플루오로를 나타낸다. 특정 구현예에서, R^1는 수소, 메틸 또는 플루오로를 나타내고, 그리고 R^2는 수소를 나타낸다. 의심할 여지를 없애기 위해, R^1 및 R^2 중 하나가 비-수소 기 (예를 들어 메틸)를 나타낼 때, 상기 비-수소 기는 L^1-X-A를 함유하는 단편에 대해 시스- 또는 트랜스- 위치할 수 있다. R^1 및 R^2 중 하나는 비-수소 기 (예를 들어 메틸)를 나타내고 및 R^1/R^2에서의 비-수소 기가 L^1-X-A를 함유하는 단편으로 배향되는 화합물은, 상기 기가 배치형태로 배향되는 화합물과 비교하여 증가된 활성 수준를 갖는 것으로 밝혀졌다. 이러한 차이는, X가 $-N(R^x)-$를 나타내는 화합물에 대해 특히 명백하다. 따라서, 또 다른 구현예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 L^1-X-A를 함유하는 단편에 대해 시스 (예를 들어 $L^1-N(R^x)-A$를 함유하는 단편에 대해 시스)로 배향된 비-수소 기 (예를 들어 메틸)를 나타낸다.

[0084] 언급될 수 있는 본 발명의 바람직한 화합물은, R^3, R^4, R^5 및 R^6 (존재할 경우)가 독립적으로 수소, 플루오로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 (이들 후자의 2개의 기는 1개 이상의 E3 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)를 나타내거나; 또는 R^3, R^4, R^5 및 R^6 형태의 임의의 관련된 쌍은, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하는 것들을 포함한다.

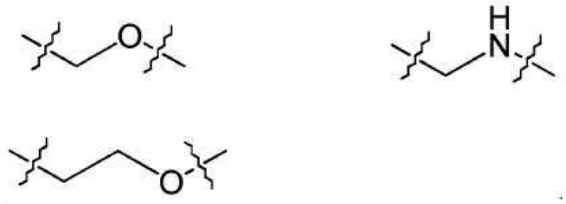
[0085] 추가 바람직한 화합물은, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬 기를 나타내되, 이 기는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환되는 것들을 포함한다.

[0086] 특정 구현예에서, 각각의 R^3, R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타낸다. 가장 바람직하게는, R^3, R^4, R^5 및 R^6 (존재할 경우) 모두는 수소를 나타낸다.

[0087] 코어 브릿징된 고리계와 A (즉 $-[CR^3R^4]-L^1-X-$에 의해 제시된 링커) 사이의 링커는 바람직하게는 하기 구조 중 하나를 갖는다:

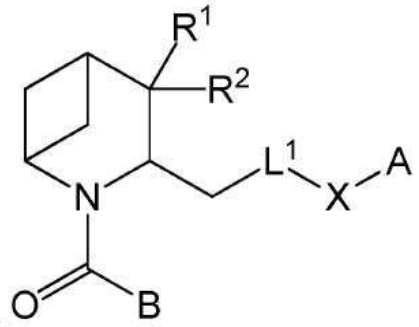
[0088] 

[0089] 더 바람직하게는, $-[CR^3R^4]-L^1-X-$에 의해 제시된 링커는 하기 구조 중 하나를 갖는다:

[0090] 

[0091] 이들 링커 중 가장 바람직한 것은 $-CH_2-O-$를 나타낸다. 또 다른 바람직한 링커는 $-CH_2-NH-$이다.

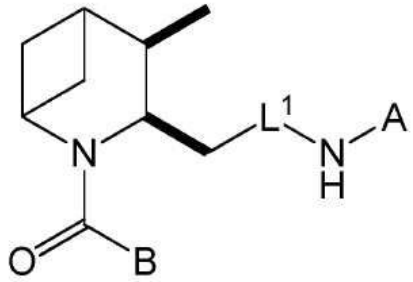
[0092] 특정 언급될 수 있는 본 발명의 화합물은 식 IA의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한다:

[0093] 

IA

[0094] 식 중, R^1, R^2, L^1, A 및 B는 식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, 그리고 X는 -S-, $-CH_2-$ 또는 바람직하게는 -NH- 또는 -O-를 나타낸다.

[0095] 특정 언급될 수 있는 본 발명의 화합물은 식 IB의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한다:

[0096] 

IB

[0097] 식 중, L^1, A 및 B는 식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다. 식 IB의 화합물에서, 메틸 기 (R^2 위치에서) 및 $-CH_2-L^1-NH-A$를 함유하는 단편은 시스 방향으로 2-아자바이사이클로[3.1.1] 헵탄 코어에 부착된다.

[0098] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물은, R^7 내지 R^{11}이 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내는 것들을 포함한다.

[0099] 다른 언급될 수 있는 본 발명의 화합물은, E^1 내지 E^4가 독립적으로 C_{1-6} 알킬 기 또는 바람직하게는 할로겐을 나타내는 것들을 포함한다.

[0100] (예를 들어 식 I 또는 IA의 화합물에 대한) 일 구현예에서, A는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 기 (특히 방향족기 (즉 아릴 또는 헤테로아릴 기))를 나타내되, 이들 각각은 적어도 하나의 Q^1 기로 치환된다.

[0101] 또 다른 구현예에서, A에 의해 제시된 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬 기는 단환형 또는 이환형 기이고, 이들 각각은 O, S 및, 가장 바람직하게는, N로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 상기 기는 상기에서 나타낸 바와 같은 1개 이상의 Q^1 기로 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직하게는 A는 적어도 하나의 Q^1 기로 치환된 단환형 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 1개 이상의 Q^1 기로 선택적으로 치환된 이환형 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 기를 나타낸다.

[0102] 또 다른 구현예에서, A는 탄소환형 기, 즉 아릴 또는 사이클로알킬 기를 나타내되, 이들 각각은 1개 이상의 Q^1 기로 선택적으로 치환된다.

[0103] 바람직한 구현예에서, A는 아릴 또는 헤테로아릴 기를 나타내되, 이들 각각은 1개 이상의 Q^1 기에 의해 선택적으로 치환된다. 이런 점에서 언급될 수 있는 특정 아릴 및 헤테로아릴 기는 나프틸, 벤즈이미다졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리다지닐, 피롤릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 이속사졸릴, 피라닐, 티아졸릴, 트리아졸릴 (1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 1,3,4-트리아졸릴 포함), 및 가장 바람직하게는 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤조티아졸릴, 피리도피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 옥사졸로피리디닐 및 티아졸로피리디닐을 포함한다.

[0104] (예를 들어 식 I 또는 IA의 화합물에 대한) 일 구현예에서, B는 단환형 기를 나타낸다. 예를 들어, B은 페닐 또는 단환형 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 기를 나타낼 수 있되, 이 기는 O, S 및 N로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 의심할 여지를 없애기 위해, 상기 단환형 기는 상기에서 나타낸 바와 같은 1개 이상의 Q^2 기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0105] 또 다른 구현예에서, B는 복소환형 기, 즉 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 기를 나타내되, 이들 각각은 1개 이상의 Q^2 기로 선택적으로 치환된다.

[0106] 바람직한 구현예에서, B는 아릴 또는 헤테로아릴 기 (예를 들어 단환형 방향족기)이되, 이들 각각은 1개 이상의 Q^2 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. 이런 점에서 언급될 수 있는 특정 아릴 및 헤테로아릴 기는 나프틸, 벤즈이미다졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리다지닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 이속사졸릴, 피라닐, 퀴나졸리닐, 트리아졸릴 (1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 1,3,4-트리아졸릴 포함), 및 가장 바람직하게는 페닐, 피라졸릴, 피리딜, 티아졸릴, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다조피리디닐 및 이미다조피라지닐을 포함한다.

[0107] (예를 들어 식 I 또는 IA의 화합물에 대한) 또 추가의 바람직한 구현예에서, A 및 B 둘 모두는 방향족기이다. 즉, A 및 B는 바람직하게는 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴 기를 나타내되, 이들 각각은 적절하게 하나 이상의 Q^1 또는 Q^2 기로 선택적으로 치환된다.

[0108] 또 다른 바람직한 구현예에서, A는 탄소환형 기를 나타내고, 이들 각각은 1개 이상의 Q^1 기로 선택적으로 치환되고, 그리고 B는 복소환형 기를 나타내고, 이들 각각은 1개 이상의 Q^2 기로 선택적으로 치환된다. 그와 같은 구현예의 일 예에서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 수소를 나타내지 않고, 예를 들어 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 메틸 또는 플루오로를 나타낸다.

[0109] 본 발명의 바람직한 화합물은, Q^1이 할로겐, -CN, C_{1-4} 알킬, -O-C_{1-4} 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 (이들 후자의 4개의 기는 할로겐, 메틸 및 할로메틸 (예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내는 것들을 포함한다. 예를 들어, Q^1은 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬을 나타낼 수 있되, 이는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환된다. 또 추가의 바람직한 화합물에서, Q^1는 할로겐 또는 메틸 기를 나타내되, 이 기는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

[0110] 본 발명의 다른 바람직한 화합물은, Q^2가 할로겐, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 (이들 후자의 5개의 기는 할로겐, CN, 메틸 및 할로메틸 (예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내는 것들을 포함한다. 예를 들어, Q^2은 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, 페닐 또는 단환형 헤테로아릴 (이들 후자의 5개의 기는 할로겐, 메틸 및 할로메틸 (예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타낼 수 있고, 상기 단환형 헤테로아릴 기는 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다. 추가의 바람직한 화합물에서, Q^2는 할로겐, -CN, 메틸, 사이클로프로필, 메톡시 또는 에톡시 (이들 후자의 4개의 기는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환됨), 또는 페닐, 플루오로페닐, 피리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 티아졸릴 또는 트리아졸릴 (이들 후자의 8개의 기는 할로겐, 메틸 및 할로메틸 (예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타낸다.

[0111] 추가의 바람직한 추가 화합물은, Q^2가 할로겐, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 (이들 후자의 5개의 기는 할로겐, 메틸 및 할로메틸 (예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내는 것들을 포함한다. 예를 들어, Q^2은 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, 페닐 또는 단환형 헤테로아릴 (이들 후자의 5개의 기는 할로겐, 메틸 및 할로메틸 (예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타낼 수 있고, 상기 단환형 헤테로아릴 기는 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다. 추가의 바람직한 화합물에서, Q^2는 할로겐, 메틸, 사이클로프로필 또는 메톡시 (이들 후자의 3개의 기는 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환됨), 또는 페닐, 플루오로페닐, 피리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 티아졸릴 또는 트리아졸릴 (이들 후자의 8개의 기는 할로겐, 메틸 및 할로메틸 (예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타낸다.

[0112] 본 발명의 바람직한 화합물은 하기인 것들을 포함한다:

[0113] X는 -O-, -N(R^x)- 또는 -CH_2-를 나타내고;

[0114] L^2는 -C(=O)-를 나타내고;

[0115] L^3는 -CH_2-를 나타내고;

[0116] R^1 및 R^2은 독립적으로 수소, 할로겐, -OR^7, -NR^8R^9, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 (이들 후자의 2개의 기는 1개 이상의 E^1 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내거나; 또는 R^1 및 R^2는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C=O를 형성하고;

[0117] R^3, R^4, R^5 및 R^6 (존재할 경우)은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 (이들 후자의 2개의 기는 1개 이상의 E3 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)를 나타내거나; 또는 R^3, R^4, R^5 및 R^6 형태의 임의의 관련된 쌍은, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, C=O를 형성하고;

[0118] R^7 내지 R^{11} 및 R^x (존재할 경우)은 독립적으로 수소 또는 메틸를 나타내고;

[0119] E^1 내지 E^4 (존재할 경우)은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 기 또는 바람직하게는 할로겐을 나타내고;

[0120] A는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 기 (특히 아릴 또는 헤테로아릴 기)를 나타내고, 이들 각각은 적어도 하나의 Q^1 기로 치환되고;

[0121] B는 페닐 또는 단환형 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 기를 나타내되, 이 기는 O, S 및 N로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 그리고 상기 환형 기는 적어도 하나의 Q^2 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0122] Q^1 및 Q^2은 독립적으로 할로겐, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 (이들 후자의 5개의 기는 할로겐, 메틸 및 할로메틸 (예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타낸다.

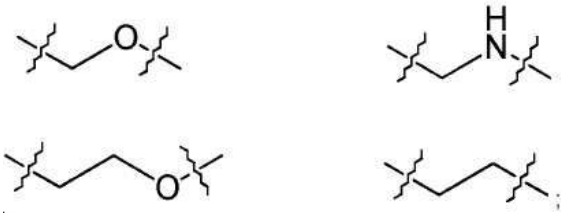
[0123] 더 바람직한 화합물은 하기인 것들을 포함한다:

[0124] L^2는 -C(=O)-를 나타내고;

[0125] L^3는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0126] R^1 및 R^2은 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^7$ 또는 C_{1-4} 알킬을 나타내되, 이 알킬은 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환되고;

[0127] 코어 브릿징된 고리계와 A (즉 $-[CR^3R^4]-L^1-X-$에 의해 제시된 링커) 사이의 링커는 하기 구조 중 하나를 갖는다:

[0128] 

[0129] R^7는 수소 또는 메틸를 나타내고;

[0130] A 및 B 각각은 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴 기를 나타내되, 이들 각각은 적절한 경우, 하나 이상의 Q^1 또는 Q^2 기로 선택적으로 치환되고;

[0131] Q^1는 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬을 나타내되, 이 알킬은 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

[0132] Q^2는 할로겐, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, 페닐 또는 단환형 헤테로아릴 (이들 후자의 5개의 기는 할로겐, 메틸 및 할로메틸 (예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고, 또한 상기 단환형 헤테로아릴 기는 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유한다.

[0133] 더욱 더 바람직한 화합물은 하기인 것들을 포함한다:

[0134] L^1는 직접적인 결합 또는 CH_2를 나타내고;

[0135] L^2는 -C(=O)-를 나타내고;

[0136] L^3는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0137] R^1 및 R^2은 독립적으로 수소, 할로겐 또는 메틸을 나타내고;

[0138] R^3 및 R^4는 수소를 나타내고;

[0139] X는 -O- 또는 -NH- (바람직하게는 -O-)를 나타내고;

[0140] A는 단환형 또는 이환형 방향족기를 나타내되, 이는 1개 이상의 Q^1 기로 선택적으로 치환되고;

[0141] B는 단환형 방향족기를 나타내되, 이는 1개 이상의 Q^2 기로 선택적으로 치환되고;

[0142] Q^1는 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬을 나타내되, 이 알킬은 1개 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

[0143] Q^2는 할로겐, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, 페닐 또는 단환형 헤테로아릴 (이들 후자의 2개의 기는 할로겐, 메틸 및 할로메틸 (예를 들어 트리플루오로메틸)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고, 또한 상기 단환형 헤테로아릴 기는 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다.

[0144] 특히 본 발명의 바람직한 화합물은 이하에서 기재된 예들의 것을 포함한다:

[0145] 3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0146] (3R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0147] (3S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0148] 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0149] (3R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0150] (3S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0151] 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0152] (3R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0153] (3S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0154] 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0155] (3R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0156] (3S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0157] 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0158] (3R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0159] (3S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0160] 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0161] (3S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0162] (3R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0163] 3-(4-클로로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0164] 3-(4-클로로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0165] 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0166] (3S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0167] (3R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0168] 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-일)카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0169] 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0170] (3S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0171] (3R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0172] 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0173] (3S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0174] (3R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0175] 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0176] 3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0177] (3S)-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0178] (3R)-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0179] 2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0180] (3S)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0181] (3R)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0182] 3-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

[0183] 3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0184] 3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0185] 3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0186] (3S)-3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0187] (3R)-3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0188] 3-(3-플루오로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0189] 3-(2-플루오로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0190] 3-(4-브로모페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0191] 3-(3,4-디플루오로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0192] 2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-(4-메틸페녹시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0193] 3-(4-클로로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0194] 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-[5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0195] 2-(2-클로로-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0196] 3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메톡시-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0197] 2-(2-사이클로프로필-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0198] 6-플루오로-2-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}-1,3-벤조티아졸;

[0199] 2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0200] 2-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}퀴놀린;

[0201] 2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-[({7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0202] 2-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}퀴녹살린;

[0203] N-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}이소퀴놀린-3-아민;

[0204] N-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴놀린-2-아민;

[0205] 6-플루오로-N-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민;

[0206] (3S,4R)-4-플루오로-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0207] (3R,4S)-4-플루오로-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0208] 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0209] (3R,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0210] (3R,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0211] (3S,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0212] (3S,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0213] 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0214] (3S,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0215] (3R,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0216] (3R,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0217] (3S,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0218] 시스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0219] (3S,4R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0220] (3R,4S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0221] 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0222] 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0223] (3R,4S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0224] (3R,4R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0225] (3S,4R)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0226] (3S,4S)-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0227] 1-{[4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

[0228] 7-클로로-2-{[4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}퀴녹살린;

[0229] 3-{[4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

[0230] 3-{[(3R,4R)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

[0231] 3-{[(3R,4S)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

[0232] 3-{[(3S,4S)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

[0233] 3-{[(3S,4R)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린;

[0234] (3R,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0235] (3S,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0236] (3R,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0237] (3S,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0238] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0239] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0240] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0241] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0242] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0243] 시스-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0244] 시스-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-3-{[(5-메틸피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0245] 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0246] 트랜스-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0247] 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0248] (3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0249] (3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0250] 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0251] (3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0252] (3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0253] 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0254] 트랜스-6-플루오로-2-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메톡시)-1,3-벤조티아졸의 라세미 혼합물;

[0255] 트랜스-3-[(3,4-디플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0256] 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0257] 트랜스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0258] 트랜스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0259] 시스-2'-(3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐)-6'-메틸-2,3'-바이피리딘의 라세미 혼합물;

[0260] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0261] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-{6-메틸-3-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피리딘-2-카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0262] 트랜스-3-[(4-클로로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0263] (3R,4R)-3-[(4-클로로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0264] (3S,4S)-3-[(4-클로로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0265] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-카보닐]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0266] (3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0267] (3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0268] 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피라진-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0269] 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0270] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)이소퀴놀린-3-아민의 라세미 혼합물;

[0271] 시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

[0272] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0273] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피라진-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0274] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴나졸린-2-아민의 라세미 혼합물;

[0275] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0276] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0277] 시스-2-[5-(5-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0278] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0279] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(1H-피라졸-1-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0280] 트랜스-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0281] 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0282] (3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0283] (3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0284] 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0285] 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0286] 트랜스-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0287] 시스-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0288] 시스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0289] 시스-3-{3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐}-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물;

[0290] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(6-메틸피리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0291] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0292] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피라진-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0293] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0294] 트랜스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

[0295] 트랜스-5-클로로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0296] 트랜스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴나졸린-2-아민의 라세미 혼합물;

[0297] 트랜스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

[0298] 6-플루오로-N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민;

[0299] 6-플루오로-N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민;

[0300] 시스-5-클로로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0301] 시스-5-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

[0302] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

[0303] N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민;

[0304] N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민;

[0305] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴놀린-2-아민의 라세미 혼합물;

[0306] 시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

[0307] 6-플루오로-N-({(3R,4S)-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민;

[0308] 6-플루오로-N-({(3S,4R)-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민;

[0309] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0310] N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

[0311] N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

[0312] 시스-6-플루오로-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

[0313] 6-플루오로-N-({(3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민;

[0314] 6-플루오로-N-({(3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민;

[0315] 시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

[0316] N-({(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민;

[0317] N-({(3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민;

[0318] 시스-N-{[2-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-카보닐)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

[0319] 시스-3-(3-{[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물;

[0320] 3-[(3S,4R)-3-{[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴;

[0321] 3-[(3R,4S)-3-{[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴;

[0322] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물;

[0323] N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민;

[0324] N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민;

[0325] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0326] N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

[0327] N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

[0328] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0329] N-({(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

[0330] N-({(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

[0331] 시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

[0332] N-({(3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민;

[0333] N-({(3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민;

[0334] 시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0335] N-({(3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

[0336] N-({(3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

[0337] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0338] N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

[0339] N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

[0340] 시스-5-플루오로-6-메틸-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0341] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0342] 시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

[0343] 6-플루오로-N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민;

[0344] 6-플루오로-N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민;

[0345] 시스-6,7-디플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

[0346] 시스-4-플루오로-N-({4-메틸-2-[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)아닐린의 라세미 혼합물;

[0347] 시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0348] N-({(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

[0349] N-({(3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

[0350] 시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리도[2,3-b]피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0351] 시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

[0352] N-{[(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-6-플루오로퀴녹살린-2-아민;

[0353] N-{[(3R,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-6-플루오로퀴녹살린-2-아민;

[0354] 시스-N-{[4-메틸-2-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0355] N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

[0356] N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

[0357] 시스-N-({4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0358] N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

[0359] N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민;

[0360] 시스-5-메틸-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0361] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0362] 시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤즈옥사졸-2-아민의 라세미 혼합물;

[0363] 6-플루오로-N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민;

[0364] 6-플루오로-N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민;

[0365] 시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0366] N-{[(3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

[0367] N-{[(3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

[0368] 시스-6-플루오로-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물;

[0369] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤즈옥사졸-2-아민의 라세미 혼합물;

[0370] N-{[(3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민;

[0371] N-{[(3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민;

[0372] 시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0373] N-{[(3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

[0374] N-{[(3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

[0375] 시스-3-{4-메틸-3-[({[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일}아미노)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐}-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물;

[0376] 3-[(3S,4R)-4-메틸-3-[({[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일}아미노)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴;

[0377] 3-[(3R,4S)-4-메틸-3-[({[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일}아미노)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴;

[0378] 시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0379] N-{[(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

[0380] N-{[(3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

[0381] 시스-3-[4-메틸-3-({[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]아미노}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물;

[0382] 시스-3-(3-{[(6-플루오로퀴녹살린-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물;

[0383] 시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0384] N-{[(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

[0385] N-{[(3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

[0386] 시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0387] N-{[(3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

[0388] N-{[(3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-아민;

[0389] 시스-N-({4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0390] 시스-N-({2-[4-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0391] 시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-아민의 라세미 혼합물;

[0392] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0393] N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

[0394] N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

[0395] 시스-N-({2-[4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0396] 시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0397] 시스-N-({2-[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0398] 시스-N-({4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0399] N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

[0400] N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민;

[0401] 시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-사이클로프로필피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0402] 시스 5-사이클로프로필-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0403] 시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-사이클로프로필피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물; 및

[0404] 시스-5-사이클로프로필-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물.

[0405] 다른 화합물은 that 언급될 수 있는 하기를 포함한다:

[0406] 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[5-메틸-2-(1H-피라졸-1-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0407] 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0408] 6-({2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메톡시)피리딘-2-카보니트릴;

[0409] 3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0410] 2-[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조일]-3-{[4-(트리플루오로메틸)페녹시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0411] 2-[5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0412] 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0413] 2-[5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0414] 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄;

[0415] 시스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄의 라세미 혼합물;

[0416] 시스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄의 라세미 혼합물;

[0417] 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0418] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0419] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0420] 시스-6-플루오로-2-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메톡시)-1,3-벤조티아졸의 라세미 혼합물;

[0421] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0422] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0423] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리미딘-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0424] 시스-3-{[(5-플루오로피리미딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0425] 시스-3-{[(5-플루오로피리미딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0426] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0427] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-{이미다조[1,2-a]피리딘-8-카보닐}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0428] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피리딘-2-카보닐]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0429] 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-{6-메틸이미다조[1,2-a]피라진-8-카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물;

[0430] 시스-4-플루오로-N-{[-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.

1.1]헵탄-3-일]메틸}아닐린의 라세미 혼합물;

[0431] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)아닐린의 라세미 혼합물;

[0432] 시스-N-({4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물;

[0433] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0434] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0435] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물;

[0436] 시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-아민의 라세미 혼합물; 및

[0437] 시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-아민의 라세미 혼합물.

[0438] 특히 바람직한 화합물은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 OX1R 및/또는 OX1R/OX2R의 길항제인 것들이다.

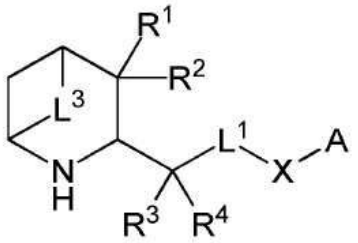
[0439] 본 명세서에 개시된 화합물 중 임의의 것의 명칭과 구조 사이 차이의 경우에, 제공된 구조가 우세해야 한다.

[0440] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 아래에 기재된 바와 같이, 당해 분야의 숙련가에 잘 알려진 기술에 따라 만들어질 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 절차를 사용함으로써, 당해 분야의 숙련가는 본 명세서에 청구된 본 발명의 범위 내에 해당하는 추가의 화합물을 쉽게 제조할 수 있다. 실시예에서 설명된 화합물은, 그러나, 본 발명으로서 간주되는 유일한 속을 형성하는 것으로서 해석되지 않아야 한다. 실시예는 본 발명의 화합물의 제조에 대하여 추가로 설명한다. 당해 분야의 숙련가는 하기 제조 절차의 조건 및 과정의 알려진 변동이 이들 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다는 것을 쉽게 이해할 것이다.

[0441] 본 발명의 화합물은 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 예컨대 본 명세서에서 이전에 기재된 것들의 형태로 단리될 수 있다.

[0442] 본 발명의 추가 양태에 따르면 식 I의 화합물의 제조 방법이 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다:

[0443] (i) L^2가 -C(=O)-를 나타내는 식 I의 화합물에 대해, 하기에서 식 II의 상응하는 화합물,

[0444] 

II

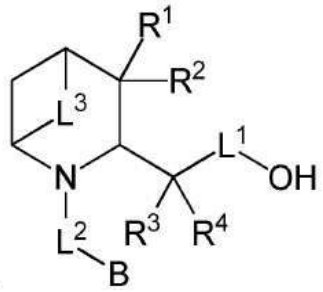
[0445] (식 중, L^1, L^3, R^1, R^2, R^3, R^4, X 및 A는 위에서 정의된 바와 같음)과, 식 III의 화합물과의 반응,

[0446] B–C(O)OH III

[0447] (식 중, B는 위에서 정의된 바와 같음), 적합한 커플링 시약 (예를 들어 1,1'-카보닐디이미다졸, *N,N'*-디사이클로헥실카보디이미드, 1-하이드록시-벤조트리아졸 (HOBt), 1-하이드록시-7-아자-벤조트리아졸 (HOAt), (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드헥사플루오로포스페이트 (HATU), 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥사이드 (T3P), 등)의 존재, *또는, 대안적으로 -C(O)OH 기*는 적합한 용매 예컨대 디옥산, 톨루엔, 에탄올, 디메틸포름아미드, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 물, 디메틸설폭사이드, 아세토니트릴, 디메틸아세트아미드, *N*-메틸피롤리디논, 테트라하이드로푸란, 디메톡시에

탄 (DME) 또는 이들의 혼합물 (바람직하게는 극성 비양성자성 용매가 이용되고, 그 예는 디옥산 또는 DME임)에서 당해 분야의 숙련가에게 표준 조건 하에서 (예를 들어 선택적으로 불활성 분위기에서), *(예를 들어 -C(O)Cl,* 옥살릴 클로라이드, 티오닐 클로라이드, 인 오염화물, 인 옥시클로라이드, 등에 의한 처리에 의해), 함께 적합한 염기 예컨대, Na_2CO_3, K_3PO_4, Cs_2CO_3, NaOH, KOH, K_2CO_3, CsF, Et_3N, $(i\text{-Pr})_2NEt$, *t*-BuONa 또는 *t*-BuOK (또는 이들의 혼합물)에 의한 처리에 의해 상응하는 아실 할라이드로 먼저 활성화될 수 있고;

[0448] (ii) X가 -O-를 나타내는 식 I의 화합물에 대해, 하기에서 식 IVA의 상응하는 화합물,

[0449] 

IVA

[0450] (식 중, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^4 및 B는 위에서 정의된 바와 같음)과, 식 V의 화합물과의 반응,

[0451] A–OH V

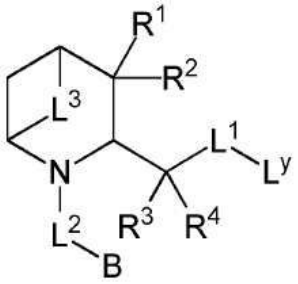
[0452] (식 중, A는 위에서 정의된 바와 같음), 적합한 커플링 시약 (예를 들어 디알킬아조디카복실레이트 (또는 미츠노부 반응에 대해 적절한 것으로서) 및 트리페닐포스핀에 대해 적절한 또 다른 유사한 제제)의 존재, 당해 분야의 숙련가에게 표준 조건 하에서 (예를 들어 선택적으로 불활성 분위기에서);

[0453] (iii) X가 -O-를 나타내는 식 I의 화합물에 대해, 하기에서 식 IVA의 상응하는 화합물, 위에서 정의된 바와 같음)과, 식 VI의 화합물과의 반응,

[0454] $A–L^x$ VI

[0455] (식 중, A는 위에서 정의된 바와 같고, 그리고 L^x는 적합한 이탈기, 예컨대 아이오도, 브로모, 클로로 또는 설포네이트 그룹 (예를 들어 $-OS(O)_2CF_3$, $-OS(O)_2CH_3$ 또는 $-OS(O)_2PhMe$)를 나타냄 (가장 바람직하게는 L^x는 플루오로 또는 클로로를 나타냄)), 적합한 염기 예컨대, Na_2CO_3, K_3PO_4, Cs_2CO_3, NaH, NaOH, KOH, K_2CO_3, CsF, Et_3N, $(i\text{-Pr})_2NEt$, *t*-BuONa 또는 *t*-BuOK (또는 이들의 혼합물)의 존재에서, 적합한 용매 예컨대 디옥산, 톨루엔, 에탄올, 디메틸포름아미드, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 물, 디메틸설폭사이드, 아세토니트릴, 디메틸아세트아미드, *N*-메틸피롤리디논, 테트라하이드로푸란, 디메톡시에탄 (DME) 또는 이들의 혼합물 (바람직하게는 극성 비양성자성 용매가 이용되고, 그 예는 디옥산 또는 DME임)에서;

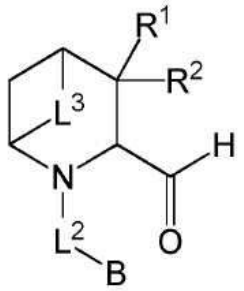
[0456] (iv) X가 -O-를 나타내는 식 I의 화합물에 대해, 하기에서 식 VII의 상응하는 화합물,

[0457] 

VII

[0458] (식 중, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^4 및 B는 위에서 정의된 바와 같고, 그리고 L^y는 예를 들어 $L^{x예}$ 대해 위에서 정의된 적합한 이탈기를 나타냄)과, 식 V의 화합물 위에서 정의된 바와 같음)과의 반응, 단계 (iii)에 대해 상기에서 정의된 바와 같은 조건 하에서;

[0459] (v) X가 -NH-를 나타내는 식 I의 화합물에 대해, 하기에서 식 VIII의 상응하는 화합물,



VIII

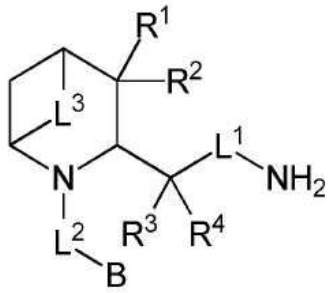
[0460]

[0461] (식 중, L^2, L^3, R^1, R^2, 및 B는 위에서 정의된 바와 같음)과, 식 IX의 화합물과의 반응,

[0462] $A–NH_2$ IX

[0463] (식 중, A는 위에서 정의된 바와 같음), 적절한 반응 조건 하에서, 예를 들어 "원-포트" 절차로, 적절한 환원제, 예컨대 화학선택적 환원제 예컨대 나트륨 시아노보로하이드라이드, 또는 바람직하게는, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 등의 존재에서. 대안적으로, 그와 같은 반응은 하기 예의 2 단계로 수행될 수 있다: 축합 단계 (예를 들어 탈수제 예컨대 트리메틸 오르토포르메이트 또는 $MgSO_4$ 또는 분자체 등의 존재에서) 이어서 환원 단계 (예를 들어 환원제 예컨대 상기에서 언급된 화학선택적 것 또는 $NaBH_4$, AlH_4, 등의 존재에서 반응에 의해); 또는

[0464] (vi) X가 -NH-를 나타내는 식 I의 화합물에 대해, 하기에서 식 IVB의 상응하는 화합물,



IVB

[0465]

[0466] (식 중, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^4 및 B는 위에서 정의된 바와 같음)과, 위에서 정의된 바와 같은 식 VI의 화합물과의 반응, 적합한 염기 예컨대, Na_2CO_3, K_3PO_4, Cs_2CO_3, NaH, NaOH, KOH, K_2CO_3, CsF, Et_3N, $(i\text{-Pr})_2NEt$, *t*-BuONa 또는 *t*-BuOK (또는 이들의 혼합물)의 존재에서, 적합한 용매 예컨대 디옥산, 톨루엔, 에탄올, 디메틸포름아미드, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 물, 디메틸설폭사이드, 아세토니트릴, 디메틸아세트아미드, *N*-메틸피롤리디논, 테트라하이드로푸란, 디메톡시에탄 (DME) 또는 이들의 혼합물 (바람직하게는 극성 비양성자성 용매가 이용되고, 그 예는 디옥산 또는 DME임)에서. 상기 반응은 예를 들어 부흐발트-하트비그 교차결합 반응을 위해, 예를 들어 적합한 촉매계, 예를 들어 금속 (또는 이의 염 또는 착물) 예컨대 $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$, 또는 $Pd(Ph_3P)_4$ (즉 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀), 및 리간드 예컨대 *t*-Bu_3P, $(C_6H_{11})_3P$, Ph_3P, $AsPh_3$, $P(o\text{-Tol})_3$, 2-디사이클로헥실포스피노-2'-(디메틸아미노)바이페닐, 1,2-비스(디페닐포스피노)-에탄, 2,2'-비스(디-*tert*-부틸-포스피노)-1,1'-바이페닐, 2,2'-비스(디페닐-포스피노)-1,1'-bi-나프틸, 1,1'-비스(디페닐-포스피노-페로센), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판, 크산트포스, 또는 이들의 혼합물의 존재에서, 당해 기술의 숙련가에게 알려진 적당한 조건 하에서, 수행될 수 있다.

[0467] 식 II, IVA, IVB, VII 및 VIII의 화합물은, 예를 들어 하기 특정 변환 중 하나 이상을 사용하여 본 명세서 (특히 제조 및 실시예)에서 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다:

[0468] (i) 적절한 환원 조건 (예를 들어 -C(O)OH (또는 이의 에스테르)를 사용하는 카복실산 (또는 에스테르)의 알데하이드 또는 알코올로의 환원은, DIBAL 및 $LiAlH_4$ 각각 (또는 유사한 화학선택적 환원제)을 사용하여 -C(O)H 또

는 $-CH_2-OH$ 기로 변환될 수 있고;

[0469] (ii) 적절한 환원 조건 예컨대 상기 (i)에서 언급될 것들을 사용하는 알데하이드 (-C(O)H) 기의 알코올 기 ($-CH_2OH$)로의 환원;

[0470] (iii) 예를 들어 적합한 산화제, 예를 들어 MnO_2 또는 mcpba 등의 존재에서, 예를 들어 알코올 기를 함유하는 모이어티 (예를 들어 $-CH_2OH$)의 알데하이드 (예를 들어 -C(O)H)로의 또는 -S- 모이어티의 -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$ 모이어티 (또는 역환원 반응)로의 산화;

[0471] (iv) 적절한 반응 조건 하에서, 예를 들어 "원-포트" 절차로, 적절한 환원제, 예컨대 화학선택적 환원제 예컨대 나트륨 시아노보로하이드라이드, 또는 바람직하게는, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 등의 존재에서, 알데하이드 및 아민의 환원성 아미노화. 대안적으로, 그와 같은 반응은 하기 예의 2개의 단계로 수행될 수 있다: 축합 단계 (예를 들어 탈수제 예컨대 트리메틸 오르토포르메이트 또는 $MgSO_4$ 또는 분자체, 등의 존재에서) 이어서 환원 단계 (예를 들어 환원제 예컨대 상기에서 언급된 화학선택적 것 또는 $NaBH_4$, AlH_4, 등의 존재에서의 반응에 의해), 예를 들어 아세톤 ($H_3C-C(O)-CH_3$)의 존재에서 축합에 의한 $-NH_2$의 -N(H)-이소프로필로의 변환 이어서 환원제 예컨대 나트륨 시아노보로하이드라이드 (즉 전체적인 환원성 아미노화)의 존재에서의 환원;

[0472] (v) 예를 들어 설포닐 클로라이드와 아민과의 반응에 의한 또는 아미드 커플링 반응에 의한 아미드 또는 설폰아미드의 형성, 즉 카복실산 (또는 이의 에스테르), 예를 들어 -C(O)OH (또는 이의 에스테르)로부터의 아미드의 형성은, $-C(O)NR_2$ 기로 변환될 수 있고, 상기 반응은 (예를 들어-COOH에 대해) 적합한 커플링 시약 (예를 들어 1,1'-카보닐디이미다졸, *N,N'*-디사이클로헥실카보디이미드, 등)의 존재에서 수행될 수 있거나, 또는 에스테르 (예를 들어 $-C(O)OCH_3$ 또는 $-C(O)OCH_2CH_3$)의 경우에, *예를 들어 트리메틸알루미늄의 존재에서 수행될 수 있거나, 또는, 대안적으로 -C(O)OH 기는 먼저 (예를 들어 -C(O)Cl,* 옥살릴 클로라이드, 티오닐 클로라이드, 인 오염화물, 인 옥시클로라이드, 등에 의한 처리에 의해) *상응하는 아실 할라이드로 활성화될 수 있고*, 그리고 모든 경우에, 관련된 화합물은 당해 분야의 숙련가에게 표준 조건 하에서 (예를 들어 선택적으로 적합한 용매의 존재에서, 적합한 염기 및/또는 불활성 분위기에서) 식 HNR_2의 화합물과 반응되고;

[0473] (vi), 예를 들어 탈수 반응 조건 하에서, 예를 들어 $POCl_3$ 등의 존재에서 일차 아미드의 니트릴 작용기로의 변환;

[0474] (vii) 친핵성 치환 (예를 들어 방향족 친핵성 치환) 반응으로서, 임의의 친핵체가 이탈기를 대체하는 경우, 예를 들어 아민은 $-S(O)CH_3$ 이탈기를 대체할 수 있는 반응;

[0475] (viii) 적절한 시약, 예컨대 붕소 플루오라이드-디메틸 설파이드 착물 또는 BBr_3의 존재에서의 (예를 들어 적합한 용매 예컨대 디클로로메탄의 존재에서의) 반응에 의한 메톡시 기의 하이드록시 기로의 변환;

[0476] (ix) 염기 및 용매 (예컨대 위에서 기재된 것들)의 존재에서 수행될 수 있는 알킬화, 아실화 또는 설포닐화 반응;

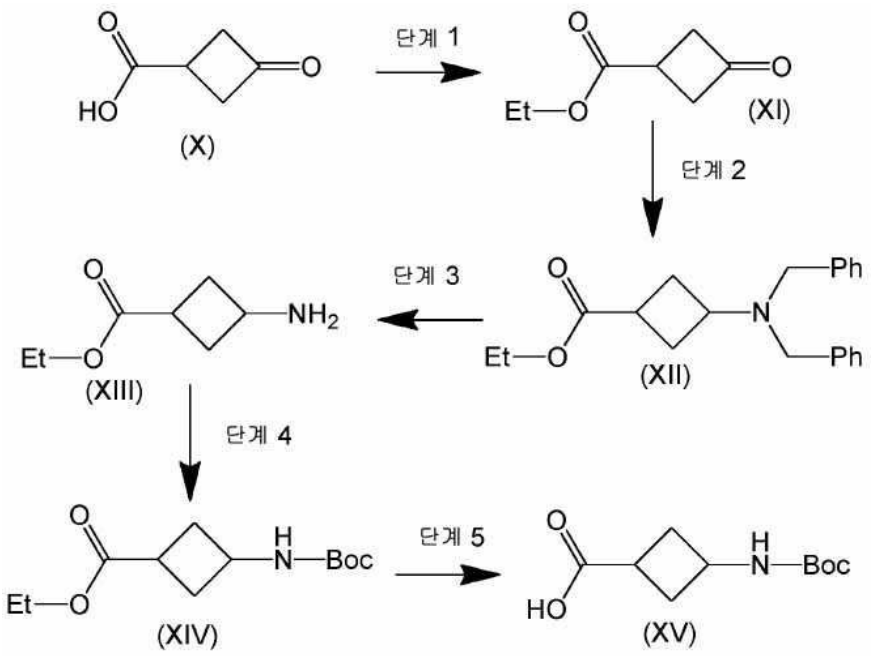
[0477] (x) 특정 탈보호 단계, 산의 존재에서의 반응에 의한 *N*-Boc 보호기, 또는 실릴 에테르로서 보호된 하이드록시기 (예를 들어 *tert*-부틸-디메틸실릴 보호기)의 탈보호는 플루오라이드 이온의 원천과의 반응에 의해, 예를 들어 시약 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF)을 이용하여 탈보호될 수 있고;

[0478] (xi) 수소 및 적합한 촉매 (예컨대 팔라듐-기반 촉매, 예를 들어 Pd/C)의 원천의 존재에서의 환원에 의한 불포화된 시스템 (예를 들어 탄소-탄소 이중 결합)의 수소첨가;

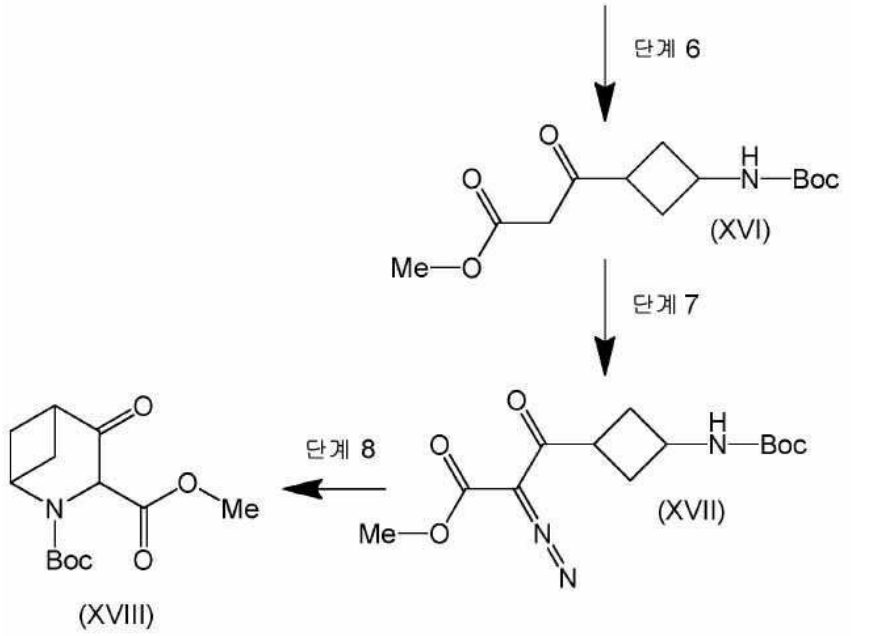
[0479] (xii) 선택적으로 함께 염기와 함께 적절한 시약, 예컨대 알코올을 적합한 이탈기로 변환시키는 것의 존재에서의 반응에 의한 하이드록시알칸의 알켄으로의 변환 (탈수 반응).

[0480] 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 코어를 함유하는 식 I의 화합물은 종래의 합성 방법 예를 들어, 비제한적으로, 2-tert-부틸 3-메틸 4-옥소-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 모이어티의 형성에 대해 아래의 반응식 1 에서 설명된 경도를 포함하는 것들을 사용하여 제조될 수 있다.

[0481] *반응식 1*



[0482]



[0483]

[0484] **단계 1**

[0485] 식 XI의 화합물은 표준 문헌 조건하에 식 X의 화합물 (Sigma-Aldrich로부터 상업적으로 입수가능)의 에스테르화서 예컨대 적합한 용매, 예컨대 톨루엔에서, 환류 하에서 트리에틸오르토아세테이트와의 반응에 의해 수득될 수 있다.

[0486] **단계 2**

[0487] 식 XII의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 THF에서, 환원제 예컨대 $Na(AcO)_3BH$의 존재에서 벤질아민에 의한 화합물 XI의 환원성 아미노화에 의해 수득될 수 있다.

[0488] **단계 3**

[0489] 식 XIII의 화합물은 수소화분해로, 예를 들어 적합한 용매에서 예컨대 메탄올 환류 하에서 암모늄 포르메이트 및 탄소상 팔라듐을 사용하여 벤질 기를 제거하여 화합물 XII로부터 수득될 수 있다.

[0490] 단계 4

[0491] 식 XIV의 화합물은 표준 문헌 조건 하에서 예컨대 적합한 염기, 예컨대 Na_2CO_3의 존재에서, 약 0 ℃의 온도에서 THF/물의 혼합물에서 디-tert-부틸 디카보네이트와의 반응에 의해 화합물 XIII의 N-보호에 의해 수득될 수 있다.

[0492] 단계 5

[0493] 식 XV의 화합물은 염기 예컨대 수산화리튬 또는 수산화나트륨의 존재에서 식 XIV의 화합물의 가수분해에 의해 수득될 수 있다.

[0494] 단계 6

[0495] 식 XVI의 화합물은 적합한 염기, 예컨대 DMAP의 존재에서 식 XV의 화합물과 아세틸 에스테르 유도체, 예컨대 멜드럼 산과의 반응에 의해 수득될 수 있다.

[0496] 단계 7

[0497] 식 XVII의 화합물은 0 ℃ 내지 실온의 온도의 온도에서 반응을 수행하여, 적합한 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재에서, 식 XVI의 화합물을 개시하여 디아조이동 반응을 통해 수득될 수 있다.

[0498] 단계 8

[0499] 식 XVIII의 화합물 (2-tert-부틸 3-메틸 4-옥소-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트)은 적합한 용매, 예컨대 톨루엔에서, 전형적으로 환류 온도에서 적합한 촉매, 예컨대 로듐 II 촉매를 사용하여 식 XVII의 화합물의 고리화에 의해 수득될 수 있다.

[0500] 본 발명의 최종 화합물 또는 관련된 중간체 중 치환체 R^1 내지 R^6, A 및 B (또는 그것에 대한 치환체, 예를 들어 Q^1 또는 Q^2에 의해 정의됨)는 당해 분야의 숙련가에게 알 알려진 방법에 의해 상기에 기재된 공정 후 또는 동안 1회 이상 변형될 수 있다. 그와 같은 방법의 예는 치환, 환원, 산화, 알킬화, 아실화, 가수분해, 에스테르화, 에테르화, 할로겐화 또는 질화를 포함한다. 그와 같은 반응은 본 발명의 대칭 또는 비대칭 최종 화합물 또는 중간체를 형성할 수 있다. 전구체 기는 반응 순서 동안 임의의 시간에서, 상이한 그와 같은 기, 또는 식 I에서 정의된 기로 변할 수 있다. 예를 들어, $-CO_2H$가 존재하는 사례에서, 숙련가는, 합성 동안의 임의의 단계 (예를 들어 최종 단계)에서, 관련된 에스테르기가 가수분해되어 카복실산 작용기를 형성할 수 있음을 인정할 것이다.

[0501] 본 발명의 화합물은 종래의 기술 (예를 들어 재결정화)를 사용하여 그것의 반응 혼합물로부터 단리될 수 있다.

[0502] 상기 및 하기에서 기재된 공정에서, 중간 화합물의 작용기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음이 당해 분야의 숙련가에 의해 인정될 것이다.

[0503] 작용기의 보호 및 탈보호는 상기-언급된 반응식의 반응 전 또는 후 발생할 것이다.

[0504] 보호기는 당해 분야의 숙련가에 잘 알려진 기술에 따라 그리고 아래에 기재된 바와 같이 제거될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 보호된 화합물/중간체는 표준 탈보호 기술을 사용하여 비보호된 화합물로 화학적으로 변환될 수 있다.

[0505] 관여된 화학의 유형은 보호기의 필요성, 및 유형, 뿐만 아니라 합성을 달성하기 위한 순서를 지시할 것이다.

[0506] 보호기의 사용은 "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)에 충분히 기재되어 있다.

[0507] **의료 및 약제학적 용도**

[0508] 본 발명의 화합물은 의약품으로서 지정된다. 본 발명의 추가 양태에 따르면 약제로서 사용되는 본 발명의 화합물이 제공된다.

[0509] 의심할 여지를 없애기 위해, 본 발명의 화합물이 약리적 활성을 이와 같이 보유할 수 있어도, 본 발명의 화합물의 특정 약제학적으로-허용가능한 (예를 들어 "보호된") 유도체는 그와 같은 활성을 보유하지 않는 것으로 제조될 수 있거나 실존할 수 있지만, 비경구로 또는 경구로 투여될 수 있고 그 후에 신체에서 대사작용되어 본 발명의 화합물을 형성할 수 있다. (일부 약리적 활성을 보유할 수 있는, 단, 그와 같은 활성은 이들이 대사작용되는

것에 "활성" 화합물의 것보다 현저히 더 낮은) 그와 같은 화합물은 따라서 본 발명의 화합물의 "전구약물"로서 기재될 수 있다.

[0510] 경구 또는 비경구 투여 이후, 예정된 시간 (예를 들어 약 1 시간) 내에, 실험적으로-검출가능한 양으로, 본 발명의 화합물을 형성하는 화합물을 포함하는, "본 발명의 화합물의 전구약물"은 상기에서 정의된 바와 같다. 본 발명의 화합물의 모든 전구약물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0511] 게다가, 본 발명의 특정 화합물은 무 또는 최소 약리적 활성을 이와 같이 보유할 수 있지만, 비경구로 또는 경구로 투여될 수 있고, 그 후에 신체에서 대사작용되어 약리적 활성을 그와 같이 보유하는 본 발명의 화합물을 형성할 수 있다. (일부 약리적 활성을 보유할 수 있지만, 활성은 이들이 대사작용되는 것에 본 발명의 "활성" 화합물의 것보다 현저히 더 낮은 화합물을 또한 포함하는) 그와 같은 화합물은 또한 "전구약물"로서 기재될 수 있다.

[0512] 따라서, 본 발명의 화합물은 이들이 약리적 활성을 보유하기 때문에 유용하고/하거나, 경구 또는 비경구 투여 이후 신체에서 대사작용되어 약리적 활성을 보유하는 화합물을 형성한다.

[0513] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 아래에 기재된 테스트에서 및/또는 숙련가에게 알려진 테스트에서 보여질 수 있기 때문에, OX1R 및/또는 OX1R/OX2R의 길항제일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 오렉신-1 및/또는 오렉신-1 및 오렉신-2 수용체 둘 모두의 길항작용이 요구되고/되거나 필요한 개체에서 그들 장애의 치료에 유용할 수 있다. 상기 길항제 화합물은 "활성"인 것으로서 본 명세서에 기재될 수 있다. 화합물은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 섬광 근접 검정 (SPA) 결합 검정을 사용하여 시험된 경우, 이들이 적어도 6의 pKi를 나타내면 OX1R 및/또는 OX1R/OX2R의 길항제로서 효과적인 것으로 전형적으로 간주된다. 유사하게, 본 화합물은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 세포내 칼슘 측정 방법을 사용하여 시험된 경우, 이들이 적어도 6의 fpKi를 나타내면 OX1R 및/또는 OX1R/OX2R의 길항제로서 효과적인 것으로서 간주될 수 있다.

[0514] 용어 "길항작용"은 특정 수용체에 결합에 의한 생물학적 반응의 임의의 측정가능한 차단 또는 약화를 지칭할 수 있다. 생물학적 반응의 차단 또는 약화는, 당해 분야의 숙련가에 명백할 바와 같이, 본 명세서에 기재된 결합 검정 (특히 세포내 칼슘 측정 검정)에 의해 측정될 수 있다. 측정가능한 변화는 객관적일 (예를 들어 일부 테스트 또는 마커에 의해, 예를 들어 *시험관내 또는 생체내* 검정 또는 테스트, 예컨대 이하에서 기재된 것, 또는 달리 당해 분야의 숙련가에게 알려진 또 다른 적합한 검정 또는 테스트에서 측정가능할) 수 있거나 주관적일 수 있다 (예를 들어 상기 대상체가 조짐을 제공하거나 효과를 느낀다).

[0515] 본 발명의 화합물은 또한 오렉신-1 수용체의 선택적 길항작용이 요구되고/되거나 필요한 개체에서 장애의 치료에 유용할 수 있다. 화합물은 OX1R에 의한 길항적 효과가 제2 수용체 (예를 들어 OX2R)에 의한 것보다 적어도 50 배 (예를 들어 적어도 100 배) 더 큰 경우 OX1R에 대하여 선택적 (예를 들어 OX2R보다 OX1R에 대하여 우선적으로 선택적)인 것으로 간주될 수 있다. 선택성은 고려 중 수용체에 대하여 본 명세서에 기재된 결합 검정 (특히 세포내 칼슘 측정 검정)을 사용하여 유사하게 결정될 수 있다. 고도의 선택성을 보여주는 화합물은 이의 용도가 제2 수용체의 길항작용과 연관되는 생물학적 효과를 덜 일으킬 것 같기 때문에 임상에서 추가의 이점을 보유할 수 있다. OX2R보다 OX1R에 대하여 선택적인 화합물의 경우에서, 그와 같은 화합물은 유익하게는 대상체에서 진정상태를 덜 유도할 것 같고, 이는 OX2R 길항작용과 연관된 효과이다.

[0516] 본 발명의 화합물은, 따라서 오렉신-1 및/또는 오렉신-2 수용체가 역할을 하는 것으로 알려져 있고 수용체들의 전체적인 상승된 활성을 특징으로 하거나 그것과 연관된 장애의 치료 또는 예방에 유용한 것으로 기재된다. 본 발명의 화합물은, 오렉신-1 수용체의 선택적 길항작용은 요구되고/거나 필요한 장애의 치료 또는 예방에 유용한 것으로 특히 기재된다. 그와 같은 병태 /장애는 약물 의존, 중독, 불안 장애, 공황 장애, 폭식, 강박성 장애, 충동 조절 장애, 인지 손상 및 알츠하이머병을 포함한다.

[0517] 본 발명의 화합물은 약물 의존 및 중독의 치료 또는 예방에 특히 효과적인 것으로 기대된다. 언급될 수 있는 특정 예는 폭식, 폭음, 알코올 중독, 니코틴 중독, 도박 중독, 및 코카인 중독을 포함한다.

[0518] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 불안 장애는 일반화된 불안 장애, 특정 공포증, 공황 장애, 광장공포증, 사회적 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리 불안 장애, 상황적 불안, 강박 장애, 및 선택적 무언증을 포함한다.

[0519] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 강박성 장애는 강박 장애, 및 OCD 스펙트럼에 대한 장애, 예컨대 강박 신체 이형 장애, 망상 장애, 섭식 장애 (신경성 식욕부진, 신경성 거식증 및 폭식 장애 포함) 건강염려증, 일반적으로 충동 조절 장애, 후각 관계 증후군, 성도착, 병리적 도박, 이식증, 비-성도착 성적 중

독, 투렛 증후군, 신체-집중적인 반복적인 행동 (예컨대 발모벽), 아스퍼거 증후군 (자폐 스펙트럼), 사회적 공포증 및 저장 강박을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한, 운동 장애와 연관된 강박성 및/또는 충동적인 행동 예컨대 파킨슨병 및 알츠하이머병을 치료 또느느 예방하는데 유용할 수 있다.

[0520] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 충동 조절 장애는 성적 충동 (예를 들어 성 중독), 인터넷 중독, 강박성 쇼핑, 방화벽, 간헐적 폭발성 장애, 병적도벽 (예를 들어 강박성 들치기) 및 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD)을 포함한다.

[0521] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 인지 손상은 전체적인 지능의 결핍, 인지 능력의 결핍 (예컨대 학습 장애, 난독증, 계산곤란증, 및 기타 동종의 것), 또는 심경심리적 결핍 (예컨대 주목, 작업 기억 또는 실행 기능에서)을 포함한다.

[0522] 언급될 수 있는 특정 환자 그룹은 존재하는 요법, 예컨대 Vyvanse의 사용을 금지하는 동반이환 기분 및/또는 불안 장애, 또는 약물 남용 장애를 가지고 있는 그룹들을 포함한다.

[0523] 본 발명의 화합물은 상기-언급된 병태의 치료적 및/또는 예방적 치료 모두에서 지정된다.

[0524] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 질환 또는 병태 (예를 들어 약물 의존 또는 중독)을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되고, 오렉신-1 및/또는 오렉신-2 수용체의 길항작용 (예를 들어 오렉신-1 수용체의 선택적 길항작용)은 요구되고/거나 필요하고, 상기 방법은 위에서 정의된 본 발명의 화합물의 치료 유효량을 그와 같은 병태를 앓고 있거나 그것에 민감함 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0525] "환자"는 포유동물 (인간 포함) 환자를 포함한다. 그러므로, 상기에 논의된 치료 방법은 인간 또는 동물 신체의 치료를 포함할 수 있다.

[0526] 용어 "유효량"은 치료된 환자에 대해 치료 효과를 부여하는 화합물의 양을 지칭한다. 효과는 객관적일 수 있거나 (예를 들어 일부 테스트 또는 마커에 의해 측정가능함), 또는 주관적일 수 있다 (예를 들어 상기 대상체는 효과를 나타내거나 효과를 느낀다).

[0527] 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 투약 형태로 경구로, 정맥내로, 피하로, 협측으로, 직장으로, 진피로, 비강으로, 기관으로, 기관지로, 설하로, 임의의 다른 비경구 경로에 의해 또는 흡입을 통해 투여될 수 있다.

[0528] 본 발명의 화합물은 투여된 단독 투여될 수 있지만, 바람직하게는 경구 투여용 정제, 캡슐 또는 엘릭시르, 직장 투여용 좌약, 비경구 또는 근육내 투여용 멸균 용액 또는 현탁액, 및 기타 동종의 것을 포함하는 알려진 약제학적 제형에 의해 투여된다. 약제학적 제형의 유형은 의도된 투여 경로 및 표준 약제학적 실시에 따라 선택될 수 있다. 그와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체는 활성 화합물에 대해 화학적으로 불활성일 수 있고, 사용 조건 하에서 해로운 부작용 또는 독성을 갖지 않을 수 있다.

[0529] 그와 같은 제형은 표준 및/또는 허용된 약제학적 실시에 따라 제조될 수 있다. 달리, 적합한 제형의 제조는 일상적인 기술을 사용하는 숙련가에 및/또는 표준 및/또는 허용된 약제학적 실시에 따라 비-발명적으로 달성될 수 있다.

[0530] 본 발명의 추가 양태에 따르면 따라서 약제학적으로 허용가능한 아쥬반트, 희석제 및/또는 담체와 혼합하여 위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 제형이 제공된다.

[0531] 예를 들어 본 발명의 화합물 (즉 활성 성분)의 효력 및 물리적 특성에 따라, 언급될 수 있는 약제학적 제형은, 활성 성분이 중량으로 적어도 1% (또는 적어도 10%, 적어도 30% 또는 적어도 50%)으로 존재한다. 즉, 활성 성분 대 약제학적 조성물 다른 성분 (즉 아쥬반트, 희석제 및 담체의 첨가)의 비는 중량으로 적어도 1:99 (또는 적어도 10:90, 적어도 30:70 또는 적어도 50:50)인 것들을 포함한다.

[0532] 제형 중 본 발명의 화합물의 양은 병태의 중증도, 및 치료될 환자, 뿐만 아니라 이용되지만 결정된 숙련가에 의해 비-발명적으로 결정될 수 있는 화합물(들)에 좌우될 것이다.

[0533] 본 발명은 추가로, 약제학적 제형, 위에서 정의된 바와 같은 약제학적 제형의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은 위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 약제학적으로-허용가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 조합하는 것을 포함한다.

[0534] 본 발명의 화합물은 또한, 오렉신-1 및/또는 오렉신-2 수용체의 길항체 (예를 들어 오렉신-1 수용체의 선택적

길항작용)이고/거나 약물 의존, 중독, 불안 장애, 공황 장애, 폭식, 강박성 장애, 충동 조절 장애, 인지 손상 또는 알츠하이머병의 치료 또는 예방에서 유용한 다른 치료제와 조합될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 다른 요법과 조합될 수 있다.

[0535] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 하기를 포함하는 조합 생성물이 제공된다:

[0536] (A) 위에서 정의된 본 발명의 화합물; 및

[0537] (B) 또 오렉신-1 및/또는 오렉신-2 수용체의 길항작용이 요구되고/거나 필요한 질환 또는 장애의 치료에 유용한 다른 치료제,

[0538] 각각의 성분 (A) 및 (B)은 약제학적으로-허용가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 혼합하여 제형화된다.

[0539] 그와 같은 조합 생성물은 다른 치료제와 공조한 본 발명의 화합물의 투여를 제공하고, 따라서 별도의 제형으로 제시될 수 있되, 제형들 중 적어도 하나는 본 발명의 화합물을 포함하고, 및 적어도 하나는 다른 치료제를 포함하거나, 또는 조합된 제제로서 제시될 수 있다 (즉 제형화될 수 있다) (즉 본 발명의 화합물을 포함하는 단일 제형 및 다른 치료제으로 제시됨).

[0540] 따라서, 추가로 제공된다:

[0541] (1) 위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 제형), 또 오렉신-1 및/또는 오렉신-2 수용체의 길항작용이 요구되고/거나 필요한 질환 또는 장애의 치료에 유용한 다른 치료제, 및 약제학적으로-허용가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체; 및

[0542] (2) 구성요소를 포함하는 부품의 키트:

[0543] (a) 약제학적으로-허용가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 혼합한, 위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 제형; 및

[0544] (b) 약제학적으로-허용가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 혼합한 오렉신-1 및/또는 오렉신-2 수용체의 길항작용이 요구되고/거나 필요한 질환 또는 장애의 치료에 유용한 또 다른 치료제를 포함하는 약제학적 제형,

[0545] 성분 (a) 및 (b) 각각은 다른 것과 공조하여 투여에 적한한 형태로 제공된다.

[0546] 본 발명은 추가로, 위에서 정의된 바와 같은 조합 생성물의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은 위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을, 오렉신-1 및/또는 오렉신-2 수용체의 길항작용이 요구되고/거나 필요한 질환 또는 장애의 치료에 유용한 다른 치료제, 및 적어도 하나의 약제학적으로-허용가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 조합시키는 것을 포함한다.

[0547] "회합시킴"은 2개의 성분이 서로 공조하여 투여에 적합해지는 것을 의미한다.

[0548] 따라서, 위에서 정의된 바와 같은 부분의 키트의 제조 방법에 관련하여, 2 성분을 서로 "회합시킴"은 부분의 키트의 2개 성분이 하기될 수 있음을 포함한다:

[0549] (i) 별도 제형으로서 (즉 서로 독립적으로) 제공될 수 있음, 이는 후속으로 조합 요법에서 서로 공조하여 사용을 위해 통합됨; 또는

[0550] (ii) 조합 요법에서 서로 공조하여 사용을 위해 "조합 팩"의 별도 성분으로서 함께 포장 및 제시됨.

[0551] 치료받아야 되는, 장애, 및 환자, 뿐만 아니라 투여 경로에 의존하여, 본 발명의 화합물은 그것이 필요한 환자에게 다양한 치료적으로 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 그러나, 본 발명의 맥락에서, 포유동물, 특히 인간에게 투여된 용량은 합리적인 기간 동안 포유동물에서 치료적 반응을 발효시키는데 충분해야 한다. 당해 분야의 숙련가는 정확한 용량 및 조성물 그리고 가장 적절한 전달 레지멘의 선택이 또한 *특히* 제형의 약리적 특성, 치료되고 있는 병태의 본성 및 중증도, 그리고 이식자의 신체 조건 및 정신적 예민함, 뿐만 아니라 특정 화합물의 효력, 치료받아야 되는 환자의 연령, 컨디션, 체중, 성별 및 반응, 그리고 질환의 단계/중증도에 의해 영향받을 것임을 인식할 것이다.

[0552] 투여는 (예를 들어 볼러스 주사로) 연속적 또는 간헐적일 수 있다. 투약량은 또한 투여의 타이밍 및 빈도에 의해 결정될 수 있다. 경구 또는 비경구 투여의 경우에서 투약량은 본 발명의 화합물의 약 0.01 mg 내지 약 2000 mg/일만큼 다양할 수 있다.

[0553] 임의의 경우에, 의료 종사자, 또는 다른 숙련된 사람은, 개별 환자에 대하여 가장 적합할, 일상적으로 실제 투

약량을 결정할 수 있을 것이다. 상기-언급된 투약량은 평균 사례의 예시적이고; 물론, 더 높은 또는 더 낮은 투약 범위가 장점인 개별 사례가 있을 수 있고, 그와 같은 것은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0554] 본 발명의 화합물은 또한, 상기-언급된 징후에서 또는 달리 사용하기 위해서든간에, 선행기술에서 알려진 화합물보다, 이들이 더욱 유효할 수 있다는, 덜 독성일 수 있다는, 더 오래 작용하고 있다는, 더 강하다는, 더 적은 부작용을 생산한다는, 더욱 쉽게 흡수될 수 있다는 이점을 가질 수 있고/있거나, 더 나은 약동학적 프로파일(예를 들어 더 높은 경구 생체이용률 및/또는 더 낮은 청소능)을 가질 수 있고/있거나, 다른 유용한 약리학적, 물리적, 또는 화학적 특성을 가질 수 있다.

[0555] 작용 부위에서 미결합된 또는 유리 약물 농도가 정상 상태에서 생체내 약리적 활성을 책임지고, 활성 수송의 부재 하에서, 유리 약물 농도가 임의의 생체막에서 동일한 것임은 또한 통상적으로 허용된다 (유리 약물 가설).

[0556] 중추신경계 (CNS)에서 의도된 작용을 가진 약물에 대하여, 뇌에서 약물의 미결합된 분획의 추정은 신규한 중추신경계 약물 후보의 약동학 및 약력학의 평가 및 해석에 필수적으로 되었다.

[0557] 상기 이유 때문에, 생체내 실험에서 측정된 총 뇌 농도 (C 뇌)는 시험관내 실험에 의해 결정된 미결합된 약물의 분획에 대하여 보정되어 뇌 미결합된 농도 (C_u, 뇌)의 추정치를 수득한다. 오렉신 길항제로서 그것의 활성 이외에, 본 발명의 화합물은 실시예에서 보여진 바와 같이, 유리한 약동학적 특성 예컨대 뇌에서 적절한 유리 분획을 추가로 제공한다.

[0558] **생물학적 테스트 방법**

[0559] <u>섬광 근접 검정 (SPA) 결합 검정</u>

[0560] 인간 오렉신 1형 수용체 (CHO-hOX_1)로 안정적으로 형질감염된 CHO 세포 또는 인간 오렉신 2형 수용체 (HEK-hOX_2)로 일시적으로 형질감염된 HEK-293 세포는 5 mM 나트륨 부티레이트로 16 시간 유도후 수집되었다. 세포 펠릿은 재-현탁되었고, 15 mM Tris/HCl pH=7.5, 1 mM EGTA, 0.3 mM EDTA, 2 mM $MgCl_2$, 프로테아제 억제제에서 균질화되었고 40,000 g (20 분, 4° C)에서 원심분리되었다. 상기에서와 같이 재-현탁, 균질화 및 원심분리 후, 최종 펠릿은 75 mM Tris/HCl pH=7.5, 1 mM EGTA, 0.3 mM EDTA, 12.5 mM $MgCl_2$, 250 mM 수크로스, 프로테아제 억제제에 재-현탁되었고, 분취액으로 분할되었고 -80 ℃에서 냉동되었다.

[0561] 본 발명의 화합물은 100-배 농도로 (검정에서1% DMSO 최종) 순수한 DMSO에서 연속으로 희석되었고 2 μl/웰은 96-웰 아이소플레이트 (Perkin Elmer)에 플레이팅되었다.

[0562] CHO-hOX_1 세포막 (6 $\mu g\ ml^{-1}$) 또는 HEK-hOX_2 막 (8 $\mu g\ ml^{-1}$)은 2.5-3시간 동안 실온에서 진탕함으로써 25 mM HEPES pH=7.4, 1 mM $CaCl_2$, 5 mM $MgCl_2$, 0.01% (w/v) BSA, 0.02% (w/v) Pluronic F-127을 함유하는 완충액에서 1.0 mg ml^{-1}의 밀맥아 응집소-코팅된 이트륨 실리케이트 (YSi-WGA) SPA 비드 (Perkin Elmer)로 사전-커플링되었다.

[0563] 결합은 200 μl의 최종 용적에서 수행되었다. 100 μl의 hOX_1 또는 hOX_2 비드-막 현탁액은, 테스트되어야 하는 2 μl/웰의 화합물을 함유하는 96-웰 아이소플레이트에, 100 μl의 [^{3}H]SB-674042 또는 [^{3}H]EMPA 용액 (검정에서 방사성리간드 농도 2 nM 최종)으로 첨가되었다. 비특정 결합은 1 μM 알모렉산트의 존재 하에서 측정되었다. 검정 플레이트는 그 다음 Microbeta 섬광 계수기 (PerkinElmer)에서 카운팅되기 전 3시간 동안 실온에서 인큐베이션되었다.

[0564] 데이터는 XLfit 소프트웨어를 사용하여 비-선형 회귀 분석으로 분석되었다. pKi는 Cheng-Prusoff 보정을 사용하여 IC_{50}으로부터 계산되었다: $pKi = IC_{50}/(1+([L]/K_D))$ (식중 [L]은 변위 검정에서 방사성리간드 농도이고, K_D는 증가하는 방사성리간드 농도를 사용하는 경쟁 결합 실험과 유사하게 수행된 이전의 포화 결합 실험으로부터 계산된 경우 방사성리간드의 해리 상수이다).

[0565] <u>세포내 칼슘 측정</u>

[0566] 세포내 칼슘 증가는 FLIPR-384 (Molecular Devices)를 사용함으로써 측정되었다. CHO-hOX_1 및 CHO-hOX_2 세포는 10% 열-불활성화된 우태혈청으로 보충된 F12K 배지에서 8,000 세포/웰의 밀도로 블랙 벽이 있는 투명-바닥 384-웰 플레이트에 씨딩되었고 밤새 배양되었다. 세포는 그 다음 2.5 mM 프로베네시드를 함유하는 검정 완충액 (20

mM HEPES, 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 5.5 mM D-(+)-글루코스, 1 mM $MgCl_2$ 및 2 mM $CaCl_2$, pH 7.4)로 세정되었고 2.5 mM 프로베네시드, 0.01% (w/v) Pluronic F-127 및 1 μM의 칼슘 염료 Fluo-4 AM을 함유하는 검정 완충액에서 60분 동안 37 ℃에서 인큐베이션되었다. 2.5 mM 프로베네시드를 함유하는 검정 완충액으로 추가 세정 단계 후 플레이트는 FLIPR에 배치되어 세포 형광 ($ë_{ex}$=488 nm, $ë_{em}$=510-570 nm)을 모니터링하였다.

[0567] 본 발명의 화합물은 200-배 농도 (검정에서0.5% DMSO 최종)으로 순수한 DMSO에서 연속으로 희석되었고, 384-웰 플레이트에 플레이팅되었고 그 다음0.05% Pluronic F-127을 함유하는 검정 완충액으로 희석되어 4배 최종 검정 농도 (4X, 2% DMSO)를 달성하였다.

[0568] 이중 판독 FLIPR 프로토콜은 길항제 특성규명을 허용하면서 적용되었다. 첫째로, 화합물 용액은 첨가되었고 효능제 표준 오렉신-A에 관한 세포내 칼슘 수준을 증가시키기 위한 능력은 모니터링되었다. 15 분 화합물 인큐베이션 후, EC_{80} 농도 (최대 반응의 80%를 생산하는 농도)에서 오렉신-A를 함유하는 제2 첨가는 뒤따른다. 효능제 유발된 신호의 억제는 화합물의 길항제 활성을 나타내고 화합물 IC_{50} (효능제 효과의 50% 억제율에 필요한 길항제의 농도)를 계산한다.

[0569] 오렉신-A의 CRC (농도-반응 곡선)은 함수 pKi 계산에 사용되어야 하는 EC_{50} (최대 반응의 50%를 생산하는데 필요한 효능제의 농도) 값을 추정하기 위해 그리고 EC_{80} (EC_{50}x4)를 계산하기 위해 각각의 실험에서 테스트되었다.

[0570] 오렉신-A CRCs는 EC_{50}을 추정하기 위해 GraphPad Prism5 소프트웨어를 사용함으로써 분석되었고 반면에 길항제 억제성 곡선은 XLfit 소프트웨어를 사용함으로써 분석되었다. 곡선 적합 및 EC_{50}/IC_{50} 추정은 4-파라미터 기호논리 모델을 사용하여 수행되었다. 길항제 활성의 경우에서, 함수 pKi ($-\log_{10}Ki$)의 추정은 Cheng-Prusoff 보정을 사용하여 IC_{50}으로부터 계산될 수 있다: 함수 ki= -log (IC_{50} /1+([A]/EC_{50})) (식중 [A]는 억제 검정에서 오렉신-A 농도 (EC_{80})이다).

[0571] **실시예**

[0572] 본 발명은 하기 비-제한적인 예에 의해 추가로 설명된다.

[0573] 후술하는 절차에서, 각각의 개시 물질 후, 숫자에 의한 제조 또는 실시예 언급은 전형적으로 제공된다. 이것은 숙련된 화학자에게 단지 지원을 위하여 제공된다. 개시 물질은 언급된 배치로부터 반드시 제조되지 않았을 수 있다.

[0574] 당해 분야의 숙련가에 의해 인정되는 바와 같이, "유사한 또는 비슷한 또는 같은" 절차의 사용이 언급되는 경우, 그와 같은 절차는 사소한 변동, 예를 들어 반응 온도, 시약/용매 양, 반응 시간, 워크업 조건 또는 크로마토그래피 정제 조건을 포함할 수 있다.

[0575] 모든 온도는 ℃를 지칭한다.

[0576] 양성자 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 400 또는 500 MHz에서 Varian 기기로, 또는 400 MHz에서 Bruker 기기로 어느 한쪽 전형적으로 기록될 수 있다. 화학적 이동은 백만부 (ppm, δ 단위)로 표현된다. 화학적 이동은, 내부 표준으로서 사용된, Me_4Si로부터 ppm 다운필드 (δ)로 보고되고, 단일항 (s), 넓은 단일항 (br.s.), 이중항 (d), 이중항의 이중항 (dd), 이중항의 이중항의 이중항 (ddd), 삼중항의 이중항 (dt), 삼중항 (t), 이중항의 삼중항 (td), 사중항 (q), 또는 다중항 (m)으로서 전형적으로 배정된다.

[0577] LCMS는 하기 조건 하에서 기록될 수 있다:

[0578] DAD 크로마토그래피 미량, 질량 크로마토그램 및 질량 스펙트럼은 양성 및/또는 음성 ES 이온화 방식으로 작동된 Micromass ZQ™ 또는 Waters SQD 단일 사중극자 질량 분광분석기와 커플링된 UPLC/PDA/MS AcquityTM 시스템 상에서 취득될 수 있다. 사용된 QC 방법은 2개, 낮은 pH 조건 하에서 작동된 1개 및 높은 pH 조건 하에서 작동된 또 다른 1개이었다. 낮은 pH 조건 하에서 작동된 방법의 세부사항은 하기이었고: 칼럼, Acquity BEH C_{18}, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm 또는 Acquity CSH C_{18}, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm, 온도 칼럼은 40 ℃이었고; 이동상 용매 A는 milliQ 물 + 0.1% HCOOH이었고, 이동상 용매 B는 MeCN + 0.1% HCOOH이었다. 유량은 1 ml/분이었다. 구배 표는 t= 0 분 97% A - 3% B, t= 1.5 분 0.1% A - 99.9% B, t= 1.9 분 0.1% A - 99.9% B 및 t= 2 분 97% A - 3%

B이었다. UV 검출 범위는 210 - 350 nm이었고 ES^+/ES^- 범위는 100 - 1000 amu이었다. 높은 pH 조건 하에서 작동된 방법의 세부사항은 하기 외에는 낮은 pH 방법에 대하여 상기에 열거된 것들과 동일한 것이었고: 칼럼 Acquity BEH C_{18}, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm; 이동상 용매 A는 암모니아로 pH= 10으로 조정된 NH_4HCO_3의10 mM 수용액이었고, 이동상 용매 B는 MeCN이었다.

[0579] 절반분취 질량 기반 자동정제 (MDAP)는 낮은 또는 높은 pH 크로마토그래피 조건 하에서 작동된 Waters Fractionlynx™ 시스템을 사용하여 수행되었다. 사용된 고정상은 XTerra C18, XBridge C18, Sunfire C18, XSelect C18, Gemini AXIA C18이었다. 칼럼의 길이는 5, 10 또는 15 cm이었고, 반면 내부 직경은 19, 21 또는 30 mm이었다. 고정상의 입자 크기는 5 또는 10 μm이었다. 정제는 낮은 pH 또는 높은 pH 크로마토그래피 조건 하에서 수행되었다. 이동상 용매 조성물은 QC 분석에 사용된 동일한 것이었다. 사용된 조합 정지/이동 상은 하기이었다: XTerra, XBridge, Sunfire, XSelect - 낮은 pH 이동상 및 XTerra, XBridge, Gemini AXIA - 높은 pH 이동상. 모든 정제는 실온에서 유지된 칼럼으로 수행되었다. 사용된 유량은 내부 직경 19 또는 21 mm의 칼럼에 대하여 17 또는 20 ml/분 그리고 내부 직경 30 mm의 칼럼에 대하여 40 또는 43 ml/분이었다. 상기 표적 종의 수집용 유발제는 TIC MS 신호에서 상기 표적 m/z 비 값의 존재이었다. 구배 시간표는 상기 표적 종의 Rt 행동에 맞춤화되었다.

[0580] 정제는 또한 Biotage® Isolera 또는 Biotage® SP1 플래시 크로마토그래피 시스템을 사용하여 수행될 수 있고, 이들 기기는 Biotage® KP-SIL 카트리지, Biotage® KP-NH 카트리지 또는 Biotage® KP-C18 카트리지로 작동한다.

[0581] 키랄 분리로부터 수득된 화합물의 차수는 키랄 칼럼으로부터 용출의 차수에 기초하여 주어진다. 이것은 라세미체가 단일 거울상이성질체로 분해되는 경우, 설명에서 보고된 바와 같이, 용어들 "거울상이성질체 1" 또는 "거울상이성질체 2"가 "제1 용출된" 또는 "제2 용출된" 각각을 지칭한다는 것을 의미한다. 부분입체이성질체의 혼합물이 혼합물의 각각의 부분입체이성질체에 대하여 단일 거울상이성질체를 분리시키기 위해 키랄 HPLC을 통해 정제되는 경우, 차수는 용출의 차수에 기초하여 주어진다. 이 경우에 상대적 입체화학의 조짐은 NMR 분석에 의해 결정되고, 설명에서 보고된 바와 같이, 용어들 "거울상이성질체 1" 또는 "거울상이성질체 2"는 각각의 부분입체이성질체에 대하여 "제1 용출된" 또는 "제2 용출된" 각각을 지칭한다.

[0582] 상대적 입체화학 "시스"는 결합의 진한 하이라이트를 사용함으로써 제시되고, 반면 "트랜스" 상대적 입체화학은 결합의 진한 및 점으로 된 하이라이트를 사용함으로써 제시된다.

[0583] 달리 언급되지 않는 한, 모든 반응은 전형적으로 불활성 분위기 하에서 (예를 들어 질소 하에서) 수행된다.

[0584] 하기 약어는 다음에서 사용된다:

[0585] EtOAc, AcOEt, EA = 에틸 아세테이트,

[0586] Et_2O = 디에틸 에테르,

[0587] MeOH = 메탄올;

[0588] THF = 테트라하이드로푸란,

[0589] Tlc = 실리카 플레이트상 박층 크로마토그래피, 및 건조된이란, 용액 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 용액을 지칭하고,

[0590] r.t. (RT) = 실온,

[0591] DMSO = 디메틸 설폭사이드;

[0592] DMF = *N,N'*-디메틸포름아미드,

[0593] DCM = 디클로로메탄,

[0594] EtOH = 에탄올,

[0595] RP = 역상

[0596] FA = 포름산

[0597] DCE = 디클로로에탄,

[0598] DME = 1,2-디메톡시에탄,

[0599] Cy, cHex = 사이클로헥산,

[0600] TEA = 트리에틸아민,

[0601] DIPEA = *N,N*-디이소프로필에틸아민,

[0602] Boc_2O = 디-tert-부틸 디카보네이트;

[0603] TFA = 트리플루오로아세트산,

[0604] DIAD = 디이소프로필 아조디카복실레이트,

[0605] HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드헥사플루오로포스페이트,

[0606] DAST = 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드,

[0607] TPP = 트리페닐포스핀,

[0608] AcOH = 아세트산,

[0609] LAH = 리튬 수소화알루미늄,

[0610] T3P = 프로필포스폰산 무수물,

[0611] SCX 카트리지 = 강한 양이온 교환 카트리지.

[0612] FC = 플래시 크로마토그래피

[0613] O/N= 밤새

[0614] TBTU = O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트

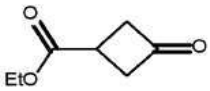
[0615] BINAP = (±)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌

[0616] DavePhos = 2-디사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)바이페닐

[0617] $Pd_2(dba)_3$ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0)

[0618] MTBE= *tert*-부틸 메틸에테르

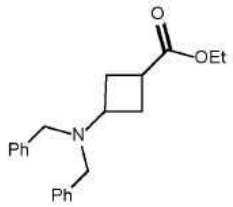
[0619] **제조 1: 에틸 3-옥소사이클로부탄-1-카복실레이트**

[0620] 

[0621] 트리에틸 오르토아세테이트 (95 mL, 516 mmol)을 톨루엔 (400 mL) 중 3-옥소사이클로부탄-1-카복실산 (20 g, 172 mmol)의 용액에 첨가하고 반응을 6시간 동안 환류했다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, HCl (100 mL x 2)의 1 N 용액으로 켄칭하고 층을 분리했다. 유기상을 s.s.의 $NaHCO_3$ (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정했다. HCl 및 $NaHCO_3$ 수성상을, 원하는 생성물의 사라짐이 완료될 때까지 DCM로 몇 번 다시 추출했다 (TLC, Cy/EtOAC 8/2, 닌히드린으로 확인). 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 에틸 3-옥소사이클로부탄-1-카복실레이트 (**p1**, 23.3 g)을 황색 오일로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 조물질로서 사용했다.

[0622] **NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*):** d 4.24 (q, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 2 H) 3.18 - 3.37 (m, 3 H) 1.29 - 1.36 (m, 3 H)

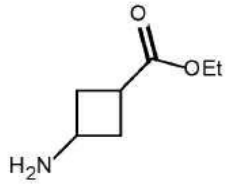
[0623] 제조 2: 에틸 3-(디벤질아미노)사이클로부탄-1-카복실레이트

[0624] 

[0625] THF 건조 (230 mL) 중 에틸 3-옥소사이클로부탄-1-카복실레이트 (**p1**, 23.3 g, 164 mmol), 디벤질아민 (35 mL, 180 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (70 g, 328 mmol) 및 AcOH (18.8 mL, 328 mmol)의 혼합물을 rt에서 질소 하에서 밤새 교반했다. THF을 부분적으로 농축하고 (until ~100 mL까지), 그리고 잔류물을 AcOEt로 희석하고; 수득한 용액을 $NaHCO_3$ ss, 및 염수로 세정했다. 수성상을 고체 $NaHCO_3$로 pH 7-8로 염기성화하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 에틸 3-(디벤질아미노)사이클로부탄-1-카복실레이트 (**p2**, 55 g)을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다.

[0626] **MS (*m/z*):** 324.3 $[MH]^+$.

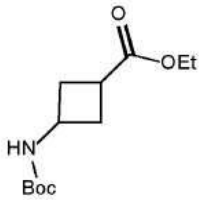
[0627] 제조 3: 에틸 3-아미노사이클로부탄-1-카복실레이트

[0628] 

[0629] 에틸 3-아미노사이클로부탄-1-카복실레이트 (**p2**, 55g, 170 mmol), 암모늄 포르메이트 (54 g, 850 mmol) 및 $Pd(OH)_2$ (5.5 g)을 MeOH (360 mL)에 현탁시키고 반응 혼합물을 환류에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 감압 하에서 농축하여 에틸 3-아미노사이클로부탄-1-카복실레이트 (**p3**, 23.5 g)를 백색 고체로서 얻었다. 암모늄 포르메이트의 존재는 검출되었지만, 물질을 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다.

[0630] **MS (*m/z*):** 144.1 $[MH]^+$.

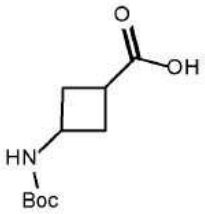
[0631] 제조 4: 에틸 3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부탄-1-카복실레이트

[0632] 

[0633] 디-tert-부틸 디카보네이트 (45 g, 197 mmol)을 THF 건조 (400 mL) 중 에틸 3-아미노사이클로부탄-1-카복실레이트 (**p3**, 23.5 g, 164 mmol) 및 TEA (68.5 mL, 492 mmol)의 용액에 rt에서 질소 하에서 나누어서 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, DCM으로 희석하고 s.s.의 $NaHCO_3$로 세정했다. 그 다음, 유기상을 $KHSO_4$의 5% 용액으로 세정하고, 그 다음 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 에틸 3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부탄-1-카복실레이트 (**p4**, 45.5 g)을 황색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[0634] **NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*):** d 4.11 - 4.18 (m, 1 H) 4.04 - 4.23 (m, 4 H) 2.72 - 2.82 (m, 1 H) 2.57 - 2.68 (m, 2 H) 2.04 - 2.15 (m, 2 H) 1.42 -1.50 (m, 9 H) 1.24 - 1.30 (m, 2 H).

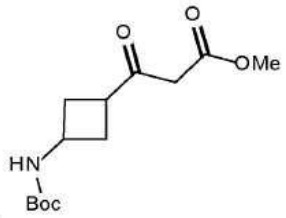
[0635] 제조 5: 3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부탄-1-카복실산

[0636] 

[0637] THF (350 mL) 및 물 (350 mL) 중 에틸 3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부탄-1-카복실레이트 (**p4**, 45.5 g, 164 mmol) 및 LiOH·H_2O (13.8 g, 328 mmol)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 그 다음, 혼합물을 55 ℃로 가열시키고 그 온도에서 24시간 동안 교반했다. 개시 물질의 존재가 여전히 검출되었고, 따라서 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, THF/MeOH (150 mL/50 mL)을 첨가하고 혼합물을 55 ℃에서 추가 3시간 동안 교반했다. 유기상을 증발시키고, 수성상을 DCM로 추출하고 DCM을 버렸다. 수성 혼합물을 pH 3까지 시트르산의2 M 용액으로 산성화하고 DCM (x 3)로 추출했다. 조합된 유기물을 건조 농축시켜 3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부탄-1-카복실산 (**p5**, 30.3 g)을 얻었다.

[0638] **NMR (^{1}H, DMSO-*d6*):** d ppm 12.04 (br. s., 1 H) 7.18 (br. s., 1 H) 7.13 (d, 1 H) 3.84 (d, 1 H) 2.59 - 2.67 (m, 1 H) 2.33 (m, 2 H) 2.18 - 2.18 (m, 1 H) 1.95 - 2.07 (m, 2 H) 1.33 - 1.40 (m, 2 H)

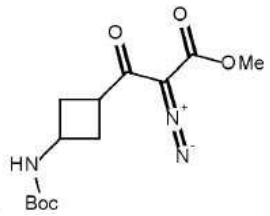
[0639] 제조 6: 메틸 3-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부틸)-3-옥소프로파노에이트

[0640] 

[0641] EDC.HCl (37.8 g, 197.4 mmol)을 건조 DCM (350 mL) 중 3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부탄-1-카복실산 (**p5**, 30.3 g, 141 mmol), DMAP (25.8 g, 211.5 mmol) 및 멜드럼 산 (22.4 g, 155.1 mmol)의 용액에 질소 하에서 느리게 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 pH ~3까지 $KHSO_4$의 5% 용액으로 켄칭했다. 상들을 분리하고 유기상을 $KHSO_4$의 5% 용액으로 세정하고, 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 암 갈색 고체를 얻었다. 조물질을 MeOH (350 mL)으로 취하고 환류에서 (70 ℃에서) 2시간 동안 교반했다. 반응을 RT로 냉각시키고 진공 하에서 농축하여 메틸 3-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부틸)-3-옥소프로파노에이트 (**p6**, 39 g)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0642] **NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*):** d 4.70 (br. s., 1 H) 4.13 (br. s., 1 H) 3.72 - 3.77 (m, 2 H) 3.49 - 3.49 (m, 1 H) 3.41 - 3.46 (m, 2 H) 3.00 - 3.13 (m, 1 H) 2.51 - 2.65 (m, 2 H) 2.03 - 2.14 (m, 2 H) 1.40 - 1.50 (m, 6 H).

[0643] 제조 7: 메틸 3-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부틸)-2-디아조-3-옥소프로파노에이트

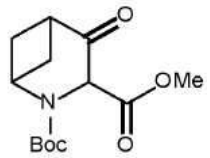
[0644] 

[0645] 메틸 3-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부틸)-3-옥소프로파노에이트 (**p6**, 39 g, 141 mmol)을 MeCN 건조 (500 mL)에 0 ℃에서 질소 하에서 용해시키고, 그 다음 4-아세트아미도벤젠-1-설포닐 아자이드 (37.2 g, 155 mmol)을 첨가했다. TEA (59 mL, 423 mmol)을 적가하고 용액은 10분 내에 현탁액으로 변했다. 수득한 혼합물을 RT에 도달하도록 하고 1.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 MeCN으로 세정하고 진공 하에서 농축시켰

다. 잔류물을 DCM에 현탁시키고, 여과하고 여과물을 Cy/EtOAc 7:3을 용출액으로 사용하여 실리카의 패드로 정제했다. 생성물을 진공 하에서 농축하여 메틸 3-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부틸)-2-디아조-3-옥소프로파노에이트 (**p7**, 35.3 g)을 황색 고체로서 얻었다.

[0646] **MS (*m/z*):** 298.3 $[MH]^+$.

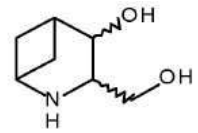
[0647] **제조 8: 2-tert-부틸 3-메틸 4-옥소-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트**

[0648] 

[0649] 메틸 3-(3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}사이클로부틸)-2-디아조-3-옥소프로파노에이트 (**p7**, 35.3 g, 118.7 mmol)을 건조 톨루엔 (400 mL)에 질소 하에서 용해시키고, 로듐(II)아세테이트 이량체 (681 mg, 1.54 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 예열된 배쓰에서 90 ℃에서 즉시 교반했다. 혼합물은 일부 거품발생을 즉시 일으키고, 이것은 10분 후에 중단되었다. 따라서 이것을 RT로 냉각시키고 촉매를 여과 제거했다. 여과물을 증발시켜 녹색 오일을 얻었고, 이것을 실리카의 패드 (용출액 DCM/AcOEt 95: 5)로 정제하여 2-tert-부틸 3-메틸 4-옥소-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p8**, 21.5 g)을 황색 고체로서 얻었다.

[0650] **NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*):** d 4.94 - 5.07 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.14 (q, 1 H) 2.64 - 2.81 (m, 2 H) 2.24 - 2.37 (m, 1 H) 1.89 (dd, 1 H) 1.40 - 1.52 (m, 9 H)

[0651] **제조 9: 시스/트랜스 3-(하이드록시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-4-올**

[0652] 

[0653] **단계 a:**

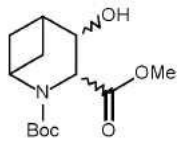
[0654] 2-tert-부틸 3-메틸 4-옥소-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p8**, 3 g, 11.14 mmol)을 THF/MeOH (25/5 mL)에 용해시키고 $NaBH_4$ (2.5 g, 66.84 mmol)을 나누어서 첨가하고 그 다음 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반했다. 반응을 H_2O로 켄칭하고 휘발성물질을 진공 하에서 제거했다. pH를 1N HCl로 7로 조정하고, EtOAc을 첨가하고 생성물을 몇 번 추출했다. 유기 용매를 진공 하에서 농축하여 시스/트랜스 tert-부틸 4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**Int. a**, 2.7 g)을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다.

[0655] **단계 b:**

[0656] **Int a** (2.39 g, 9.82 mmol)을 DCM (16 mL)에 용해시키고 TFA (4 mL)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 진공 하에서 제거하고, 잔류물을, MeOH 중 1N NH_3로 용출하는 SCX 상에서 충전하여 시스/트랜스 3-(하이드록시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-4-올 (**p9**, 1.4 g, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다.

[0657] **MS (*m/z*):** 143.9 $[MH]^+$.

[0658] **제조 10: 시스/트랜스 2-tert-부틸 3-메틸 4-하이드록시-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트**

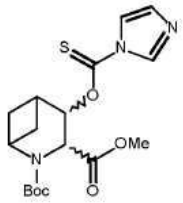
[0659] 

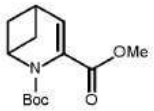
[0660] MeOH (120 mL) 중 2-tert-부틸 3-메틸 4-옥소-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p8**, 5 g,

18.56 mmol)의 냉각 용액에 0 ℃에서 $NaBH_4$ (1.4 g, 37.13 mmol)을 나누어서 첨가했다. 반응을 정치시켜서 rt에서 2시간 동안 교반하고, 0 ℃에서 냉각시키고 1 N의 HCl (50 mL)을 첨가했다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고 DCM (5 x 50 mL)로 추출했다. 유기상을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 시스/트랜스 2-tert-부틸 3-메틸 4-하이드록시-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p10**, 4.65 g, y = 92%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 무색 오일로서 얻었고 이것을 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다.

[0661] **NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*):** d 5.31-5.34 (m, 1H), 4.33-4.50 (m, 1H), 4.33-4.90 (m, 3H), 4.33-4.53 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.19-2.44 (m, 3H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.43 (br. s., 9H)

[0662] **제조 11 및 12: 시스/트랜스 2-tert-부틸 3-메틸 4-[(1H-이미다졸-1-일)카보티오일옥시]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (p11) 및 2-tert-부틸 3-메틸 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵트-3-엔-2,3-디카복실레이트 (p12)**

[0663] 

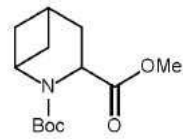


[0664] 건조 DCM (100 mL) 중 시스/트랜스 2-tert-부틸 3-메틸 4-하이드록시-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p10**, 5.7 g, 21.00 mmol)의 용액에 0 ℃에서 DMAP (3.85 g, 31.5 mmol) 및 1,1'-티오카보닐디이미다졸 (10.29 g, 57.75 mmol)을 첨가했다. 반응을 rt에서 4시간 동안 교반하고 그 다음 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 FC (용출액: DCM 100% 내지 DCM/AcOEt 8:2)로 정제하여 시스/트랜스 2-tert-부틸 3-메틸 4-[(1H-이미다졸-1-일)카보티오일옥시]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p11**, 4 g, y = 50%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물) 및 2-tert-부틸 3-메틸 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵트-3-엔-2,3-디카복실레이트 (**p12**, 1.3 g, y = 25%)을 황색 고체로서 얻었다.

[0665] **p11: MS (*m/z*):** 382.0 $[MH]^+$.

[0666] **p12: MS (*m/z*):** 276.0 $[M+Na]^+$.

[0667] **제조 13: 2-tert-부틸 3-메틸 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트**

[0668] 

[0669] **방법 A:**

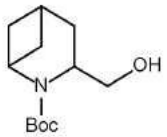
[0670] 건조 톨루엔 (80 mL) 중 시스/트랜스 2-tert-부틸 3-메틸 4-[(1H-이미다졸-1-일)카보티오일옥시]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p11**, 3.7 g, 9.7 mmol)의 용액에 트리부틸주석 하이드라이드 (4.1 g, 13.97 mmol) 및 AIBN (0.350 g, 2.13 mmol)을 첨가했다. 반응을 2시간 동안 90 ℃에서 교반했다. 그 다음, 이것을 RT로 냉각시키고, 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔류물을, DCM/AcOEt 95:5의 용액을 용출액으로 사용하는 실리카의 패드로 정제하여 2-tert-부틸 3-메틸 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p13**, 2.07 g, y= 83 %)을 황색 오일로서 얻었다.

[0671] **방법 B:**

[0672] EtOH (60 mL) 중 2-tert-부틸 3-메틸 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵트-3-엔-2,3-디카복실레이트 (**p12**, 1.3 g, 5.13 mmol)의 용액에 Pd/C 10% (1.0 g)을 첨가하고 반응을 H_2 분위기 하에서 6 바아에서 rt에서 O/N 교반했다. 반응을 셀라이트 상에서 여과하고 진공 하에서 농축하여 2-tert-부틸 3-메틸 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p13**, 1.10 g, y= 84%)을 무색 오일로서 얻었고 추가 정제없이 사용했다

[0673] MS (*m/z*): 256.0 $[MH]^+$.

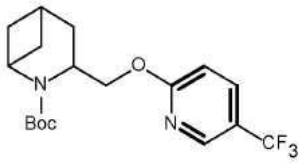
[0674] 제조 14: tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트

[0675] 

[0676] 2-tert-부틸 3-메틸 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p13**, 0.100 g, 0.392 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고 -20 ℃ 으로 냉각시켰다. THF 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 2M (0.314 mL, 0.627 mmol)을 -20 ℃에서 적가하고, 그 다음 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반했다. 반응을 Na_2SO_4 *10 H_2O로 켄칭했다. 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고 진공 하에서 농축하여 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p14**, 90 mg, 0.395 mmol)을 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다.

[0677] MS (*m/z*): 228.2 $[MH]^+$.

[0678] 제조 15: tert-부틸 3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트

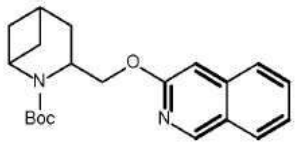
[0679] 

[0680] 건조 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p14**, 150 mg, 0.66 mmol), 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (120 mg, 0.72 mmol), 및 탄산세슘 (254 mg, 0.78 mmol)의 혼합물을 rt에서 질소 하에서 3시간 동안 교반하고, 그 다음 더 많은 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (60 mg, 0.36 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반했다.

[0681] 혼합물을 유사한 제조로부터의 조 물질과 조합시키고 조합된 조물질을 AcOEt로 희석하고 염수로 몇 번 세정했다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조물질을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: Cy/AcOEt 80:20 내지 60:40)로 정제하여 tert-부틸 3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p15**, 100 mg, 조합된 배치에서 30% 회수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[0682] MS (*m/z*): 373.2 $[MH]^+$.

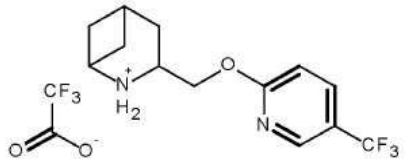
[0683] 제조 16: tert-부틸 3-[(이소퀴놀린-3-일옥시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트

[0684] 

[0685] tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p14**, 100 mg, 0.44 mmol)을에 용해시키고 THF (7 mL). PPh_3 (174 mg, 0.66 mmol)을 첨가하고, 이어서 3-하이드록시이소퀴놀린 (96 mg, 0.66 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 15분 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. 디-tert-부틸 아조디카복실레이트 (152 mg, 0.66 mmol)을 나누어서 첨가하고, 10분 후, 빙욕을 제거하고, 혼합물을 rt에서 1.5시간 동안 교반하도록 했다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 조물질을 얻었고, 이것을 유사한 제조로부터의 조물질과 조합시켰다. 조합된 조 물질을 실리카겔상 FC (Cy 내지 EtOAc 20%로부터의 용출액)로 정제하여 tert-부틸 3-[(이소퀴놀린-3-일옥시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p16**, 72 mg, 조합된 배치에서 30% 회수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[0686] MS (*m/z*): 355.3 $[MH]^+$.

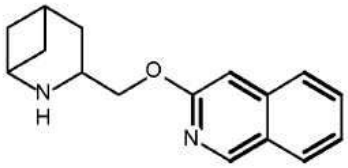
[0687] 제조 17: 3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 트리플루오로아세테이트

[0688] 

[0689] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p15**, 100 mg, 0.27 mmol) 및 TFA (0.75 mL)의 혼합물을 rt에서 1시간 30분 동안 교반하고, 그 다음 용액을 증발시켜 3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 트리플루오로아세테이트 (**p17**, 104 mg, 회수율은 정량적인 것으로 추정됨)을 옅은 황색 오일로서 얻었다.

[0690] MS (*m/z*): 273.1 $[MH]^+$.

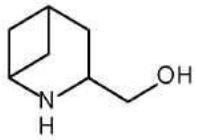
[0691] 제조 18: 3-{2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메톡시}이소퀴놀린

[0692] 

[0693] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 3-[(이소퀴놀린-3-일옥시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p16**, 72 mg, 0.20 mmol)의 용액에, TFA (1 mL)을 첨가하고 반응을 rt에서 30분 동안 교반했다. 이것을 진공 하에서 농축시키고; 잔류물을 SCX로 정제하고, MeOH로 세정하고 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하여 3-{2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메톡시}이소퀴놀린 (**p18**, 44 mg, y= 83%)을 옅은 황색 오일로서 얻었다.

[0694] MS (*m/z*): 255.2 $[MH]^+$.

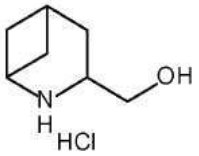
[0695] 제조 19: 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메탄올

[0696] 

[0697] DCM (21 mL) 중 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p14**, 440 mg, 1.94 mmol)의 용액에, TFA (7 mL)을 첨가하고 반응을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 이것을 진공 하에서 농축시키고 잔류물을 SCX로 정제하고, MeOH로 세정하고 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하여 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메탄올 (**p19**, 240 mg, 1.89 mmol, y= 97 %)을 옅은 황색 오일로서 얻었다.

[0698] MS (*m/z*): 128.1 $[MH]^+$.

[0699] 제조 20: 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메탄올 하이드로클로라이드

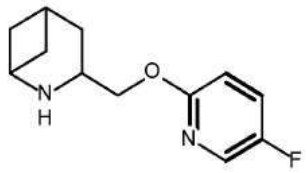
[0700] 

[0701] 디옥산 중 HCl의4N 용액 (7 mL, 28 mmol)을 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p14**, 223 mg, 1 mmol)에 첨가하고 수득한 반응 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼

합물을 감압 하에서 농축하여 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메탄올 하이드로클로라이드 (**p20**, 144 mg)을 베이지색 고체로서 얻었다.

[0702] MS (*m/z*): 128.1 $[MH]^+$.

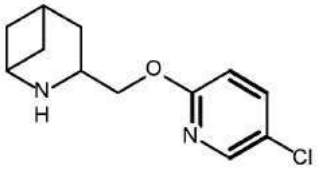
[0703] **제조 21: 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

[0704] 

[0705] NaH (광유 중 60%, 53 mg, 1.32 mmol)을 건조 DMF (5 mL) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메탄올 (**p19**, 152 mg, 1.1 mmol)의 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 첨가하고, 그 다음 현탁액을 rt에서 45분 동안 교반했다. 2,5-디플루오로피리딘 (0.14 mL, 1.21 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 60 ℃에서 1시간 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 그 다음 이것을 AcOEt와 염수 사이에서 분할시켰다. 수성상을 더 많은 AcOEt로 추출하고, 그 다음 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과했다. 용매를 증발시켜 조 황색 오일을 얻었고, 이것을 NH 칼럼상 FC (용출액: DCM: MeOH 100% 내지 98:2)로 정제하여, 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p21**, 95 mg, y= 47%)을 황색 오일로서 얻었다.

[0706] MS (*m/z*): 223.1 $[MH]^+$.

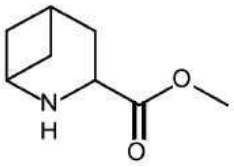
[0707] **제조 22: 3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

[0708] 

[0709] NaH (광유 중 60%, 81 mg, 2 mmol)을 건조 DMF (5 mL) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메탄올 (**p19**, 215 mg, 1.69 mmol)의 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 첨가하고, 그 다음 현탁액을 rt에서 45분 동안 교반했다. 5-클로로-2-플루오로피리딘 (0.195 mL, 1.94 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 그 다음 이것을 AcOEt와 염수 사이에서 분할시켰다. 수성상을 더 많은 AcOEt로 추출하고, 그 다음 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과했다. 용매를 증발시켜 조 황색 오일을 얻었고, 이것을 NH 칼럼상 FC (용출액: Cy:AcOEt 90:10 내지 70:30), 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p22**, 254 mg, y= 63%)을 무색 오일로서 얻었다.

[0710] MS (*m/z*): 238.9 $[MH]^+$.

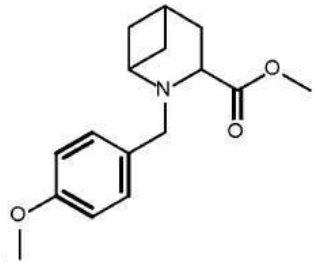
[0711] **제조 23: 메틸 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트**

[0712] 

[0713] DCM (50 mL) 중 2-tert-부틸 3-메틸 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p13**, 1.5 g, 5.9 mmol) 및 TFA (7.5 mL)의 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 용액을 농축하고, 잔류물을, 먼저 MeOH로 용출하고, 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하는 SCX 카트리지 (10g, 0.9 meq/g)로 정제하여 메틸 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트 (**p23**, 816 mg, y= 89%)을 황색 오일로서 얻었다.

[0714] MS (*m/z*): 156.0 $[MH]^+$.

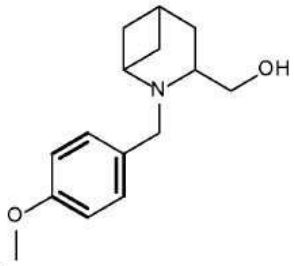
[0715] **제조 24: 메틸 2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트**

[0716] 

[0717] 건조 아세토니트릴 (35 mL) 중 메틸 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트 (**p23**, 816 mg, 5.26 mmol), 탄산칼륨 (1.09 g, 7.9 mmol), 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠 (0.85 mL, 6.3 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 50 ℃에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하여 과잉 탄산칼륨을 제거하고, 여과물을 증발시켰다. 조 물질을, 먼저 MeOH로 용출하고, 그 다음 MeOH 중 1N의 NH_3로 용출하는SCX 카트리지 (10 g, 0.9 meq/g)로 정제하여 메틸 2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트 (**p24**, 1.29 g, y= 89%)을 황색 오일로서 얻었다.

[0718] MS (*m/z*): 276.1 $[MH]^+$.

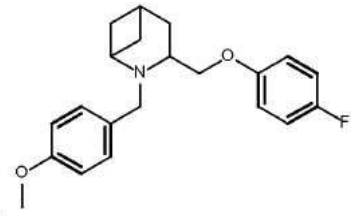
[0719] **제조 25: {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올**

[0720] 

[0721] $LiAlH_4$ (THF 중 sol 2M, 3.5 mL, 7 mmol)을 THF 건조 (40 mL) 중 메틸 2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트 (**p24**, 1.29 g, 4.7 mmol)의 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 첨가했다. 혼합물을 45분 동안 교반하고, 그 다음 고체 황산나트륨 십수화물을 첨가했다. 수득한 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 온도가 RT에 도달하도록 했다. 고체를 여과 제거하고 유기 용액을 증발시켜 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p25**, 1.13 g, y= 97%)을 무색 오일로서 얻었다.

[0722] MS (*m/z*): 248.1 $[MH]^+$.

[0723] **제조 26: 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

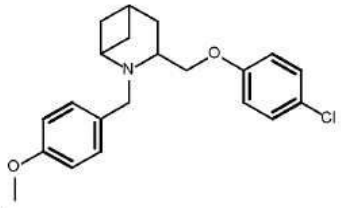
[0724] 

[0725] THF 건조 (35 mL) 중 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p25**, 1.13 g, 4.56 mmol), 4-플루오로페놀 (613 mg, 5.47 mmol), 및 Ph_3P (1.2 g, 4.56 mmol)의 용액을 0 ℃에서 질소 하에서 제조하고, 그 다음 THF 건조 (5 mL) 중 DIAD (1.35 mL, 6.84 mmol)의 용액을 적가하고 0 ℃에서 적가했다. 혼합물을 RT에 도달하도록 하고, rt에서 밤새 교반했다. 혼합물을 AcOEt와 수성 $NaHCO_3$ 사이에서 분할시키고, 그 다음 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과했다. 용매를 증발시켜 황색 오일을 얻었고, 이것을 NH 칼럼상 FC (용출액: Cy/AcOEt 99:1 내지 95:5)로 정제하여 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자

바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p26**, 1.03 g, y= 66%)을 얻었다.

[0726] **MS (*m/z*):** 342.1 $[MH]^+$.

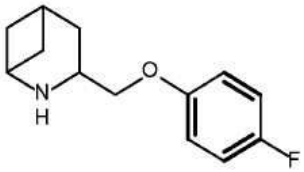
[0727] **제조 27: 3-(4-클로로페녹시메틸)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

[0728] 

[0729] THF 건조 (8 mL) 중 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p25**, 233 mg, 0.94 mmol), 4-클로로페놀 (407 uL, 1.13 mmol), 및 Ph_3P (369 mg, 1.41 mmol)의 용액을 0 ℃에서 질소 하에서 제조하고, 그 다음 THF 건조 (2 mL) 중 DIAD (0.277 mL, 1.41 mmol)의 용액을 0 ℃에서 적가했다. 혼합물을 RT에 도달하도록 하고, rt에서 밤새 교반했다. 용매를 증발시키고 조 물질을, 먼저 MeOH로 용출하고, 그 다음 MeOH 중1N의 NH_3로 용출하는 SCX 카트리지로 정제하고, 그 다음 실리카겔상 FC (용출액: 사이클로헥산:에틸 아세테이트 100:0 내지 85:15)로 추가 정제하여 3-(4-클로로페녹시메틸)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p27**, 185 mg, y= 55%)을 얻었다.

[0730] **MS (*m/z*):** 358.1 $[MH]^+$.

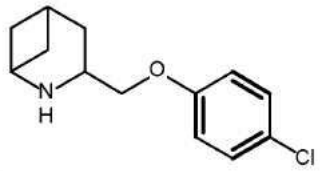
[0731] **제조 28: 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

[0732] 

[0733] MeOH (30 mL) 중 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p26**, 420 mg, 1.23 mmol)의 용액에 암모늄 포르메이트 (775 mg, 12.3 mmol) 및 $Pd(OH)_2$ 20 wt. % (84 mg, 0.12 mmol)을 첨가했다. 용액을 65 ℃에서 1시간 동안 교반하고, RT로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조물질을, SCX로 정제하고, MeOH로 세정하고 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하여 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p28**, 280 mg, y = 50%)을 황색 오일로서 얻었다.

[0734] **MS (*m/z*):** 222.0 $[MH]^+$.

[0735] **제조 29: 3-(4-클로로페녹시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

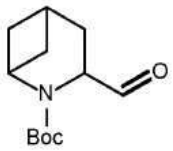
[0736] 

[0737] DCE (5 mL) 중 3-(4-클로로페녹시메틸)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p27**, 150 mg, 0.14 mmol)의 용액에, ACE-Cl (16 uL, 0.153 mmol) 및 DIPEA (73 uL, 0.42 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 MW (T=120 ℃, 25분)로 조사했다. 그 다음, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 MeOH (2 mL)에 용해시켰다. 용액을 MW (T=90 ℃, 20분)로 조사했다. 용매를 제거하고 조물질을, 먼저 MeOH로 용출하고, 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하는 SCX 카트리지로 정제하여 3-(4-클로로페녹시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p29**, 86 mg, y= 85%)을 무색 오일로서 얻었다.

[0738] **NMR (^1H, 클로로포름-*d*):** d 7.25 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 2H), 3.65-3.71

(m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.95-2.13 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 1H), 1.33-1.41 (t, 1H)

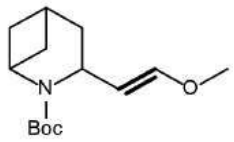
[0739] 제조 30: tert-부틸 3-포르밀-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트

[0740] 

[0741] 데스-마틴 페리오디난 (1.026 g, 2.42 mmol)을 DCM (10 mL) 중 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p14**, 460 mg, 2.02 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 나누어서 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 rt에서 교반했다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL)로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (25 mL) 중 5% 티오황산나트륨으로 켄칭했다. 수득한 2상 혼합물을 15분 동안 격렬하게 교반하고 그 다음 DCM (3 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 감압 하에서 증발시키고 잔류물을 실리카겔상 FC (EtOAc/사이클로헥산 95:5 내지 70:30)로 정제하여 tert-부틸 3-포르밀-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p30**, 350 mg, y= 77 %)을 무색 오일로서 얻었다.

[0742] MS (*m/z*): 226.1 $[MH]^+$.

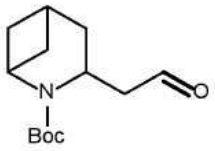
[0743] 제조 31: tert-부틸 3-[2-메톡시에테닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트

[0744] 

[0745] THF (3 mL) 중 칼륨 tert-부톡시드 (278.3 mg, 2.48 mmol)의 용액을, 냉각시키면서 THF (3 mL) 중 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (935.8 mg, 2.73 mmol)의 용액의 교반 현탁액에 적가하고, 빙욕에서. 적색 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, THF (3 mL) 중 tert-부틸 3-포르밀-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p30**, 280 mg, 1.24 mmol)을 첨가하고 반응을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응을 포화 수성 염화암모늄 용액과 에틸 아세테이트 사이에서 분할시켰다. 조합된 유기 추출물을 물로 세정하고, 건조시키고 농축시키고 잔류물을 실리카겔상 FC (사이클로헥산/EtOAc 10:0 내지 7:3)로 정제하여 tert-부틸 3-[2-메톡시에테닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p31**, 250 mg, y= 80%)을 이미 탈보호된 상동화된 알데하이드의 20%의 존재로 인해 80% 순도로 얻었다.

[0746] MS (*m/z*): 254.1 $[MH]^+$.

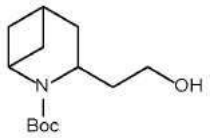
[0747] 제조 32: tert-부틸 3-(2-옥소에틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트

[0748] 

[0749] tert-부틸 3-[2-메톡시에테닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p31**, 250 mg, 0.99 mmol)을 아세토니트릴 (10 mL)에 용해시키고 그 다음 물 중 0.4 M 트리플루오로아세트산 (100 uL, 0.099 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 반응을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 이 기간 후, 반응이 완료되었다. 중탄산나트륨 (10 mL)의 포화 용액을 첨가하여 반응을 켄칭하고 그 다음 용매를 증발시켰다. 수득한 수성층을 그 다음 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜서 tert-부틸 3-(2-옥소에틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p32**, 190 mg, y= 91%)을 무색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 조물질로서 사용했다.

[0750] MS (*m/z*): 240.1 $[MH]^+$.

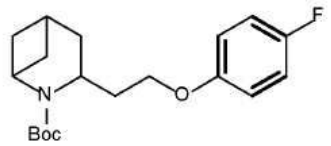
[0751] 제조 33: tert-부틸 3-(2-하이드록시에틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트

[0752] 

[0753] 메탄올 (3 mL) 중 tert-부틸 3-(2-옥소에틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p32**, 190 mg, 0.79 mmol) 및 나트륨 보로하이드라이드 (32.8 mg, 0.87 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 물을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기상을 염수로 세정하고, 건조시키고, 농축하고, 실리카겔상 FC (사이클로헥산/EtOAc 90:10 내지 60:40)로 정제하여 tert-부틸 3-(2-하이드록시에틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p33**, 140 mg, y= 73%)을 얻어다.

[0754] MS (*m/z*): 242.1 $[MH]^+$.

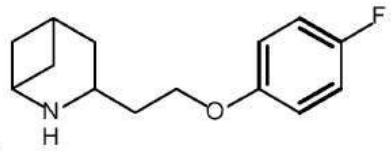
[0755] 제조 34: tert-부틸 3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트

[0756] 

[0757] 무수 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중 tert-부틸 3-(2-하이드록시에틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p33**, 140 mg, 0.58 mmol), 4-플루오르페놀 (90.8 mg, 0.81 mmol) 및 트리페닐포스핀 (212 mg, 0.81 mmol)의 용액에 0 ℃에서 질소의 분위기 하에서 디이소프로필 아조디카복실레이트 (147.6 uL, 0.75 mmol)을 첨가하고 수득한 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반했다. 맑은 무색 용액을 진공에서 농축시키고 조 액체를 실리카겔상 FC (사이클로헥산/EtOAc 95:5 내지 7:3)로 정제하여 tert-부틸 3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p34**, 170 mg, y= 88%)을 백색 분말로서 얻었다.

[0758] MS (*m/z*): 336.1 $[MH]^+$.

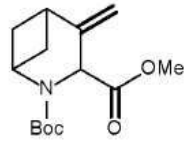
[0759] 제조 35: 3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄

[0760] 

[0761] tert-부틸 3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p34**, 170 mg, 0.51 mmol)을 DCM (3 mL) 중 TFA (1 mL) 으로 처리하고 rt에서 1시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고 조물질을, MeOH로 먼저 세정하고 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하는 SCX 카트리지로 정제하여 3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p35**, 120 mg, y= 정량적)을 얻었다.

[0762] MS (*m/z*): 236.0 $[MH]^+$.

[0763] 제조 36: 2-tert-부틸 3-메틸 4-메틸리덴-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트

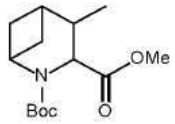
[0764] 

[0765] THF (35 mL) 중 t-$ButO^-K^+$ (2.9 g, 25.98 mmol)의 빙용 냉각된 현탁액에 (메틸) 트리페닐포스포늄 브로마이드 (9.9 g, 27.85 mmol)을 첨가했다. 15분 후 혼합물을 RT에 도달하도록 하고 그 온도에서 45분 동안 교반하고 그 다음 0 ℃로 다시 냉각시켰다. 그 다음, THF (10 mL) 중 2-tert-부틸 3-메틸 4-옥소-2-아자바이사이클로

[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p8**, 5.0g, 18.56 mmol)의 용액을 느리게 첨가하고 혼합물을 RT에 도달하도록 하고 그 온도에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 60 ℃에서 가열시키고 그 온도에서 추가 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 그 다음 RT로 냉각시키고 물로 켄칭하고, AcOEt로 추출하고, 건조시키고 증발시켰다. 조물질을 실리카겔상 FC (용출액: Cy:AcOEt 85:15)로 정제하여 2-tert-부틸 3-메틸 4-메틸리덴-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p36**, 2.0 g, y = 40%)을 황색 오일로서 얻었다.

[0766] MS (*m/z*): 268.0 $[MH]^+$.

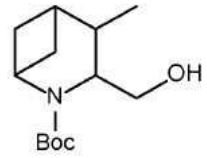
[0767] **제조 37: 시스/트랜스 2-tert-부틸 3-메틸 4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트**

[0768] 

[0769] 2-tert-부틸 3-메틸 4-메틸리덴-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p36**, 1.75 g, 6.5 mmol)을 EtOH (60 mL)에 용해시켰다. 그 다음, Pd/C [10%] (1.0 g)을 첨가하고 혼합물을 6 atm에서 수소첨가했다. 4시간 후, Pd/C 10% (1.0 g)을 첨가하고 반응을 H_2 분위기 (6 atm) 하에서 밤새 교반했다. 추가 Pd/C 10% (1.0 g)을 첨가한 다음 날, 반응을 추가 4시간 동안 6 atm에서 교반했다. 촉매를 셀라이트의 패드 상에서 여과 제거하고 반응을 진공 하에서 농축하여 시스/트랜스 2-tert-부틸 3-메틸 4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p37**, 1.66 g, y = 95%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 갈색 오일로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 조물질로서 사용했다.

[0770] MS (*m/z*): 268.0 $[MH]^+$.

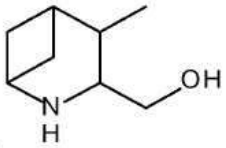
[0771] **제조 38: 시스/트랜스 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트**

[0772] 

[0773] 시스/트랜스 2-tert-부틸 3-메틸 4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p37**, 0.3 g, 1.11 mmol)을 무수 THF (8.5 mL)에 용해시키고 -20 ℃으로 냉각시켰다. THF (0.9 mL, 1.78 mmol) 중 $LiAlH_4$ 2M을 적가하고 반응을 -20 ℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응을 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$로 켄칭하고 RT로 가온시켰다. 반응을 여과하고 진공 하에서 농축하여 시스/트랜스 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p38**, 0.25 g, y= 93%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 황색 고체로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다.

[0774] MS (*m/z*): 236.0 $[MH]^+$.

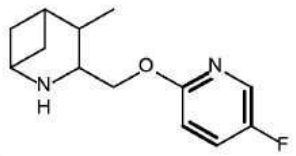
[0775] **제조 39: 시스/트랜스 {4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올**

[0776] 

[0777] DCM (3 mL) 중 시스/트랜스 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (**p38**, 0.25 g, 1.03 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL)을 첨가했다. 반응을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔류물을 SCX로 정제하고, MeOH로 세정하고 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하여 시스/트랜스 {4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p39**, 0.15 g, y = 99%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 무색 오일로서 얻었다.

[0778] MS (*m/z*): 141.9 $[MH]^+$.

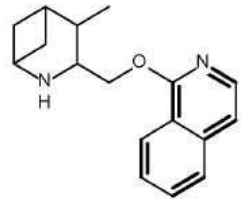
[0779] 제조 40: 시스/트랜스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄

[0780] 

[0781] NaH (광유 중 60%, 84 mg, 1.38 mmol)을 건조 DMF (3 mL) 중 시스/트랜스 {4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (p39, 150 mg, 1.06 mmol)의 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 첨가하고, 그 다음 현탁액을 rt에서 45분 동안 교반했다. 2,5-디플루오로피리딘 (0.126 mL, 1.38 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70 ℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응을 그 다음 메탄올로 켄칭했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조물질을 SCX로 정제하고, MeOH로 먼저 세정하고 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하여 시스/트랜스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (p40, 0.11 g, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다.

[0782] MS (*m/z*): 237.0 $[MH]^+$.

[0783] 제조 41: 시스/트랜스 1-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메톡시)이소퀴놀린

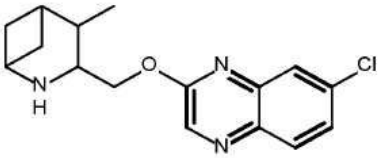
[0784] 

[0785] NaH (광유 중 60%, 50 mg, 1.27 mmol)을 건조 DMF (4 mL) 중 시스/트랜스 {4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (p39, 150 mg, 1.06 mmol)의 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 첨가하고, 그 다음 현탁액을 rt에서 45분 동안 교반했다. 1-클로로이소퀴놀린 (0.85 mL, 1.27 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80 ℃에서 6시간 동안 교반했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 그 다음 이것을 AcOEt와 염수 사이에서 분할시켰다. 수성상을 AcOEt로 다시 추출하고, 그 다음 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과했다.

[0786] 용매를 증발시키고 조물질을 실리카겔상 FC (용출액: DCM/ EtOH 100:0 내지 9:1)로 정제하여 시스/트랜스 1-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메톡시)이소퀴놀린 (p41, 0.1 g, y= 42%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 황색 오일로서 얻었다.

[0787] NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): d 8.26-8.32 (m, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 4.35-4.47 (m., 2H), 4.00-4.11 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.51-1.61 (t, 1H), 1.01-1.07 (m, 3H)

[0788] 제조 42: 시스/트랜스 7-클로로-2-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메톡시)퀴녹살린

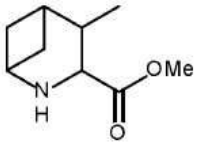
[0789] 

[0790] NaH (광유 중 60%, 38 mg, 0.95 mmol)을 건조 DMF (4 mL) 중 시스/트랜스 {4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (p39, 112 mg, 0.79 mmol)의 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 첨가하고, 그 다음 현탁액을 rt에서 45분 동안 교반했다. 2,7-디클로로퀴녹살린 (173.2 mg, 0.87 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 60 ℃에서 1시간 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 그 다음 이것을 AcOEt와

염수 사이에서 분할시켰다. 수성상을 더 많은 AcOEt로 추출하고, 그 다음 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과했다. 용매를 증발시키고 조물질을 NH 칼럼상 FC (용출액: DCM/ MeOH 100% 내지 98:2)로 정제하여 시스/트랜스 7-클로로-2-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메톡시)퀴녹살린 (**p42**, 194.4 mg, y= 81%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 얻었다.

[0791] MS (*m/z*): 303.93 $[MH]^+$.

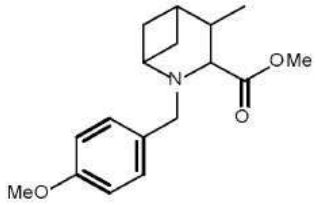
[0792] **제조 43: 시스/트랜스 메틸 4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트**

[0793] 

[0794] DCM (10 mL) 중 시스/트랜스 2-tert-부틸 3-메틸 4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2,3-디카복실레이트 (**p37**, 535 mg, 1.99 mmol)의 용액에, TFA (1 mL)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 용매를 그 다음 제거하고 조 혼합물을 SCX로 정제하고, MeOH로 먼저 세정하고 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하여, 시스/트랜스 메틸 4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트 (**p43**, 305 mg, y= 91%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 얻었다.

[0795] MS (*m/z*): 170.0 $[MH]^+$.

[0796] **제조 44: 시스/트랜스 메틸 2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트**

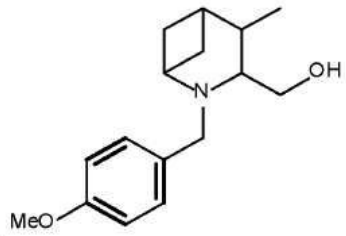
[0797] 

[0798] 건조 아세토니트릴 (11 mL) 중 시스/트랜스 메틸 4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트 (**p43**, 305 mg, 1.8 mmol), 탄산칼륨 (373 mg, 2.7 mmol), 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠 (0.292 mL, 2.16 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 50 ℃에서 밤새 교반했다. 그 다음, 혼합물을 여과하여 과잉 탄산칼륨을 제거하고, 여과물을 증발시켰다.

[0799] 조 물질을 SCX 카트리지로 정제하고, MeOH로 먼저 세정하고, 그 다음 MeOH 중 1N의 NH_3로 용출하여, 시스/트랜스 메틸 2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트 (**p44**, 457 mg, y= 87%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 무색 오일로서 얻었다.

[0800] MS (*m/z*): 290.3 $[MH]^+$.

[0801] **제조 45: 시스/트랜스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올**

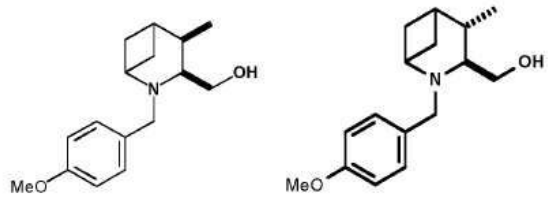
[0802] 

[0803] 시스/트랜스 2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트 (**p44**, 457 mg, 1.58 mmol)을 무수 THF (12 mL)에 용해시키고 0 ℃로 냉각시켰다. THF 중 1M의 $LiAlH_4$ (2.5 mL, 2.5 mmol)을 0 ℃에서 용액에 적가하고, 그 다음 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하고 rt에서 1시간 동안 교반했다. 그 다

음, 반응을 0 ℃에서 Na_2SO_4*10 H_2O로 켄칭하고 밤새 rt에서 교반되도록 했다. 그 다음, 이것을 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 SCX로 정제하고, MeOH로 먼저 세정하고 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하여 시스/트랜스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p45**, 400 mg, y= 97%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 무색 오일로서 얻었다.

[0804] MS (*m/z*): 262.3 $[MH]^+$.

[0805] **제조 46 및 제조 47: 시스-{2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (p46) 및 트랜스-{2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (p47)**

[0806] 

[0807] 시스/트랜스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올을, 시스/트랜스 2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트의 19.7 g 척도에 대해 **제조 45**에서와 유사체 절차에 따라 합성했다. 조 물질을 그 다음 염기성 조건 (용출액: 100% 중탄산암모늄 수용액을 암모니아으로 pH 10으로 CH_3CN 100%로 조정함)를 사용하는 RP상 FC로 정제하여 시스-{2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p46**, 11 g, y= 62%) 및 트랜스-{2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p47**, 2.6 g, y= 15%)을 얻었다.

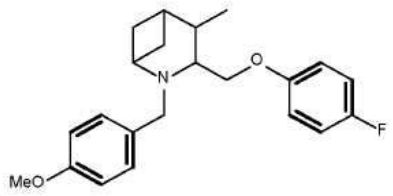
[0808] p46:

[0809] **NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*)**: d 7.19 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.74 - 3.78 (m, 1 H), 3.71 (d, 1 H), 3.62 (dd, 1 H), 3.54 (br. s, 1 H), 3.42 (d, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 2.96 - 3.11 (m, 1 H), 2.43 - 2.58 (m, 1 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 1.45 - 2.01 (m, 4 H), 1.12 (d, 3 H).

[0810] p47:

[0811] **NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*)**: d 7.18 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75 (dd, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.41 (d, 1 H), 3.32 (d, 1 H), 3.23 - 3.31 (m, 1 H), 2.32 (dd, 1 H), 2.07 - 2.26 (m, 2 H), 1.64 -1.82 (m, 2 H), 1.17 - 2.21 (m, 2 H), 0.97 (d, 3 H).

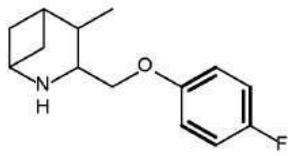
[0812] **제조 48: 시스/트랜스 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

[0813] 

[0814] 시스/트랜스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p45**, 400 mg, 1.53 mmol)을 무수 THF (8 mL)에 용해시켰다. 그 다음, 트리페닐포스핀 (600 mg, 2.3 mmol)을 첨가하고, 이어서 4-플루오로페놀 (257 mg, 2.3 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 15분 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. DIAD (0.453 mL, 2.3 mmol)을 적가하고 10분 후 빙욕을 제거하고, 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반되도록 하고; 그 다음 이것을1.5시간 동안 55 ℃로 가열시켰다. 반응을 RT로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 제거했다. 조물질을 그 다음 실리카겔상 FC (용출액: Cy:AcOEt 8:2)로 정제하여 시스/트랜스 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p48**, 492 mg, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)능 넛넉자. 물질 다음 단계에서 조물질로서 사용했다.

[0815] MS (*m/z*): 356.1 $[MH]^+$.

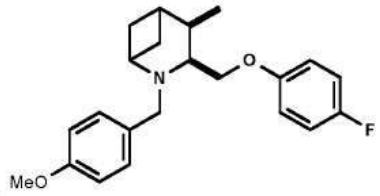
[0816] 제조 49: 시스/트랜스 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄

[0817] 

[0818] MeOH (10 mL) 중 시스/트랜스 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (p48, 492 mg, 조 물질: 추정된 1.38 mmol)의 용액에 암모늄 포르메이트 (1.89 g, 30 mmol) 및 $Pd(OH)_2$ 20% (200 mg)을 첨가했다. 혼합물을 65 ℃에서 20분 동안 교반하고, 그 다음 RT로 냉각시켰다. 촉매를 여과 제거하고, 용매를 증발시켰다. 물을 첨가하고, pH를 $NaHCO_3$로 7로 정정하고, 그 다음 수용액을 AcOEt로 추출했다. 유기상을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과했다. 용매를 증발시키고 조물질을 MeOH로 먼저 세정하고, 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하는 SCX로 정제하여 시스/트랜스 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (p49, 181 mg, y= 56%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 얻었다.

[0819] MS (*m/z*): 236.0 $[MH]^+$.

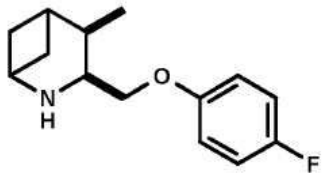
[0820] 제조 50: 시스-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄

[0821] 

[0822] THF (12 mL) 중 시스-[4-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-메틸-4-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올 (p46, 500 mg, 1.91 mmol), 4-플루오로페놀 (0.25 mL, 2.87 mmol) 및 트리페닐포스핀 (752.67 mg, 2.87 mmol)의 빙랭된 용액에, DIAD (0.57 mL, 2.87 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고 그 다음 55 ℃로 가열시키고 동일한 온도에서 2시간 동안 교반했다. 추가의 트리페닐포스핀 (752.67 mg, 2.87 mmol) 및 DIAD (0.57 mL, 2.87 mmol)을 첨가하고 반응을 55 ℃에서 1시간 동안 가열하고 그 다음 rt에서 밤새 교반되도록 했다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 조물질을 SCX 카트리지 상에 장입하고 MeOH로 세정하고 MeOH 중 1N 암모니아 용액으로 용출했다. 물질 수득된을 실리카겔상 FC (용출액: Cy 내지 Cy/AcOEt 7:3)로 정제하여 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-4-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (p50, 400 mg, 1.125 mmol, y= 59%)을 투명한 오일로서 얻었다.

[0823] MS (*m/z*): 356.4 $[MH]^+$.

[0824] 제조 51: 시스-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄

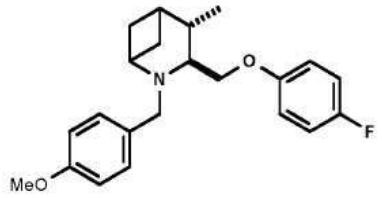
[0825] 

[0826] 메탄올 (20 mL) 중 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-4-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (p50, 400 mg, 1.13 mmol)의 용액에, 암모늄 포르메이트 (709.64 mg, 11.25 mmol) 및 수산화팔라듐 (80.15 mg, 0.110 mmol)을 첨가했다. 반응을 30분 동안 환류시키고 그 다음 혼합물을 실온으로 냉각시키고 촉매를 여과 제거했다. 여과물을 감압 하에서 증발시키고 수득된 조물질을 SCX 카트리지 상에 장입하고, MeOH로 세정하고 MeOH 중 1N 암모니아 용액으로 용출하여 시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로

[3.1.1]헵탄 (**p51**, 265 mg, y= quant)을 얻었다.

[0827] MS (*m/z*): 236.4 $[MH]^+$.

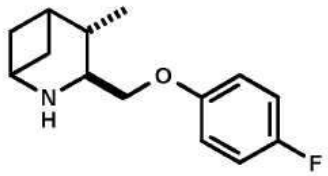
[0828] **제조 52: 트랜스-3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

[0829] 

[0830] THF (5 mL) 중 트랜스-[2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-4-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올 (**p47**, 164 mg, 0.63 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (246.88 mg, 0.94 mmol) 및 4-플루오로페놀 (105.51 mg, 0.94 mmol)을 첨가했다. 용액을 0 ℃에서 냉각시키고 DIAD (0.19 mL, 0.94 mmol)을 적가했다. 반응을 RT로 가온시키고 5분 후, 55 ℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응을 진공 하에서 농축시키고 잔류물을 실리카겔상 FC (용출액: cHex 100% 내지 cHex/AcOEt 1:1) 및 그 다음 추가의 SCX로 정제하고, MeOH로 세정하고 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하여 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-4-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p52**, 140 mg, y= 63%)을 황색 고체로서 얻었다.

[0831] MS (*m/z*): 356.4 $[MH]^+$.

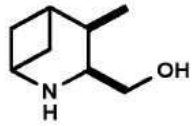
[0832] **제조 53: 트랜스-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

[0833] 

[0834] 메탄올 (10 mL) 중 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-4-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p52**, 140 mg, 0.39 mmol)의 용액에 암모늄 포르메이트 (248.37 mg, 3.94 mmol) 및 팔라듐 디하이드록사이드 (27.66 mg, 0.04 mmol)을 첨가했다. 반응을 65 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 냉각시키고, 그 다음 셀라이트 상에서 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH로 먼저 세정하고 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하는 SCX 카트리지로 정제하여 트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p53**, 92 mg, y= quant)을 황색 오일로서 얻었다. 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[0835] MS (*m/z*): 236.3 $[MH]^+$.

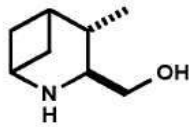
[0836] **제조 54: 시스-{4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올**

[0837] 

[0838] 메탄올 (8.5 mL) 중 시스-[2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올 (**p46**, 300 mg, 1.15 mmol)의 용액에, 암모늄 포르메이트 (723.83 mg, 11.48 mmol) 및 팔라듐 디하이드록사이드 (81.76 mg, 0.110 mmol)을 첨가했다. 반응을 가열 환류하고 동일한 온도에서 30분 동안 교반했다. 그 다음, 이것을 RT로 냉각시키고, 촉매를 여과 제거하고 여과물을 증발 건조된다. 조물질을 MeOH로 세정하고 MeOH 중 1N 암모니아 용액으로 용출하는 SCX 카트리지 상에 장입하여 시스-(4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메탄올 (**p54**, 155 mg, y= 95%)을 얻었다.

[0839] MS (*m/z*): 142.2 $[MH]^+$.

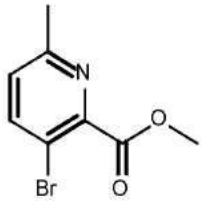
[0840] 제조 55: 트랜스-{4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올

[0841] 

[0842] 메탄올 (50 mL) 중 트랜스-[2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올 (**p47**, 600 mg, 2.3 mmol)의 용액에 암모늄 포르메이트 (1447.66 mg, 22.96 mmol) 및 팔라듐 디하이드록사이드 (161.19 mg, 0.23 mmol)을 첨가했다. 반응을 정치시켜서 60 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응을 셀라이트 상에서 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을, MeOH로 먼저 세정하고 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하는 SCX 카트리지로 정제하여 트랜스-(4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메탄올 (**p55**, 311 mg, y= 96%)을 황색 오일로서 얻었다. 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[0843] MS (*m/z*): 142.1 $[MH]^+$.

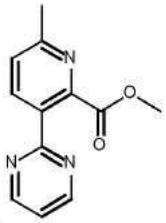
[0844] 제조 56: 메틸 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실레이트

[0845] 

[0846] 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실산 (1.5 g, 6.94 mmol)을에 용해시키고 MeOH (25 mL) 및 $SOCl_2$ (0.6 mL, 8.33 mmol)을 적가했다. 수득한 용액을 O/N 환류시켰다. 휘발성물질을 진공 하에서 제거한 다음 날, 잔류물을 물로 용해시키고, pH를 $NaHCO_3$로 7로 조정하고, 생성물을 DCM (2x)로 추출했다. 유기상을 건조 증발시켜 메틸 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실레이트 (**p56**, 1.35 g, y=84%)을 황색 오일로서 얻었다.

[0847] NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): d ppm 8.07-8.14 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

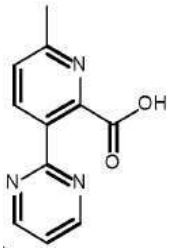
[0848] 제조 57: 메틸 6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카복실레이트

[0849] 

[0850] 메틸 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실레이트 (**p56**, 0.5 g, 2.17 mmol), 2-(트리부틸스탄닐)피리미딘 (0.76 mL, 2.39 mmol), Pd(PPh3)4 (250 mg, 0.22 mmol)을 마이크로파 바이알에서 디옥산 (10 mL)에서 혼합했다. 용액을 2분 동안 탈기하고 그 다음 1시간 동안 160 ℃ 조사했다. 냉각시킨 후 용액을 셀라이트 상에서 여과하고, EtOAc로 린스했다. 용매를 진공 하에서 제거하고 잔류물을 실리카겔상 FC (cHex 내지 40% AcOEt로 용출함)로 정제하여 메틸 6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카복실레이트 (**p57**, 100 mg, y=20%)를 얻었다.

[0851] MS (*m/z*): 230.0 $[MH]^+$.

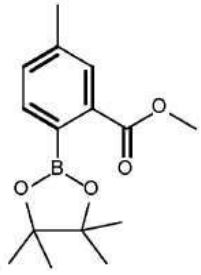
[0852] 제조 58: 6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카복실산

[0853] 

[0854] 메틸 6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카복실레이트 (p57, 100 mg, 0.43 mmol)을 EtOH/H_2O (4/1 mL)에 용해시키고 그 다음 NaOH (86 mg, 2.15 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 100 ℃ 3시간 동안 교반했다. 그 다음, 용액을 냉각시키고, EtOH을 진공 하에서 제거하고 수성상을 pH 2/3 까지 1N HCl로 산성화했다. 휘발성물질을 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 C18 카트리지상 RP (H_2O +0.1% HCOOH 내지 20% AcCN +0.1% HCOOH)로 정제하여 6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카복실산 (p58, 80 mg, y=87%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0855] MS (*m/z*): 216.1 $[MH]^+$.

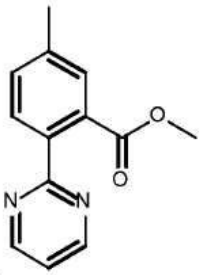
[0856] 제조 59: 메틸 5-메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[0857] 

[0858] 2-MeTHF (25 mL) 중 메틸 2-아이오도-5-메틸벤조에이트의 용액에 트리에틸아민 (3.0 mL, 21.7 mol)을 첨가하고 용액을 N_2로 탈기시켰다. 피나콜 보란 (1.56 mL, 10.8 mol)을, 퍼지를 유지하면서 (15분에 걸쳐) 교반 용액에 느리게 첨가했다. 용액을 10분 동안 추가 탈기하고 Tri-o-톨릴포스핀 (110 mg, 0.36 mol)을 첨가하고, 이어서 팔라듐 (II) 아세테이트 (50 mg, 0.22mol). 이것은, 11 ℃에서 25 ℃로의 느린 발열과 함께, 즉시 흑색으로 변하게 했다. 이 시점에서 지연된 발열을 관측했고 반응 온도는 60 ℃로 상승되었다 (45분에 걸쳐). 반응 온도는 77 ℃로 상승되렀고 2시간 동안 에이징되었다. 열원을 제거하고 반응을 냉각시키고, 1시간 동안 교반했다. 26 w/w% 염화암모늄 용액을 매우 느리게 첨가하여 가스 방출 및 발열을 조절했고, 이는 흑색이 침전되어 형성되도록 했다. 상청액을 43 mL의 물을 이미 함유한 추출기로 이전시켰다. 나머지 흑색 슬러리를 여과하고 디에틸 에테르로 세정했다. 용액을 분별 깔때기로 이전시키고 층을 분리하고 조물질을 실리카겔상 FC (용출액: Cy/EtoAc 8/2)로 정제하여 메틸 5-메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (p59, 1.51 g, y=76%)를 얻었다.

[0859] MS (*m/z*): 276.0 $[M]^+$.

[0860] 제조 60: 메틸 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조에이트

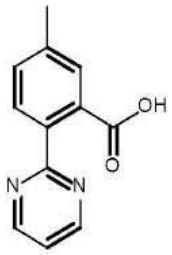
[0861] 

[0862] 2-MeTHF (20 mL) 중 메틸 5-메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (p59, 1.51 g, 5.5 mmo

l)의 용액에, 2-클로로피리미딘 (0.756 g, 6.6 mmol) 및 탄산나트륨 (1.75 g, 16.5 mmol)을 첨가했다. 이러한 교반 현탁액에 물 (4 mL)을 첨가했다. 탁한 슬러리를 45분 동안 질소로 탈기시키고, 그 다음 $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 부가물 (0.163 g, 0.2 mmol)을 첨가했다. 내부 온도를 74 ℃로 설정하고 혼합물을 16시간 동안 교반했다. 반응은 완료되었고 따라서 이것을 실온으로 냉각시키고10분 동안 교반을 유지하면서 물 (6 mL) 및 디에틸 에테르 (12 mL) 으로 처리했다. 이러한 용액을 추가의 디에틸 에테르 (12 mL) 및 물 (8 mL) 그 다음 12 mL의 디에틸 에테르로 더 세정하여 여과했다. 층을 분리하고, 유기물을 건조시키고 농축시키고 조물질을 실리카겔상 FC (용출액: Cy/EtoAc 7/3)로 정제하여 메틸 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조에이트 (**p60**, 231 mg, y= 18%)를 얻었다.

[0863] MS (*m/z*): 228.0 $[MH]^+$.

[0864] **제조 61: 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조산**

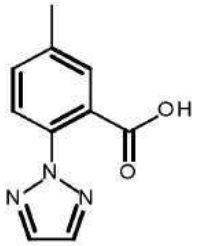
[0865] 

[0866] 2-Me-THF (4 mL) 중 메틸 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조에이트 (**p60**, 231 mg, 1.01 mmol)의 용액에 물 (2.5 mL) 및 수산화나트륨 용액 (10 N) (1.25 mL)을 첨가했다.

[0867] 반응은 적색으로 변했고, 혼합물을 72 ℃로 가열시키고 그 온도에서 밤새 교반했다. 반응은 완료되었고; 따라서 이것을 RT로 냉각시키고 물 및 디에틸 에테르를 세정하는 추출기로 이전시켰다. 층을 분리하고 수성상을 다시 디에틸 에테르로 2회 추출했다. 수성층을 HCl (12 N)로 산성화했다. 침전된을 형성된, 이것을 물로 세정하여 여과하고 건조시켜 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조산 (**p61**, 140 mg, y= 65%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0868] MS (*m/z*): 214.0 $[MH]^+$.

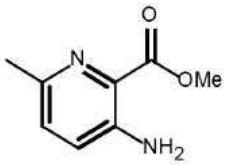
[0869] **제조 62: 5-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-벤조산**

[0870] 

[0871] DMF (3.5 mL) 중 메틸 2-아이오도-5-메틸벤조에이트 (1.00 g, 3.6 mmol)의 용액에, 1*H*-1,2,3-트리아졸 (530 mg, 7.7 mmol), 탄산세슘 (2.49 g, 7.6 mmol), 구리 (I) 아이오다이드 (40 mg, 0.21 mmol) 및 (*R*,*R*)-(-)-*N*,*N'*-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (110 mg, 0.77 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 120 ℃ 마이크로웨이브 조사에서 20분 동안 교반하고, 그 다음 10분의 추가 시행을 수행된. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (2x30 mL)로 세정했다. 수성층을 1N의 HCl을 첨가하여 산성화하고 에틸 아세테이트 (3x25 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 FC (DCM/MeOH 95:5 내지 85:15로 용출함)로 정제하여 5-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-벤조산 (**p62**, 495 mg, y= 51%)을 옅은 오렌지 고체로서 얻었다.

[0872] MS (*m/z*): 204.0 $[MH]^+$.

[0873] **제조 63: 메틸 3-아미노-6-메틸피리딘-2-카복실레이트**

[0874] 

[0875] **단계 a:**

[0876] 6-메틸피리딘-2,3-디카복실산 (5.50 g, 30.36 mmol)을 아세트산 무수물 (14.3 mL)에 용해시키고 혼합물을 100 ℃에서 질소 하에서 5시간 동안 가열했다. 휘발성물질을 진공 하에서 제거하여 2-메틸-5H,7H-푸로[3,4-b]피리딘-5,7-디온 (**Int. a**, 4.97 g)을 얻었다.

[0877] **단계 b:**

[0878] 2-메틸-5H,7H-푸로[3,4-b]피리딘-5,7-디온 (**Int. a**, 4.97 g, 30,47 mmol)을 교반 하에서 MeOH (30 mL)에5분에 걸쳐 0 ℃에서 나누어서 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 실온에서 추가 2.5시간 동안 교반했다. 용액을 감압 하에서 증발시키고 잔류물을 톨루엔 (60 mL)로부터 재결화했다. 재결정화을 3회 반복하여 2-(메톡시카보닐)-6-메틸피리딘-3-카복실산 및 3-(메톡시카보닐)-6-메틸피리딘-2-카복실산의 혼합물 (**Int. b**, 2.7 g)을 황색 고체로서 얻었다.

[0879] **단계 c:**

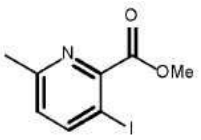
[0880] **Int. b** (2.7 g, 13.85 mmol)을 톨루엔 (100 mL)에 현탁시키고 DIPEA (2.9 mL, 16.64 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 10 분 실온에서 교반하고, 그 다음 디페닐 아지도프로스페이트 (4.05 g, 14.7 mmol)을 한번에 첨가하고 혼합물을 가열 환류하고 그 온도에서 1시간 동안 교반했다. 용액을 실온으로 냉각시키고 t-BuOH (5.82 mL, 61 mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 그 다음 70 ℃에서 1시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각시켰다. Et_2O을 첨가하고 수득한 용액을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세정했다. 수성상을 조합시키고 Et_2O로 다시 추출했다. 조합된 유기물을 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 조물질을 실리카겔상 FC (용출액: Cy/EtOAc 7/3)로 정제하여 메틸 3-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}-6-메틸피리딘-2-카복실레이트 (**Int. c**, 2 g)를 백색 고체로서 얻었다.

[0881] **단계 d:**

[0882] **Int. c** (2 g, 7.5 mmol)을 DCM (50 mL)에 용해시키고 그 다음 TFA (7.5 mL, 97.5 mmol)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조물질을 MeOH로 세정하고 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하는 SCX 카트리지로 정제하여 메틸 3-아미노-6-메틸피리딘-2-카복실레이트 (**p63**, 1.2 g, y= 24%, 4개의 단계에 걸쳐)을 얻었다.

[0883] **MS (*m/z*):** 166.9 $[MH]^+$.

[0884] **제조 64: 메틸 3-아이오도-6-메틸피리딘-2-카복실레이트**

[0885] 

[0886] 물 중 6N의 HCl 용액 (30.75 mL, 41 mmol)을 메틸 3-아미노-6-메틸피리딘-2-카복실레이트 (**p63**, 1.2 g, 7.22 mmol)에 첨가하고 수득한 옅은 황색 혼합물을 물 (2 X 10 mL)로 희석하고 그 다음 0 ℃ (내부 온도)로 냉각시켰다.

[0887] 물 (5 mL) 중 아질산나트륨 (0.730 g, 10.6 mmol)의 용액을 1분에 걸쳐 혼합물에 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 물 (5 mL) 중 KI (2.6 g, 15.5 mmol)의 용액을 1분에 걸쳐 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반 하에 두었다 (0 ℃ 내지 +5 ℃의 온도). AcOEt 및 물을 첨가하고, 상들을 분리하고 수성물을 AcOEt로 다시 추출했다. 조합된 유기물을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세정하고; 이전의 추출로부터의 수용액을 $NaHCO_3$

포화 용액으로 중화하고 EtOAc로 추출했다. 모든 조합된 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조물질을 실리카겔상 FC (용출액: Cy/EtOAc 7/3)로 정제하여 메틸 3-아이오도-6-메틸피리딘-2-카복실레이트 (**p64**, 1.2 g, y= 60%)를 얻었다.

[0888] MS (*m/z*): 277.8 $[M]^+$.

[0889] **제조 65: 6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카복실산**

[0890]

[0891] **단계 a:**

[0892] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 메틸 3-아이오도-6-메틸피리딘-2-카복실레이트 (**p64**, 1.2 g, 4.33 mmol), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-티아졸 (1.5 mL, 4.64 mmol) 및 $Pd(Ph_3P)_4$ (0.500 g, 0.433 mmol)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 NH_4Cl (포화 용액)로 세정하고 pH 약 5-6까지 1N의 HCl로 정정했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EtOAc로 추가 추출했다. 조합된 유기물을 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과했다. 조물질을 실리카겔상 FC (용출액: Cy/ EtOAc 7/3)로 정제하여 메틸 6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카복실레이트 (**Int. a**, 0.61 g)를 얻었다.

[0893] **단계 b:**

[0894] THF (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 **Int.** (0.61 g, 2.60 mmol) 및 LiOH (0.164 g, 3.90 mmol)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 NH_4Cl (포화 용액)로 세정하고 pH를 HCl 으로 5-6으로 조정했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EtOAc로 다시 추출했다. 조합된 유기물을 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과했다. 용매를 증발시켜 6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카복실산 (**p65**, 0.6 g, y= 63%, 2 단계에 걸쳐)를 백색 고체로서 얻었다.

[0895] MS (*m/z*): 176.9 $[MH]^+$.

[0896] **제조 66: 5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조산**

[0897]

[0898] **단계 a:**

[0899] 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-티아졸 (0.629 mL, 2 mmol)을 마이크로웨이브 튜브에서 디옥산 (4 mL)에 용해시키고, 그 다음 메틸 2-아이오도-5-에틸벤조에이트 (0.568 mL, 2.4 mmol) 및 팔라듐 테트라키스 (232 mg, 0.1 mmol)을 첨가했다. 고체가 용해되면, 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 60분 동안 120 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 그 다음 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 유기상을 건조시키고 감압 하에서 농축하고 조물질을 NH 칼럼상 FC (용출액: Cy:AcOEt 7:3)로 정제하여 메틸 5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조에이트 (**Int. a**, 0.46 g)를 얻었다.

[0900] **단계 b:**

[0901] THF (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 **Int.** (0.46 g, 1.97 mmol) 및 LiOH (0.124 g, 2.96 mmol)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 NH_4Cl (포화 용액)로 세정하고 pH를 1N의 HCl로 5-6으로 조정했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EtOAc로 다시 추출했다. 조합된 유기물을 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과했다. 용매를 증발시켜 5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조산 (**p66**, 0.43 g, y= quant)를 백색 고체로서 얻었다.

[0902] MS (*m/z*): 176.9 $[MH]^+$.

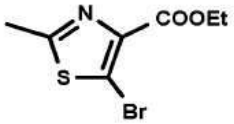
[0903] 제조 67: 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카복실산

[0904]

[0905] 오버헤드 자석 교반기, 환류 콘덴서, 및 질소 유입구가 장착된 3-구 둥근바닥 플라스크에 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실산 (5.0 g, 23.14 mmol), 요오드화구리 (0.221 g, 1.16 mmol), 및 Cs_2CO_3 (15.08 g, 46.28 mmol)을 첨가했다. 이들 고체에 디옥산 (25 mL), 그 다음 물 (1 mL), 그 다음 1H-1,2,3-트리아졸 (2.7 mL, 46.28 mmol), 및 마지막으로 트랜스-N,N'-디메틸-사이클로헥산-1,2-디아민 (0.730 mL, 4.63 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 그 다음 100 ℃로 가열하고 그 온도에서 밤새 교반했다. 다음 날, 혼합물을 RT로 냉각시키고 MTBE 및 물을 첨가했다. 격렬한 혼합 후, 층을 분리하고 최하부 수성층을 6N HCl로 pH 2로 산성화했다. 수득한 침전물을 여과로 제거하여 제1 수확의 표적 화합물 (1 g)을 얻었다. 모액을 농축시키고 C18 카트리지상 FC (용출액: H_2O+0.1% 포름산 내지 H_2O/ACN + 0.1% 포름산 95:5)로 정제했다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 이전의 수확과 조합하여 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카복실산 (p67, 2.3 g, y= 49%)를 얻었다. FC로부터의 혼합 분획을 증발시켜 덜 순수한 배치의 표적 화합물 (1.2 g, 95 % 순도)을 얻었다.

[0906] MS (*m/z*): 205.1 $[M]^+$.

[0907] 제조 68: 에틸 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트

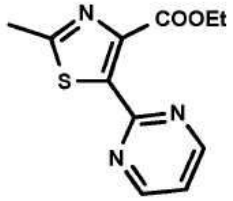


[0908]

[0909] MeCN (30 mL) 중 2-메틸-4-티아졸카복실산 에틸 에스테르 (3 g, 17.52 mmol)의 용액에, 1-브로모파이롤리딘-2,5-디온 (6.24 g, 35.04 mmol)을 첨가했다. 반응을 가열 환류하고 동일한 온도에서 20시간 동안 교반했다. 그 다음, 이것을 RT로 냉각시키고 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. ss $NaHCO_3$ (aq)을 첨가하고 혼합물을 15분 동안 동일한 온도에서 교반했다. MeCN을 감압 하에서 제거하고 DCM을 첨가했다. 수성층을 DCM로 몇 번 추출하고, 조합된 유기층을 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조물질을 실리카겔상 FC (용출액: 100:0 내지 70:30의 Cy/EtOAc)로 정제하여 에틸 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (p68, 2.95 g, y= 67%)을 옅은 오렌지 고체로서 얻었다.

[0910] MS (*m/z*): 249.8 $[M]^+$.

[0911] 제조 69: 에틸 2-메틸-5-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-4-카복실레이트



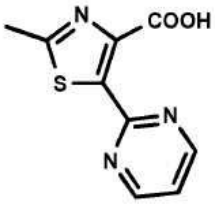
[0912]

[0913] DMF (12 mL) 중 에틸 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (p68, 250.11 mg, 1 mmol)의 용액에, 세슘 플루오라이드 (305.82 mg, 2 mmol), 구리(I) 아이오다이드 (19.05 mg, 0.100 mmol) 및 팔라듐 트리페닐포스핀 (115.56 mg, 0.100 mmol)을 첨가하고 혼합물을 20분 동안 질소로 탈기시켰다. 트리부틸(2-피리미디닐)스탄난 (0.32 mL, 1 mmol)을 첨가하고 반응을 밀봉하고 마이크로웨이브 조사 하에서 130 ℃에서 20분 동안 교반했다. 반응을 EtOAc로 희석하고 aq. 1M KF 용액을 첨가했다. 2개의 상을 실온에서 1시간 동안 교반하고 그 다음 분리

했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거했다. 조물질을 실리카겔상 FC (용출액: 100:0 내지 50:50의 Cy/EtOAc)로 정제하여 에틸 2-메틸-5-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (p69, 92.5 mg, y= 37%)를 얻었다.

[0914] MS (*m/z*): 250.0 $[MH]^+$.

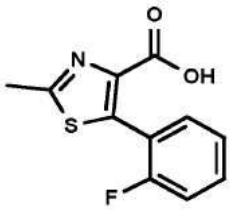
[0915] **제조 70: 2-메틸-5-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-4-카복실산**

[0916] 

[0917] 에탄올 (2.5 mL) 중 에틸 2-메틸-5-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (p69, 92.5 mg, 0.370 mmol) 및 1M 수산화나트륨 (1 mL, 1 mmol)의 용액을 80 ℃로 가열시키고 그 온도에서 20분 동안 교반했다. 반응을 실온에 도달하도록 하고 그 다음 2M HCl (aq.)을 pH 4-5까지 첨가했다. 형성된 침전물을 여과 제거하고, 물로 세정하고 고진공 하에서 건조시켜 2-메틸-5-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-4-카복실산 (p70, 81.6 mg, y= quant)을 얻었다.

[0918] MS (*m/z*): 221.9 $[MH]^+$.

[0919] **제조 71: 5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산**

[0920] 

[0921] **단계 a:**

[0922] THF (15 mL) 중 2-플루오로벤즈알데하이드 (4.24 mL, 40.29 mmol) 및 메틸 2,2-디클로로아세테이트 (4.17 mL, 40.29 mmol)의 용액을 THF (40 mL) 중 t-BuOK (4.52 g, 40.29 mmol)의 교반 현탁액에, - 60 ℃에서 그리고 질소 분위기 하에서 적가했다. 수득한 반응 혼합물을 4시간 동안 -60 ℃에서 교반하고, 그 다음 이것을 RT에 도달하도록 하고 밤새 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, DCM 및 빙랭수를 첨가하고, 유기상을 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 실리카겔상 FC (100/0 내지 1/1의 Cy/EA로 용출함)로 정제하여 생성물 메틸 3-클로로-3-(2-플루오로페닐)-2-옥소프로파노에이트 (Int. a, 7.5 g)을 갈색 오일로서 얻었다. 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[0923] **단계 b:**

[0924] MeOH 건조 (60 mL) 중 Int. (7.5 g, 32.52 mmol)의 용액에 티오아세트아미드 (2.44 g, 32.52 mmol)을 첨가했다. 용액을 60 ℃에서 밤새 교반했다. 반응을 진공 하에서 농축하여 메틸 5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (Int. b, 9 g)을 조물질로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[0925] **단계 c:**

[0926] THF/H_2O/MeOH (50 mL/10 mL/50 mL) 중 Int. b (8.17 g, 32.52 mmol)의 용액에 LiOH.H_2O (6.8 g, 162.6 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하고, 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고, s.s.의 $NaHCO_3$을 첨가하고 혼합물을 DCM로 희석했다. 상들을 분리하고 수성상을 pH = 3까지 1 N의 HCl로 산성화하고 AcOEt로 추출했다. 유기상을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 C18 칼럼상 FC (용출액: 100 % 물 + 0.1 % FA 내지 100% CH_3CN + 0.1 % FA)로 정제하여 5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산 (p71, 504 mg, y = 6.5%)을 황색 고체로서 얻었다.

[0927] MS (*m/z*): 238.1 $[MH]^+$.

[0928] **제조 72: 5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산**

[0929]

[0930] **단계 a:**

[0931] THF (10 mL) 중 4-플루오로벤즈알데하이드 (3.46 mL, 32.25 mmol) 및 메틸 2,2-디클로로아세테이트 (3.67 mL, 35.5 mmol)의 용액을 적하 깔때기로 THF (40 mL) 중 t-ButOK (4.34 g, 38.7 mmol)의 냉각 현탁액 (T= -78 ℃)에 첨가했다. -78 ℃에서 4시간 후, 혼합물을 RT로 가온시키고, 그 다음 그 온도에서 밤새 교반했다. 휘발성물질을 그 다음 제거하고 조물질을 물과 DCM 사이에서 분할시켰다. 상들을 분리하고 유기상건조 농축시켜 메틸 3-클로로-3-(4-플루오로페닐)-2-옥소프로파노에이트 (**Int. a**, 7.6 g)을 조 물질로서 얻었다.

[0932] **단계 b:**

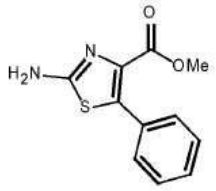
[0933] **Int.** (7.6 g, 조물질은 32.25 mmol인 것으로 추정)을 CH_3CN (60 mL)에 용해시키고 그 다음 티오아세트아미드 (2.42 g, 32.25 mmol) 및 분자체 (4 Å)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 분자체를 제거하고 용매 증발시켰다. 잔존 황색 오일을 MeOH (50 mL)에 용해시키고 혼합물을 환류에서 4시간 동안 가열했다. 그 다음, 혼합물을 RT로 냉각시키고, MeOH 중 2 mL의 HCl ~1.25 M 용액을 첨가하고 혼합물을 추가 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 그 다음 RT로 냉각시키고, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 물과 DCM 사이에서 분할시켰다. 상들을 분리하고 유기 물을 건조 농축시켜 메틸 5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**Int. b**, 1 g)을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 조물질로서 사용했다.

[0934] **단계 c:**

[0935] THF (5 mL) 중 **Int. b** (0.6 g, 조물질은 2.38 mmol인 것으롤 추정)의 용액에, 물 (5 mL) 및 수산화리튬 (0.15 g, 3.57 mmol)을 첨가하고 용액을 밤새 rt에서 교반했다. THF을 감압 하에서 제거하고 수성상을 6 N HCl의 첨가로 산성화했다. 물을 감압 하에서 제거하고 조물질을 C18 카트리지상 RP (H_2O +0.1% HCOOH 내지 100% ACN +0.1% HCOOH)로 정제하여 5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p72**, 430 mg)를 백색 고체로서 얻었다.

[0936] MS (*m/z*): 238.1 $[MH]^+$.

[0937] **제조 73: 메틸 2-아미노-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실레이트**

[0938] 

[0939] **단계 a:**

[0940] THF (30 mL) 중 벤즈알데하이드 (9.6 mL, 94.23 mmol) 및 메틸 2,2-디클로로아세테이트 (9.8 mL, 94.23 mL)의 용액을 THF (100 mL) 중 t-BuOK (10.57 g, 94.23 mmol)의 교반 현탁액에, - 60 ℃에서 및 질소 분위기 하에서 적가했다. 수득한 반응 혼합물을 4시간 동안 -60 ℃에서 교반하고, 그 다음 이것을 RT에 도달하도록 하고 밤새 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, DCM 및 빙랭수를 첨가하고, 유기상을 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다.

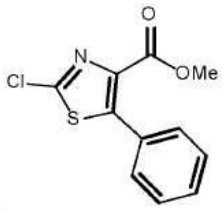
[0941] 조 물질을 실리카겔상 FC (100/0 내지 78/22의 Cy/EA로 용출함)로 나누어서 정제하여 메틸 3-클로로-2-옥소-3-페닐프로파노에이트 (**Int. a**, 5 g 전체적인)을 무색 오일로서 얻었다.

[0942] **단계 b:**

[0943] 아세톤 (6 mL) 중 **Int.** (1.01 g, 4.75 mmol)의 용액을 아세톤 (10 mL) 중 티오우레아 (0.36 g, 4.75 mmol)의 현탁액에 첨가하고 수득한 반응 혼합물을 밤새 58 ℃ (외부 온도)에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 고체를 아세톤으로 세정하고 진공 하에서 건조시켜 메틸 2-아미노-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p73**, 0.70 g, y= 16%, 2 단계에 걸쳐)를 백색 고체로서 얻었다.

[0944] **MS (*m/z*):** 235.0 $[MH]^+$.

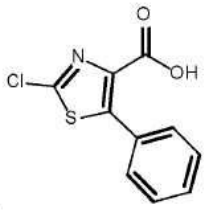
[0945] **제조 74: 메틸 2-클로로-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실레이트**

[0946] 

[0947] MeCN (6 mL) 중 메틸 2-아미노-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p73**, 0.35 g, 1.49 mmol)의 교반 혼합물에, rt에서 그리고 질소 분위기 하에서, $CuCl_2$ (260 mg, 1.94 mmol)을 첨가하고, 이어서 3-메틸부틸 아질산염 (0.3 mL, 2.24 mmol)을 느리게 적가하고 수득한 반응 혼합물을 rt에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 용액 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 DCM 및 물에서 취하고, 유기상을 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔상 FC (용출액: 100/0 내지 85/15의 Cy/아세톤)로 정제하여 메틸 2-클로로-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p74**, 195 mg, y= 51%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0948] **MS (*m/z*):** 254.0 $[MH]^+$.

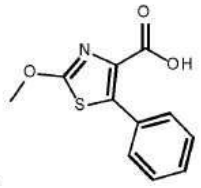
[0949] **제조 75: 2-클로로-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산**

[0950] 

[0951] THF/MeOH (7 /4 mL) 중 메틸 2-클로로-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p74**, 310 mg, 1.22 mmol)의 용액에 물 (2 mL) 중 $LiOH.H_2O$ (513 mg, 12.22 mmol)의 용액을 첨가하고 수득한 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔류물을 ~ pH 5-6까지 DCM 및 HCl의 수성 1N 용액으로 취했다. 혼합물을 상분리기 카트리지에 이동시키고 용액을 진공 하에서 농축하여 2-클로로-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p75**, 241 mg, y= 82%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0952] **MS (*m/z*):** 240.0 $[MH]^+$.

[0953] **제조 76: 2-메톡시-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산**

[0954] 

[0955] MeOH (8 mL) 중 메틸 2-클로로-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p75**, 383 mg, 1.51 mmol)의 교반 용액에, rt에서 그리고 질소 분위기 하에서, MeONa (163 mg, 3.02 mmol)을 부분씩 첨가하고 수득한 반응 혼합물을 밤새 50 ℃에서 및 그 다음 36시간 동안 rt에서 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 DCM 및 물로 취

했다. (수성 1 M HCl을 pH ~6까지 혼합물에 첨가함), 유기상을 상 분리기 카트리지 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조물질을 먼저 실리카겔상 FC (용출액: 100/0 내지 98/2의 DCM/MeOH)로, 그 다음 C18 카트리지 상 RP (H_2O +0.1% HCOOH 내지 100% ACN +0.1% HCOOH)로 정제하여 2-메톡시-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p76**, 100 mg, y= 27%)을 옅은 황색 고체로서 얻었다.

[0956] MS (*m/z*): 236.1 $[MH]^+$.

[0957] **제조 77: 2-사이클로프로필-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산**

[0958]

[0959] **단계 a:**

[0960] THF (30 mL) 중 벤즈알데하이드 (9.6 mL, 94.23 mmol) 및 메틸 2,2-디클로로아세테이트 (9.8 mL, 94.23 mL)의 용액을 THF (100 mL) 중 t-BuOK (10.57 g, 94.23 mmol)의 교반 현탁액에, - 60 ℃에서 그리고 질소 분위기 하에서 적가했다. 수득한 반응 혼합물을 4시간 동안 -60 ℃에서 교반하고, 그 다음 이것을 RT에 도달하도록 하고 밤새 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, DCM 및 빙랭수를 첨가하고, 유기상을 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다.

[0961] 조 물질을 실리카겔상 FC 나누어서 (100/0 내지 78/22의 Cy/EA로 용출함)로 정제하여 메틸 3-클로로-2-옥소-3-페닐프로파노에이트 (**Int. a**, 5 g 전체적인)을 무색 오일로서 얻었다.

[0962] **단계 b:**

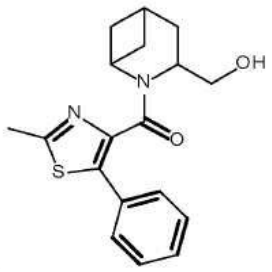
[0963] MeCN (4 mL) 중 **Int.** (360 mg, 1.69 mmol)의 용액에, 사이클로프로판카보티오아미드 (171 mg, 1.69 mmol) 및 분자체 (0.2 g)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 rt에서 진탕했다. 반응은 UPLC 분석으로 검출되지 않았다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 메탄올 (5 mL)을 첨가하고 혼합물을 밤새 60 ℃에서 진탕했다. 혼합물을 여과하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 FC (용출액: 100/0 내지 85/15의 Cy/EA)로 정제하여 메틸 2-사이클로프로필-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**Int. b**, 135 mg)를 얻었다.

[0964] **단계 c:**

[0965] THF/H_2O/MeOH (2.5 mL/1 mL/0.5 mL) 중 **Int. b** (135 mg, 0.52 mmol)의 용액에 LiOH.H_2O (109 mg, 2.60 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 1 N의 HCl 수용액으로 취하고 수득한 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기상을 상분리기 카트리지 상에서 건조시키고 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 조물질을 C18 카트리지상 RP (H_2O +0.1% HCOOH 내지 70% ACN +0.1% HCOOH)로 정제하여 2-사이클로프로필-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p77**, 53 mg)를 백색 고체로서 얻었다.

[0966] MS (*m/z*): 235.0 $[MH]^+$.

[0967] **제조 78: [2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올**

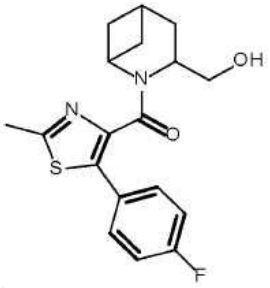
[0968] 

[0969] 2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산 (235 mg, 1.07 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해시키고, 그 다음 HATU (479 mg, 1.26 mmol)을 첨가하고, 이어서 DIPEA (0.370 mL, 2.13 mmol)을 첨가했다. 수득한 용액을 10분 동안 교반

하고, 그 다음 DMF (1 mL) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메탄올 (**p19**, 123 mg, 0.97 mmol)을 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 NH_4Cl ss 및 DCM로 희석하고, 2개의 상을 분리하고 생성물을 DCM으로 2회 추출했다. 조합된 유기물을 상분리기 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 NH 칼럼상 FC (용출액: Cy 내지 EtOAc 100%)로 정제하여 [2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올 (**p78**, 160 mg, y= 50%)을 옅은 황색 포움으로서 얻었다.

[0970] MS (*m/z*): 329.2 $[MH]^+$.

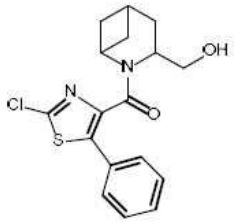
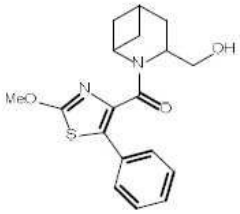
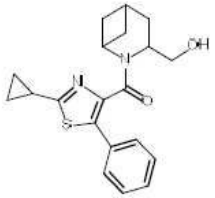
[0971] **제조 79: {2-[5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올**

[0972] 

[0973] DMF (2 mL) 중 5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p72**, 78.3 mg, 0.33 mmol)의 용액에 HATU (148 g, 0.39 mmol) 및 DIPEA (0.1 mL, 0.66 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고 DMF (1 mL) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 하이드로클로라이드 (**p20**, 50 mg, 0.30 mmol) 및 DIPEA (0.07 mL, 0.36 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물을 첨가하고 반응을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 FC C18 카트리지 (100 % H_2O + 0.1 % FA 내지 CH_3CN + 0.1 % 100 %의 용출액)로 정제하여 {2-[5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p79**, 0.076 g, y = 73%)을 황색 오일로서 얻었다.

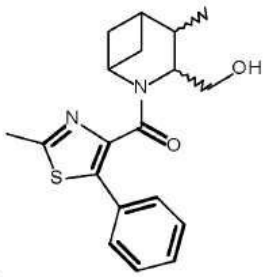
[0974] MS (*m/z*): 347.0 $[MH]^+$.

[0975] 하기 중간체를, 아래의 표에서 보고된 바와 같이 제조 79 에서와 유사한 절차를 사용하여 제조하되 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메탄올 하이드로클로라이드 (**p20**)을 적절한 카복실산 (RCOOH)과 반응시켰다.

제조 번호	구조	명칭	RCOOH	MS (*m/z*): [MH]$^+$	Y%
p80		[2-(2-클로로-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올	**p75**	349.2	73
p81		[2-(2-메톡시-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올	**p76**	345.2	60
p82		[2-(2-사이클로프로필-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올	**p77**	355.4	84

[0976]

[0977] **제조 83: 시스/트랜스 [4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올**

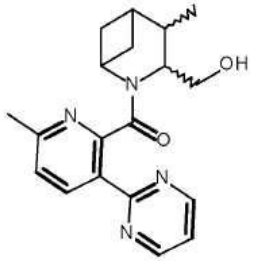


[0978]

[0979] 2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산 (426 mg, 1.95 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해시키고, 그 다음 HATU (875 mg, 2.3 mmol)을 첨가하고, 이어서 DIPEA (0.4 mL, 2.3 mmol)을 첨가했다. 수득한 용액을 20분 동안 교반하고, 그 다음 이것을 DMF (2 mL) 중 시스/트랜스 {4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p39**, 250 mg, 1.77 mmol)의 용액에 첨가하고 1시간 동안 rt에서 교반했다. 혼합물을 s.s.의 $NaHCO_3$로 희석하고 AcOEt로 추출했다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조물질을 실리카겔상 FC (용출액: DCM 내지 DCM/MeOH 8: 2)로, 그 다음 RP C18 카트리지 (0.1%의 포름산을 갖는 물/CH_3CN 95:5 내지0.1%의 포름산을 갖는 물/CH_3CN 5:95)로 정제하여 시스/트랜스 [4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올 (**p83**, 390 mg, y = 64 %, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 얻었다.

[0980] MS (*m/z*): 343.3 [MH]$^+$.

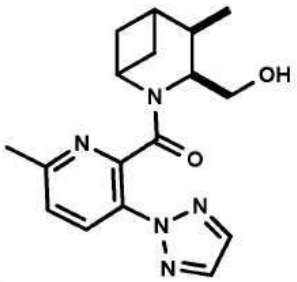
[0981] **제조 84: 시스/트랜스 {4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올**

[0982] 

[0983] DMF (10 mL) 중 6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카복실산 (**p58**, 703 mg, 3.27 mmol)의 용액에, HATU (1.24 g, 3.27 mmol) 및 DIPEA (1.14 mL, 6.53 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고 그 다음 이것을 DMF (4 mL) 중 시스/트랜스 {4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p39**, 419 mg, 2.97 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응을 진공 하에서 농축시키고 잔류물을 C18 카트리지상 RP (용출액: 100 % H_2O + 0.1 % FA 내지 CH_3CN + 0.1 % 100 %)로 정제하여 시스/트랜스 {4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p84**, 230 mg, y = 22%, 시스와 트랜스 부분입체이성질체의 혼합물)을 얻었다.

[0984] MS (*m/z*): 339.1 $[MH]^+$.

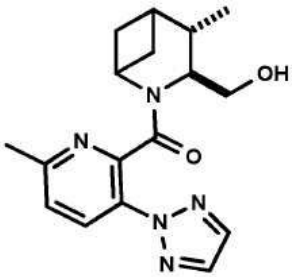
[0985] **제조 85: 시스-{4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올**

[0986] 

[0987] DMF (4 mL) 중 6-메틸-3-(트리아졸-2-일)피리딘-2-카복실산 (**p67**, 478.05 mg, 2.34 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.39 mL, 2.34 mmol)의 용액에, HATU (890.19 mg, 2.34 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 그 다음 이것을 DMF (8 mL) 중 시스-{4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p54**, 290 mg, 1.95 mmol)의 교반 용액에 적가했다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반했다. EtOAc을 첨가하고 유기층을 ss $NaHCO_3$, ss NH_4Cl 및 염수로 세정했다. 수성상을 EtOAc로 다시 추출하고, 유기층을 조합시키고, 건조시키고 증발시켰다. 수득된 조물질을 RP상 FC (용출액: H_2O + 0.1% HCOOH/ 95:5 내지 50:50의 MeCN + 0.1% HCOOH)로 정제하여 시스-{4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p85**, 353 mg, y = 55%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0988] MS (*m/z*): 328.1 $[MH]^+$.

[0989] **제조 86: 트랜스-{4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올**

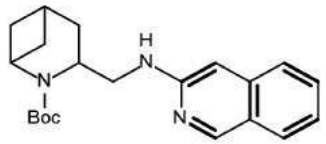
[0990] 

[0991] DMF (12 mL) 중 6-메틸-3-(트리아졸-2-일)피리딘-2-카복실산 (**p67**, 540 mg, 2.64 mmol) 및 HATU (1 g, 2.64

mmol)의 용액에 DIPEA (0.46 mL, 2.64 mmol)을 첨가했다. 반응을 rt에서 20분 동안 교반하고 그 다음 DMF (6 mL) 중 트랜스-(2-메틸-4-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메탄올 (p55, 311 mg, 2.2 mmol)의 사전-냉각된 (0 ℃) 용액에 첨가했다. 반응을 rt에서 3시간 동안 교반하고, 그 다음 $NaHCO_3$의 s. s. 용액을 첨가하고 반응을 AcOEt로 추출했다. 유기상을 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 FC (용출액: cHex 100 % 내지 AcOEt 100 %)로 정제하여 트랜스-{4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3- 일}메탄올 (p86, 700 mg, y= 97%)을 황색 오일로서 얻었다.

[0992] MS (*m/z*): 328.3 $[MH]^+$.

[0993] **제조 87: tert-부틸 3-{[(이소퀴놀린-3-일)아미노]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트**

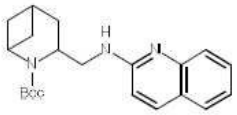
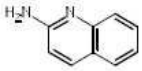
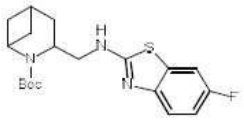
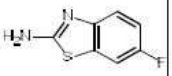
[0994] 

[0995] tert-부틸 3-포르밀-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (p30, 100 mg, 0.44 mmol) 및 이소퀴놀린-3-아민 (63 mg, 0.44 mmol)을 DCM (3 mL)에 용해시키고, 이어서 AcOH (25 µL, 0.44 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 15분 동안 교반하고, 그 다음 $NaBH(OAc)_3$ (131 mg, 0.62 mmol)을 첨가하고 반응을 PLS 장치에서 rt에서 밤새 진탕했다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물을 첨가하고 2개의 상을 분리했다. 유기물을 농축시키고 조물질을 유사한 제조로부터의 조물질과 조합시키고 그 다음 NH 칼럼상 FC (용출액: Cy 내지 EtOAc 30%)로 정제하여 tert-부틸 3-{[(이소퀴놀린-3-일)아미노]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (p87, 94 mg)을 녹색 검으로서 얻었다.

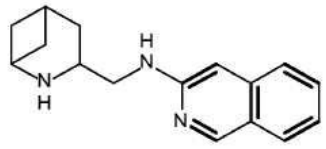
[0996] MS (*m/z*): 354.3 $[MH]^+$.

[0997] 하기 중간체를, 아래의 표에서 보고된 바와 같이 제조 87 에서와 유사한 절차를 사용하여 제조하되 tert-부틸 3-포르밀-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (p30)을 적절한 아민 ($R-NH_2$)과 반응시켰다.

[0998]

제조	구조	명칭	RNH_2	MS (*m/z*): $[MH]^+$	y%
p88		tert-부틸 3-{[(퀴놀린-2-일)아미노]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트		354.4	22
p89		Tert-부틸 3-{[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)아미노]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트		378.3	31

[0999] **제조 90: N-{2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메틸}이소퀴놀린-3-아민**

[1000] 

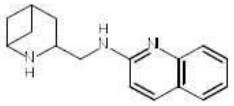
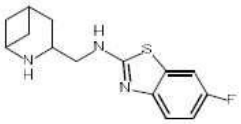
[1001] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 3-{[(이소퀴놀린-3-일)아미노]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카복실레이트 (p87, 95 mg, 0.27 mmol)의 용액에, TFA (1 mL)을 첨가하고 반응을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음, 이

것을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 MeOH로 세정하고 MeOH 중 1M의 NH_3로 용출하는SCX로 정제하여, N-{2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메틸}이소퀴놀린-3-아민 (**p90**, 61.7 mg, y= 88%)을 녹색 검으로서 얻었다.

[1002] MS (*m/z*): 254.3 $[MH]^+$.

[1003] 하기 중간체를, 아래의 표에서 보고된 바와 같이 적절한 개시 물질로부터 제조 90 에서와 유사한 절차를 사용하여 제조했다.

[1004]

제조	구조	명칭	SM	MS (*m/z*): $[MH]^+$	y%
p91		N-{2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메틸}퀴놀린-2-아민	**p88**	254.3	89
p92		N-{2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일메틸}-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민	**p89**	278.2	90

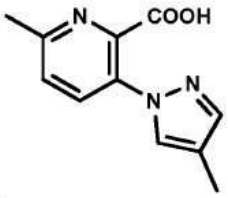
[1005] **제조 93: 6-메틸-3-피라졸-1-일피리딘-2-카복실산**

[1006]

[1007] 1,4-디옥산 (2.5 mL)/물 (0.1 ml) 중 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실산 (500 mg, 2.31 mmol)의 용액에 1H-피라졸 (157.57 mg, 2.31 mmol)을 첨가하고, 이어서 CuI (22 mg, 0.12 mmol), (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (65.84 mg, 0.460 mmol) 및 탄산세슘 (1.52 g, 4.63 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 (100 ℃에서) 밤새 환류시켰다. 냉각 후, MTBE 및 물을 첨가했다. 격렬하게 교반한 후, 층을 분리하고 최하부 수성물을 6N의 HCl로 pH 2로 산성화했다. 이것을 EtOAc로 몇 번 추출하고 그 다음 조합된 유기물을 건조시키고 농축시켜 6-메틸-3-피라졸-1-일피리딘-2-카복실산 (**p93**, 393 mg, y= 84%)를 얻었다.

[1008] MS (*m/z*): 204.1 $[MH]^+$

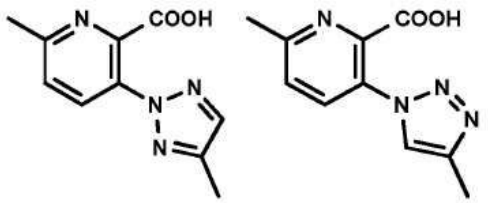
[1009] **제조 94: 6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-카복실산**

[1010] 

[1011] 오버헤드 자석 교반기, 환류 콘덴서, 및 질소 유입구가 장착된 2-목, 둥근바닥 플라스크에 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실산 (0.50 g, 2.314 mmol), 요오드화구리 (22 mg, 0.116 mmol), 및 Cs_2CO_3 (1.5 g, 4.63 mmol)을 첨가했다. 이들 고체에 디옥산 (3 mL), 그 다음 물 (0.12 mL), 그 다음 4-메틸피라졸 (0.38 mL, 4.63 mmol), 및 마지막으로 트랜스-N, N'-디메틸-사이클로헥산-1,2-디아민 (0.073 mL, 0.463 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 그 다음 6시간 동안 105 ℃로 가온시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 그 다음 MTBE 및 물을 첨가했다. 격렬한 혼합 후, 층을 분리하고 최하부 수성층을 6N HCl로 pH 2로 산성화했다. 수득한 침전물을 여과로 제거했다. 모액을 농축시키고 C18 칼럼상 RP (용출액: H_2O+0.1% 포름산 내지 H_2O: MeCN + 0.1% 포름산 75:25)로 정제했다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-카복실산 (**p94**, 454 mg, y=88%)를 백색 고체로서 얻었다.

[1012] MS (*m/z*): 218.2 $[MH]^+$

[1013] 제조 95 및 96: 6-메틸-3-(4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카복실산 (p95) 및 6-메틸-3-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-카복실산 (p96)

[1014] 

[1015] 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실산 (408 mg, 1.89 mmol)을 1,4-디옥산 (2mL)₩물 (0.200mL)의 혼합물에 용해시키고, 그 다음 4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸 (236 mg, 2.84 mmol), 탄산세슘 (1.24 g, 3.78 mmol), CuI (18 mg, 0.09 mmol) 및 (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (54 mg, 0.38 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 120 ℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 그 다음 물 및 MTBE을 첨가했다. 격렬하게 교반한 후, 층을 분리하고 수성물을 6N의 HCl로 pH 2로 산성화했다. 산성 용액을 농축시키고 C18 칼럼상 RP [100:0 내지 60:40의 H_2O (0.1% HCOOH)/CH_3CN로 용출함]로 정제하여 6-메틸-3-(4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카복실산 (p95, 274 mg, y= 66% 수율) 및 6-메틸-3-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-카복실산 (p96, 40 mg, y=10%)를 백색 고체로서 얻었다.

[1016] P95

[1017] MS (*m/z*): 219.2 $[MH]^+$

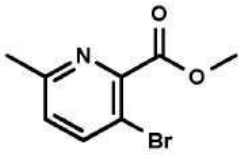
[1018] 1H NMR (MeOD-d_4) δ 8.17 (d, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.54 (br. s., 1 H), 2.62 (br. s., 3 H), 2.38 (s, 3 H)

[1019] P96

[1020] MS (*m/z*): 219.2 $[MH]^+$

[1021] 1H NMR (MeOD-d_4) δ 8.05 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H)

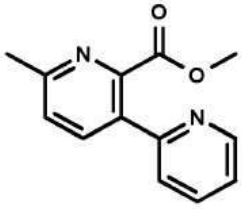
[1022] 제조 97: 메틸 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실레이트

[1023] 

[1024] 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실산 (1 g, 4.63 mmol)을 메탄올 (16 mL)에 용해시키고 티오닐 클로라이드 (0.41 mL, 5.55 mmol)을 적가했다. 수득한 용액을 밤새 환류시켰다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 잔류물을 물에 용해시키고 pH를 $NaHCO_3$로 7로 조정했다. 생성물을 DCM으로 2회 추출했다. 조합된 유기물을 증발시켜 메틸 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실레이트 (p97, 879 mg, y= 82%)를 얻었다.

[1025] MS (*m/z*): 232.1 $[MH]^+$

[1026] 제조 98: 메틸 6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카복실레이트

[1027] 

[1028] 메틸 3-브로모-6-메틸피리딘-2-카복실레이트 (**p97**, 879 mg, 3.82 mmol), CuI (36 mg, 0.19 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (221 mg, 0.19 mmol) 및 트리부틸(2-피리디닐)스탄난 (1.22 mL, 3.82 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (20 mL)에서 혼합했다. 용액을10분 동안 N_2로 탈기시키고 그 다음 이것을 100 ℃에서 밤새 교반했다. 냉각 후, 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 SiO_2 칼럼상 FC (Cy 내지 EtOAc 70%의 용출액)로 정제하여 메틸 6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카복실레이트 (**p98**, 700 mg, y= 80%)를 얻었다.

[1029] MS (*m/z*): 229.2 $[MH]^+$

[1030] **제조 99: 6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카복실산**

[1031]

[1032] THF (20 mL)/물 (20 mL) 중 메틸 6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카복실레이트 (**p98**, 700 mg, 3.07 mmol) 및 수산화리튬 수화물 (197.67 mg, 4.6 mmol)의 혼합물을 ta RT 밤새 교반했다. THF을 진공 하에서 제거하고 수성 잔류물을 DCM으로 세정했다. 그 다음, 이것을 6N의 HCl으로 pH 3으로 산성화하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 C18 칼럼상 RP (물 + 0.1% 포름산 ac. 내지 MeCN + 0.1% 포름산 ac. 10%의 용출액)로 정제하여 6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카복실산 (**p99**, 449 mg, y= 68%)를 얻었다.

[1033] MS (*m/z*): 215.2 $[MH]^+$

[1034] **제조 100: 3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-카보니트릴**

[1035]

[1036] **단계 a:**

[1037] 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (8.72mL, 51.7mmol)을 아르곤 하에서 건조 THF (62mL)에 용해시키고 -30 ℃에서 교반하고; 헥산 중 n-부틸 리튬 (21.33mL, 53.32mmol) 2.5 M을 5분에 걸쳐 첨가했다. 황색 용액을 -30 ℃에서 20분 동안 교반하고, 그 다음 -78 ℃에서 냉각시키고 트리프로판-2-일 보레이트 (10.94mL, 47.4mmol)을 5분에 걸쳐 첨가했다. -78 ℃에서10분 후, 건조 THF (35mL)에 용해된 6-메틸-2-피리딘카보니트릴 (5000mg, 42.32mmol)을, 내부 온도를 -73 ℃ 미만으로 유지하면서 (20분에 걸쳐) 적가하고, 혼합물은 암갈색이 되었다. 혼합물을 -73 ℃ 6시간 동안 교반했다. 혼합물을 -73 ℃ (온도는 결코 -60 ℃를 초과하지 않았다)에서 아세트산 (5.94mL, 103.75mmol)으로 적가 켄칭했다. 냉각욕을 제거하고 혼합물을 실온에 도달하도록 하고: 이 기간 동안 혼합물은 걸쭉하게 되었고 신규한 THF (15 mL)은 더 나은 교반을 위해 첨가되었다. 혼합물을 10분 동안 rt에서 교반하고, 그 다음 2, 2-디메틸프로판-1,3-디올 (6022.5mg, 57.83mmol)을 한번에 첨가하고 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 용매를 증발시키고 오렌지 잔류물을 DCM 및 KH_2PO_4의 10 % 수용액으로 취했다. 상들을 분리하고 수성상을 DCM로 다시 추출했다. 조합된 유기상을 KH_2PO_4의 10 % 수용액 (50 ml)로 세정했다. DCM을 증발시켰다. 잔류물을 Et_2O에 용해시키고 NaOH 0.05 M (5 x 250 mL, 수성상 중 붕산 에스테르)로 추출했다. 수성상을 함께 결합시키고, pH를, KH_2PO_4의 10 % 수용액 (50 mL)으로 pH = 4 내지 pH = 5로 조정했다. 수득된 황색 용액을 EtOAc 및 DCM로 추출했다. 함께 결합된 모든 유기물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 증발시켜 3-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-6-메틸피리딘-2-카보니트릴 (Int a: 3.8 mg)을 얻었고, 이것을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

[1038] **단계 b:**

[1039] 1,4-디옥산 (2.6 mL) 중 3-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-6-메틸피리딘-2-카보니트릴 (250 mg, 0.65 mmol) 및 2-브로모-5-플루오로피리미딘 (115 mg, 0.65 mmol)의 용액에 CsF (199.4 mg, 1.3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (37.67 mg, 0.03 mmol) 및 CuI (22 mg, 0.11 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 질소로 탈기시키고, 그 다음 밀봉하고 65 ℃에서 밤새 PLS 장치에서 진탕시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조물질을 FC on SiO_2 (100;0 내지 80:20의 Cy/EtOAc)로 정제하여 3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-카보니트릴 (**p100**, 102 mg, y= 73% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1040] MS (*m/z*): 215.0 $[MH]^+$

[1041] **제조 101: 3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-카복실산**

[1042]

[1043] 3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-카보니트릴 (**p100**, 102 mg, 0.48 mmol)을 물 중 HCl 6M (6 mL, 36 mmol)에 부분적으로 용해시키고, 100 ℃로 가열하고 동일한 온도에서 5시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조물질을 C18 칼럼상 RP (95:5 내지 85:15의 H_2O + 0.1% HCOOH/ MeCN + 0.1% HCOOH)로 정제하여 3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-카복실산 (**p101**, 74 mg, y= 67%)을 옅은 황색 고체로서 얻었다.

[1044] MS (*m/z*): 234.0 $[MH]^+$

[1045] **제조 102: 6-메틸-3-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-2-카보니트릴**

[1046]

[1047] 6-메틸-3-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-2-카보니트릴 (**p102**, 63mg, y= 46%)을, 제조 100에서와 유사한 절차를 사용하여 제조하되, 2-클로로-5-메틸피리미딘을 3-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-6-메틸피리딘-2-카보니트릴 (제조 100의 Int a)와 반응시켰다.

[1048] MS (*m/z*): 211.0 $[MH]^+$

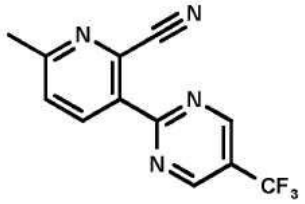
[1049] **제조 103: 6-메틸-3-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-2-카복실산**

[1050]

[1051] 6-메틸-3-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-2-카보니트릴 (**p102**, 63 mg, 0.3 mmol)을 물 중 HCl 6M (4 mL, 24 mmol)에 현탁시키고 100 ℃에서 밤새 가열했다. 혼합물을 RT로 냉각되도록 하고 $NaHCO_3$을 pH 4-5에 도달하도록 첨가했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조물질을 C18 칼럼상 RP (95:5 내지 85:15의 H_2O + 0.1% HCOOH/ MeCN + 0.1% HCOOH)로 정제하여 6-메틸-3-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-2-카복실산 (**p103**, 8.5 mg, y= 12%)를 얻었다.

[1052] MS (*m/z*): 230.0 $[MH]^+$

[1053] 제조 104: 6-메틸-3-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피리딘-2-카보니트릴

[1054] 

[1055] 6-메틸-3-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피리딘-2-카보니트릴 (**p104**, 111 mg, y= 64%)을, 제조 100에서와 유사한 절차를 사용하여 제조하되, 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘을 3-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-6-메틸피리딘-2-카보니트릴 (제조 100의 Int a)과 반응시켰다.

[1056] MS (*m/z*): 265.0 $[MH]^+$

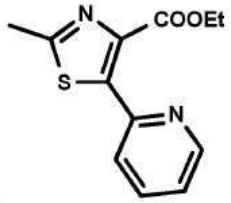
[1057] 제조 105: 6-메틸-3-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피리딘-2-카복실산

[1058]

[1059] 6-메틸-3-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피리딘-2-카보니트릴 (**p104**, 111 mg, 0.42 mmol)을 HCl 6M (6 mL, 36 mmol)에 부분적으로 용해시켰다. 반응을 100 ℃에서 가열하고 동일한 온도에서 3시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조물질을 C18 칼럼상 RP (95:5 내지 75:25의 H_2O + 0.1% HCOOH/ MeCN + 0.1% HCOOH)로 정제하여 6-메틸-3-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피리딘-2-카복실산 (**p105**, 58 mg, y= 49%)을 옅은 황색 고체로서 얻었다.

[1060] MS (*m/z*): 284.0 $[MH]^+$

[1061] 제조 106: 에틸 2-메틸-5-피리딘-2-일-1,3-티아졸-4-카복실레이트

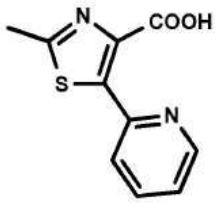
[1062] 

[1063] DMF (50 mL) 중 에틸 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p68**, 1 g, 3.64 mmol)의 용액에, 세슘 플루오라이드 (1.11 g, 7.28 mmol), CuI (69.29 mg, 0.360 mmol) 및 PPh_3 (420.44 mg, 0.360 mmol)을 첨가하고 혼합물을 20분 동안 질소로 탈기시켰다. 트리부틸(2-피리디닐)스탄난 (1.18 mL, 3.64 mmol)을 첨가하고 반응을 100 ℃에서 밤새 교반했다.

[1064] 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 aq. 1M KF 용액을 첨가했다. 2개의 상을 실온에서 1시간 동안 교반하고 그 다음 분리했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거했다. 조 물질을 SiO_2 칼럼상 FC (Cy 내지 EtOAc 50%의 용출액)로 정제하여 에틸 2-메틸-5-피리딘-2-일-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p106**, 400 mg, y= 44% 수율)을 얻었다.

[1065] MS (*m/z*): 249.0 $[MH]^+$

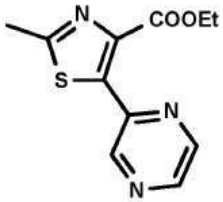
[1066] 제조 107: 2-메틸-5-피리딘-2-일-1,3-티아졸-4-카복실산

[1067] 

[1068] 에탄올 (12.5 mL) 중 에틸 2-메틸-5-피리딘-2-일-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p106**, 400 mg, 1.61 mmol) 및 1M NaOH (4.82 mL, 4.82 mmol)의 용액을 80 ℃로 가열시키고 그 온도에서 20분 동안, 그 다음 rt에서 밤새 교반했다. 에탄올을 감압 하에서 제거하고 2M HCl을 pH 4-5까지 적가했다. 물을 농축시키고 잔류물을 DCM 및 MeOH의 혼합물에 용해시켰다. 수득된 현탁액을 여과하고 고체를 버렸다. 용매를 농축시키고 잔류물을 C18 칼럼상 FC (물 + 0.1% 포름산 ac. 내지 MeCN + 0.1% 포름산 ac. 10%의 용출액)로 정제하여 2-메틸-5-피리딘-2-일-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p107**, 262 mg, y= 74%)를 백색 고체로서 얻었다.

[1069] **NMR (^{1}H, DMSO-*d6*):** d 13.67 (br. s., 1 H) 8.61 (dt, 1 H) 7.88 - 7.97 (m, 2 H) 7.42 (ddd, 1 H) 2.65 - 2.72 (m, 3 H)

[1070] 제조 108: 에틸 2-메틸-5-피라진-2-일-1,3-티아졸-4-카복실레이트

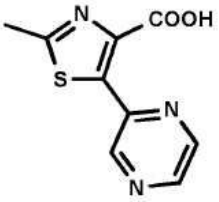
[1071] 

[1072] DMF (50 mL) 중 에틸 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p68**, 1 g, 3.64 mmol)의 용액에, CuI (69.29 mg, 0.36 mmol), PPh_3 (420.44 mg, 0.36 mmol) 및 세슘 플루오라이드 (1.11 g, 7.28 mmol)을 첨가하고 혼합물을 20분 동안 질소로 탈기시켰다. 트리부틸(2-피라지닐)스탄난 (1.15 mL, 3.64 mmol)을 첨가하고 반응을 100 ℃에서 밤새 교반했다.

[1073] 반응을 RT로 냉각시키고 EtOAc로 희석하고 그 다음 aq. 1M KF 용액을 첨가했다. 2개의 상을 rt에서 1시간 동안 교반되도록 하고 그 다음 분리했다. 수성층을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거했다. 조물질을 DCM에 용해시키고 수득한 현탁액을 상분리기를 통해 여과했다. 여과물을 진공 하에서 농축시키고 잔류물을 SiO_2 칼럼상 FC (Cy 내지 EtOAc 30%의 용출액)로 정제하여 에틸 2-메틸-5-피라진-2-일-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p108**, 368 mg, y= 41%)을 황색 고체로서 얻었다.

[1074] **MS (*m/z*):** 250.2 $[MH]^+$

[1075] 제조 109: 2-메틸-5-피라진-2-일-1,3-티아졸-4-카복실산

[1076] 

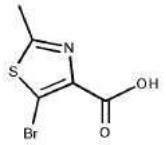
[1077] 에탄올 (12 mL) 중 에틸 2-메틸-5-피라진-2-일-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p108**, 368 mg, 1.48 mmol) 및 1M 수산화나트륨 (3.98 mL, 3.98 mmol)의 용액을 rt에서 밤새 교반했다.

[1078] 에탄올을 감압 하에서 제거하고 2M HCl (aq.)을 pH 4-5까지 첨가했다. 형성된 침전물이 관측되었다. 침전물을 여과 제거하고, 물로 세정하고 고진공 하에서 건조시켜 제1 수확의 원하는 생성물을 얻었다. 모액을 C18 칼럼상 RP (물 + 0.1% 포름산 ac. 내지 MeCN + 0.1% 포름산 ac. 17%의 용출액)로 정제하여 제2 배치를 얻었고, 이것을

이전의 것과 혼합하여 2-메틸-5-피라진-2-일-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p109**, 303.6 mg, y= 93%)를 백색 고체로서 얻었다.

[1079] **NMR (^{1}H, DMSO-*d6*)**: d 13.34 (br. s., 1 H) 9.13 (d, 1 H) 8.68 - 8.71 (m, 1 H) 8.63 (d, 1 H) 2.72 (s, 3 H)

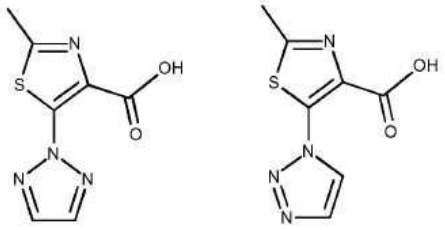
[1080] **제조 110: 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산**

[1081] 

[1082] 3.3 mL의 EtOH 중 에틸 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p68**, 0.41 g, 1.64 mmol)의 혼합물에 rt에서 NaOH (3.3 mL, 6.56 mmol, 2M)의 수용액을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 수성 NH_4Cl ss 및 1.3 mL의 6N의 HCl을 혼합물에 첨가하고 그 다음을 EtOAc (4x)로 추출했다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시키고 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p110**, 367 mg y=quant)을 얻었다.

[1083] **MS (*m/z*)**: 223.9 $[MH]^+$

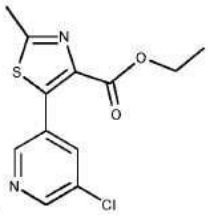
[1084] **제조 111: 2-메틸-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-1,3-티아졸-4-카복실산 및 2 메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실산**

[1085] 

[1086] 오버헤드 자석 교반기, 환류 콘덴서, 및 질소 유입구가 장착된 2-목, 둥근바닥 플라스크에 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p110**, 0.100 g, 0.45 mmol), CuI (5 mg), 및 Cs_2CO_3 (0.295 g, 0.90 mmol)을 첨가했다. 이들 고체에 디옥산 (1.5 mL), 그 다음 물 (0.06 mL), 그 다음 1h-1,2,4-트리아졸 (61 mg, 0.90 mmol), 및 마지막으로 트랜스-N,N'-디메틸-사이클로헥산-1,2-디아민 (0.02 mL)을 첨가했다. 혼합물을 그 다음 18시간 동안 100 ℃로 가온시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 그 다음 MTBE 및 물을 첨가했다. 격렬한 혼합 후, 층을 분리하고 최하부 수성층을 6N HCl로 pH 2로 산성화했다. 수득한 침전물을 여과로 제거했다. 모액을 농축시키고 C18 칼럼상 RP (용출액: H_2O+0.1% 포름산 내지 H_2O:MeCN + 0.1% 포름산 75:25)로 정제했다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 2-메틸-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-1,3-티아졸-4-카복실산 및 2 메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실산의 혼합물 (**p111**, 125 mg, y=50%)를 얻었다.

[1087] **MS (*m/z*)**: 210.9 $[MH]^+$

[1088] **제조 112: 에틸 5-(5-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트**

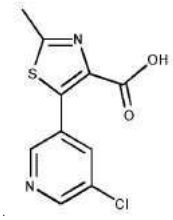
[1089] 

[1090] N_2 하에서 탈기된 DMF (2 mL) 중 탄산칼륨 (218.8 mg, 1.58 mmol), 에틸 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실

레이트 (**p68**, 200 mg, 0.72 mmol) 및 (5-클로로-3-피리디닐)붕산 (125 mg, 0.79 mmol)의 혼합물에, $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0.02 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 다시 탈기하고 100 ℃에서 3.5시간 동안 교반했다. 개시 물질은 UPLC 확인에 따라 여전히 존재했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고 $Pd(PPh_3)_4$ (0.011 mmol, 12 mg), 탄산칼륨 (0.36 mmol, 50 mg) 및 (5-클로로-3-피리디닐)붕산 (0.36 mmol, 57 mg)을 첨가했다. 그 다음, 반응을 100 ℃에서 O/N 교반했다. 개시 물질은 UPLC 확인에 따라 여전히 존재했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고 $Pd(PPh_3)_4$ (0.011 mmol, 12 mg), 탄산칼륨 (0.36 mmol, 50 mg) 및 (5-클로로-3-피리디닐)붕산 (0.36 mmol, 57 mg)을 첨가했다. 그 다음, 반응을 100 ℃에서 추가 4시간 동안 교반했다. RT로 냉각한 후, 용매를 진공 하에서 제거하고, 그 다음 DCM 및 물을 첨가하고 상들을 분리했다. 수성물을 DCM으로 2회 추출했다. 조합된 유기물을 건조시키고 농축했다. 조 물질을 SiO_2 칼럼상 FC (Cy 대 EtOAc 50%의 용출액)로 정제하여 에틸 5-(5-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p112**, 176.5 mg, y= 87%)을 황색 고체로서 얻었다.

[1091] MS (*m/z*): 283.2 $[MH]^+$

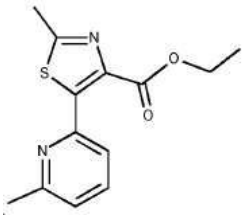
[1092] **제조 113: 5-(5-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산**

[1093] 

[1094] 에탄올 (6 mL) 중 에틸 5-(5-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p112**, 176 mg, 0.62 mmol) 및 1M 수산화나트륨 (1.68 mL, 1.68 mmol)의 용액을 rt에서 O/N 교반했다. 에탄올을 감압 하에서 제거하고 2M HCl (aq.)을 pH 4-5까지 첨가했다. 형성된 침전물이 관측되었다. 침전물을 여과 제거하고, 물로 세정하고 고진공 하에서 건조시켜 5-(5-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p113**, 134 mg, y= 84%)를 얻었다.

[1095] MS (*m/z*): 255.1 $[MH]^+$

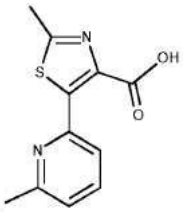
[1096] **제조 114: 에틸 2-메틸-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실레이트**

[1097] 

[1098] DMF (50 mL) 중 에틸 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p68**, 1 g, 3.64 mmol)의 용액에, CuI (70 mg, 0.36 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (420 mg, 0.36 mmol) 및 CsF (1.11 g, 7.28 mmol)을 첨가하고 혼합물을 20분 동안 질소로 탈기시켰다. 트리부틸-(6-메틸-2-피리디닐)스탄난 (1.23 mL, 3.64 mmol)을 첨가하고 반응을 100 ℃에서 밤새 교반했다. 반응을 RT로 냉각시키고 EtOAc로 희석하고 aq. 1M KF 용액을 첨가했다. 2개의 상을 실온에서 4시간 동안 교반하고 그 다음 분리했다. 수성층을 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거했다. 조 물질을 DCM에 용해시키고 수득한 현탁액을 여과했다. 여과물을 진공 하에서 농축시키고 잔류물을 SiO_2 칼럼상 FC (Cy 대 EtOAc 50%의 용출액)로 정제하여 에틸 2-메틸-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p114**, 403 mg, y= 42%)을 오렌지색 오일로서 얻었다.

[1099] MS (*m/z*): 263.2 $[MH]^+$

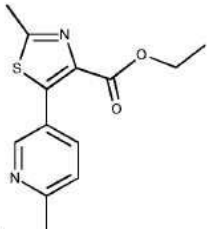
[1100] 제조 115: 2-메틸-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실산

[1101] 

[1102] 에탄올 (12 mL) 중 에틸 2-메틸-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p114**, 403 mg, 1.54 mmol) 및 1M 수산화나트륨 (4.14 mL, 4.14 mmol)의 용액을 rt에서 밤새 교반했다. 에탄올을 감압 하에서 제거하고 2M HCl (aq.)을 pH 4-5까지 첨가했다. 형성된 침전물이 관측되었다. 침전물을 여과 제거하고, 물로 세정하고 고진공 하에서 건조시켜 2-메틸-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p115**, 291 mg, y= 81%)을 백색 고체로서 얻었다.

[1103] MS (*m/z*): 235.2 $[MH]^+$

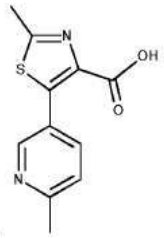
[1104] 제조 116: 에틸 2-메틸-5-(6-메틸피리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복실레이트

[1105] 

[1106] DMF (2 mL) 중 탄산칼륨 (273.54 mg, 1.98 mmol), 에틸 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p68**, 250 mg, 0.9 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (3 mg, 0.03 mmol)의 혼합물에, 탈기된 under N_2, (6-메틸-3-피리디닐)붕산 (135.51 mg, 0.99 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 다시 탈기하고 100 ℃에서 6시간 동안 교반했다. 개시 물질은 UPLC 확인에 따라 여전히 존재했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고 $Pd(PPh_3)_4$ (0.014 mmol, 16 mg), 탄산칼륨 (0.45 mmol, 62 mg) 및 (6-메틸-3-피리디닐)붕산 (0.45 mmol, 62 mg)을 첨가했다. 그 다음, 반응을 100 ℃에서 O/N 교반했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고 $Pd(PPh_3)_4$ (0.014 mmol, 16 mg), 탄산칼륨 (0.45 mmol, 62 mg) 및 (6-메틸-3-피리디닐)붕산 (0.45 mmol, 62 mg)을 첨가했다. 그 다음, 반응을 100 ℃에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고 $Pd(PPh_3)_4$ (0.014 mmol, 16 mg), 탄산칼륨 (0.45 mmol, 62 mg) 및 (6-메틸-3-피리디닐)붕산 (0.45 mmol, 62 mg)을 첨가했다. 그 다음, 반응을 100 ℃에서 O/N 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 그 다음 DCM 및 물을 첨가하고 상들을 분리했다. 수성물을 DCM으로 2회 추출했다. 조합된 유기물을 상분리기 상에서 건조시키고 농축했다. 조 물질을 C18 칼럼상 RP (물 + 0.1% HCOOH 내지 MeCN + 0.1% HCOOH 15%의 용출액)로 정제하여 에틸 2-메틸-5-(6-메틸피리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p116**, 55 mg, y= 23%)을 황색 고체로서 얻었다.

[1107] MS (*m/z*): 263.2 $[MH]^+$

[1108] 제조 117: 2-메틸-5-(6-메틸피리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복실산

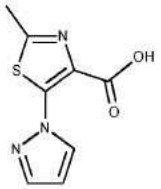
[1109] 

[1110] 에탄올 (3 mL) 중 에틸 2-메틸-5-(6-메틸피리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복실레이트 (**p116**, 107 mg, 0.33 mmol) 및 1M NaOH (0.88 mL, 0.88 mmol)의 용액을 rt에서 밤새 교반했다. 에탄올을 감압 하에서 제거하고 2M HCl

(aq.)을 pH 4-5까지 첨가했다. 물을 감압 하에서 제거하고 조물질을 C18 칼럼상 RP (95:5 내지 93:7의 H_2O + 0.1% HCOOH/ MeCN + 0.1% HCOOH로 용출함)로 정제하여 2-메틸-5-(6-메틸피리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p117**, 96 mg, y=quant)을 얻었다.

[1111] MS (*m/z*): 235.0 $[MH]^+$

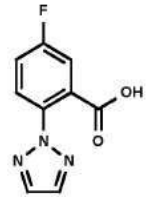
[1112] **제조 118: 2-메틸-5-(1H-피라졸-1-일)-1,3-티아졸-4-카복실산**

[1113] 

[1114] 오버헤드 자석 교반기, 환류 콘덴서, 및 질소 유입구가 장착된 2-목, 둥근바닥 플라스크에 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p110**, 0.100 g, 0.45 mmol), 요오드화구리 (5 mg, 0.02 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.295 g, 0.900 mmol)을 첨가했다. 이들 고체에 디옥산 (1.5 mL), 물 (0.06 mL), 그 다음 4-피라졸 (61 mg, 0.9 mmol), 및 마지막으로 트랜스-N,N'-디메틸-사이클로헥산-1,2-디아민 (0.02 mL, 0.09 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 그 다음 100 ℃로 가온시키고 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 냉각시키고, 그 다음 MTBE 및 물을 첨가했다. 격렬한 혼합 후, 층을 분리하고 최하부 수성층을 6N HCl로 pH 2로 산성화했다. 수용액을 농축시키고 C18 칼럼상 RP (용출액: H_2O+0.1% HCOOH 내지 H_2O : MeCN + 0.1% HCOOH 70:30)로 정제했다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 2-메틸-5-(1H-피라졸-1-일)-1,3-티아졸-4-카복실산 (**p118**, 88 mg, y= 93%)를 얻었다.

[1115] MS (*m/z*): 209.9 $[MH]^+$

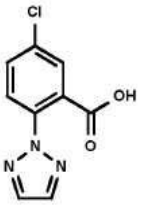
[1116] **제조 119: 5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산**

[1117] 

[1118] 오버헤드 자석 교반기, 환류 콘덴서, 및 질소 유입구가 구비된 둥근바닥 플라스크에 2-브로모-5-플루오로벤조산 (1 g, 4.57 mmol), 요오드화구리 (0.045 g, 0.23 mmol), 및 Cs_2CO_3 (2.98 g, 9.13 mmol)을 첨가했다. 이들 고체에 디옥산 (7 mL), 물 (0.035 ml), 1H-1,2,3-트리아졸 (0.52 mL, 9.13 mmol), 및 마지막으로 트랜스-1,2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (0.145 mL, 0.91 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 그 다음 4시간 동안 100 ℃로 가온시켰다. 그 다음, 혼합물을 냉각시키고, MTBE 및 물을 첨가했다. 격렬한 혼합 후, 층을 분리하고 최하부 수성층을 6N HCl로 pH 2로 산성화했다. 수성상을 그 다음 DCM (3x)로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 SiO_2 칼럼상 FC (95:5의 DCM 내지 DCM:MeOH로 용출함)로 정제하여 5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (**p119**,0.52 g, y= 55%)를 백색 고체로서 얻었다.

[1119] MS (*m/z*): 208.2 $[MH]^+$

[1120] **제조 120: 5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산**

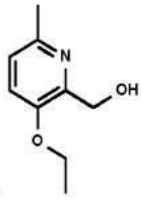
[1121] 

[1122] 오버헤드 자석 교반기, 환류 콘덴서, 및 질소 유입구가 장착된 둥근바닥 플라스크에서 5-클로로-2-아이오도벤조

산 (1.15 g, 4.07 mmol), 요오드화구리 (0.04 g, 0.2 mmol), 및 Cs_2CO_3 (2.65 g, 8.14 mmol)을 첨가했다. 이들 고체에 디옥산 (6 mL), 물 (0.05 mL), 그 다음 1H-1,2,3-트리아졸 (0.47 mL, 8.14 mmol), 및 마지막으로 트랜스-1,2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (0.3 mL, 0.81 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 그 다음 4시간 동안 100 ℃로 가온시켰다. 그 다음, 혼합물을 냉각시키고, 그 다음 MTBE 및 물을 첨가했다. 격렬한 혼합 후, 층을 분리하고 최하부 수성층을 6N HCl로 pH 2로 산성화했다. 수성물을 그 다음 EtOAc로 2회 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 오일을 EtOAc (8 mL)에서 밤새 교반하고 수득한 침전물을 여과로 제거하여 제1 수확의 원하는 생성물(100 mg)을 얻었다. 모액을 농축시키고 SiO_2 칼럼상 FC (90: 10의 DCM 내지 DCM : MeOH로 용출함)로 정제하여 제2 배치의 원하는 생성물을 얻었고, 이것을 전자와 혼합하여 5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (**p120**, 620 mg, y=68%)를 얻었다.

[1123] MS (*m/z*): 223.9 $[MH]^+$

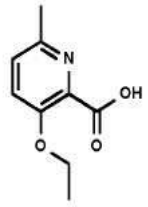
[1124] **제조 121: (3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄올**

[1125] 

[1126] DMF (20 mL) 중 2-(하이드록시메틸)-6-메틸피리딘-3-올 (2.0 g, 14.37 mmol)의 용액에 아이오도에탄 (1.38 mL, 17.24 mmol) 및 탄산칼륨 (9.92 g, 71.8 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 24시간 동안 교반하고, 그 다음 디에틸 에테르와 물 사이에서 분할시켰다. 유기물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 (3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄올 (**p121**, 1.05 g, 6.3 y=44%)를 얻었다.

[1127] MS (*m/z*): 168.2 $[MH]^+$

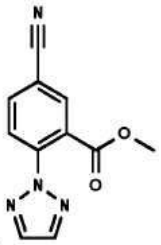
[1128] **제조 122: 3-에톡시-6-메틸피리딘-2-카복실산**

[1129] 

[1130] 물 (5 mL) 중 (3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄올 (**p121**, 1.05 g, 6.3 mmol)의 현탁액에 수산화칼륨 (0.353 g, 6.3 mmol) 및 KMnO4 (2.0 g, 12.6 mmol)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 pH 4로 산성화하고, Celite®의 패드를 통해 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 C18 칼럼상 RP (물+0.1% 포름산/MeCN+0.1% 포름산 90/10으로 용출함)로 정제하여 3-에톡시-6-메틸피리딘-2-카복실산 (**p122**, 0.410 g, y= 36%)를 얻었다.

[1131] MS (*m/z*): 182.1 $[MH]^+$

[1132] **제조 123: 메틸 5-시아노-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트**

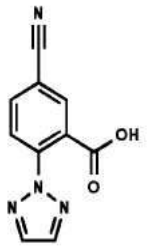
[1133] 

[1134] DMF (8 mL) 중 1H-1,2,3-트리아졸 (0.26 mL, 4.52mmol)의 교반 용액에, rt에서 그리고 질소 분위기 하에서, 오

일 중 NaH 60% 분산물 (199 mg, 4.97 mmol)을 부분씩 첨가했다. 10분 후, 메틸 5-시아노-2-플루오로벤조에이트 (890 mg, 4.97 mmol)을 부분씩 첨가하고 수득한 반응 혼합물을 85 ℃에서 4시간 동안 교반했다. rt에서 냉각한 후 물 및 EA을 혼합물에 첨가하고, 유기상을 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 SiO_2 칼럼상 FC (100/0 내지 75/25의 Cy/EA로 용출함) 메틸 5-시아노-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트 (**p123**, 360 mg, y= 35% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1135] MS (*m/z*): 229.0 $[MH]^+$

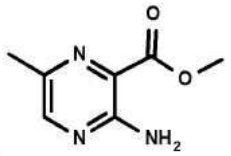
[1136] **제조 124: 5-시아노-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산**

[1137] 

[1138] 메틸 5-시아노-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트 (**p123**, 412 mg, 1.32 mmol)을 THF (10 mL) 및 메탄올 (1 mL)에 용해시키고 그 다음 물 (3 mL) 중 수산화리튬 수화물 (68 mg, 1.58 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 O/N rt에서 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고 조 물질을 C18 칼럼상 RP (0/100 내지 20/80의 MeCN/물 (둘 모두는 0.1% 포름산와 함께 첨가됨)로 용출함)로 정제하여 5-시아노-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (**p124**, 297 mg, y=quant)를 백색 고체로서 얻었다.

[1139] MS (*m/z*): 215.1 $[MH]^+$

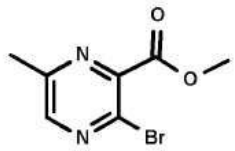
[1140] **제조 125: 메틸 3-아미노-6-메틸피라진-2-카복실레이트**

[1141] 

[1142] 메틸 3-아미노-6-브로모피라진-2-카복실레이트 (2 g, 8.62 mmol), $Pd_2(OAc)_3$ (0.2 g, 0.89 mmol) 및 Xantphos (0.79 g, 1.37 mmol)을 폐쇄된 용기에서 톨루엔 (30 mL) 및 물 (1 mL)과 함께 배치시켰다. 메틸붕산 (0.78 g, 13.1 mmol) 및 제3 인산칼륨 (3.42 g, 16.1 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 115 ℃로 가열시켰다. 반응 혼합물을 RT에 도달하도록 하고, 그 다음 이것을 셀라이트 상에서 여과하고 DCM으로 세정했다. 여과물을 진공 하에서 농축하고 SiO_2 칼럼상 FC (98:2 내지 85:15의 DCM:EtOAc)로 정제하여 메틸 3-아미노-6-메틸피라진-2-카복실레이트 (**p125**, 870 mg, y= 60 % 수율)을 베이지색 고체로서 얻었다.

[1143] MS (*m/z*): 168.0 $[MH]^+$

[1144] **제조 126: 메틸 3-브로모-6-메틸피라진-2-카복실레이트**

[1145] 

[1146] Br_2 (0.36 mL, 7.06 mmol)을 메틸 3-아미노-6-메틸피라진-2-카복실레이트 (**p125**, 400 mg, 2.39 mmol) 및 HBr (2.82 mL, 11.96 mmol)의 교반 혼합물에 0 ℃에서 첨가했다. 물 (2.5 mL) 중 아질산나트륨 (412.75 mg, 5.98 mmol)의 용액을 그 다음 0 ℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고 동일한 온도에서 교반했다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 얼음의 혼합물에 부분씩 부었고 그 다음 DCM으로 2회 추출했다. 유기층

을 수성 10% $Na_2S_2O_3$ 용액으로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 SiO_2 상 FC (90:10 내지 70:30의 cHex/EtOAc)로 정제하여 메틸 3-브로모-6-메틸피라진-2-카복실레이트 (**p126**, 159 mg, y= 29%)을 황색 오일로서 얻었다.

[1147] MS (*m/z*): 232.9 $[MH]^+$

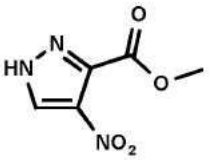
[1148] **제조 127: 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피라진-2-카복실산**

[1149]

[1150] 1,4-디옥산 (3.15 mL) 및 물 (0.31 mL) 중 메틸 3-브로모-6-메틸피라진-2-카복실레이트 (**p126**, 281 mg, 1.22 mmol), 1H-1,2,3-트리아졸 (0.14 mL, 2.43 mmol) 및 (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (34.6mg, 0.240mmol)의 용액에, 탄산세슘 (792.5 mg, 2.43 mmol) 및 CuI (11.6 mg, 0.06 mmol)을 폐쇄된 용기에서 첨가했다. 이렇게 수득된 청색 현탁액을 100 ℃에서 밤새 가열하고, 그 후, 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 C18상 RP (100:0 내지 85:15의 H_2O:MeCN로 용출함)로 정제하여 메틸 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피라진-2-카복실레이트 (**p127**, 105 mg, y= 31%)을 황백색 고체로서 얻었다.

[1151] MS (*m/z*): 206.0 $[MH]^+$

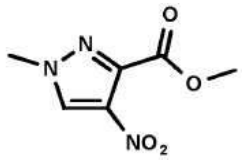
[1152] **제조 128: 메틸 4-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트**

[1153] 

[1154] 티오닐 클로라이드 (6.28mL, 86.07mmol)을 메탄올 (150 mL) 중 4-니트로-1H-피라졸-3-카복실산 (10.4 g, 66.21 mmol)의 빙랭 용액에 첨가했다. 수득한 용액을 rt에서 O/N 교반했다. MeOH을 진공 하에서 제거한 다음 날; 톨루엔을 첨가하고 다시 건조시켰다. 고체를 펜탄에 현탁시키고 진공 하에서 여과하여 메틸 4-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p128**, 11.15 g, y= 98%)을 크림같은 고체로서 얻었다.

[1155] MS (*m/z*): 171.9 $[MH]^+$

[1156] **제조 129: 메틸 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트**

[1157] 

[1158] **단계 a**

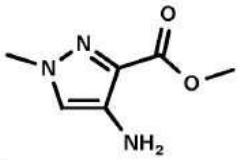
[1159] 오일 중 NaH 60% 분산물 (3.13 g, 78.2 mmol)을 THF (100 mL) 중 메틸 4-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p128**, 11.15 g, 65.16 mmol)의 빙랭 현탁액에 나누어서 첨가하고 수득한 혼합물을 30분 동안 교반했다. 아이오도메탄 (6.09 mL, 97.74mmol)을 혼합물에 첨가하고 반응을 rt에서 O/N 교반했다. UPLC가 주로 메틸 에스테르의 가수분해 및 상응하는 카복실산의 존재를 나타낸 다음 날. 반응을 물로 켄칭하고 EtOAc로 희석하고, 생성물은 유기상에 존재하지 않았고, 이로써 유기상을 버렸다. 수성상을 6N HCl로 pH 4까지 산성화시키고, 그 다음 EtOAc로 몇 번 추출하지만, 단지 미량의 생성물이 유기상에서 검출되었다. 수성상을 그 다음 진공 하에서 건조시키고, 오렌지 잔류물을 Et2O/MeOH 9/1로 분쇄하여 1-메틸-4-니트로피라졸-3-카복실산 (**Int A**, 20 g, 116.88 mmol)을, 무기 염과 혼합하여 옅은 황색 고체로서 얻었고, 이것을 있는 그대로 사용했다.

[1160] **단계 b**

[1161] 1-메틸-4-니트로피라졸-3-카복실산 (**Int A**, 20 g, 64.29 mmol)을 메탄올 (200 mL)에 현탁시키고, 황산 (2.4 mL, 45mmol)을 적가하고 수득한 현탁액을 O/N 환류시켰다. 이것을 냉각한 다음 날, 물로 희석하고, 그 다음 MeOH을 진공 하에서 제거했다. 수성상을 EtOAc로 몇 번 추출하고, 유기상을 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 펜탄, 및 그 다음 에테르로 분쇄하여 메틸 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p129**, 8.15 g, y=68%)을 황색-오렌지 고체로서 얻었다.

[1162] MS (*m/z*): 186.0 $[MH]^+$

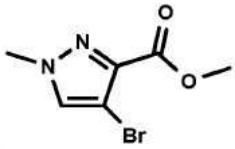
[1163] **제조 130: 메틸 4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트**

[1164] 

[1165] 10% 팔라듐/C (2.87 g, 2.7 mmol)을 메탄올 (250 mL) 중 메틸 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p129**, 7.15 g, 38.6 mmol)의 교반 용액에 첨가하고 rt에서 H_2 분위기 하에서 4시간 동안 교반했다. 촉매를 여과 제거하고 용매를 진공 하에서 증발시켜 메틸 4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p130**, 6 g, y= quant)을 자주색 왁스로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다.

[1166] MS (*m/z*): 156.1 $[MH]^+$.

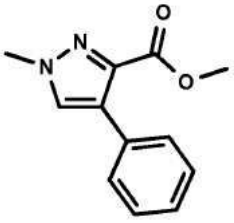
[1167] **제조 131: 메틸 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트**

[1168] 

[1169] 이소아밀 아질산염 (1.3 mL, 9.67mmol)을 MeCN (25 mL) 중 메틸 4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p130**, 1 g, 6.45 mmol), $CuBr_2$ (1.44 g, 6.45 mmol) 및 CuBr (924 mg, 6.45 mmol)의 현탁액에 적가했다. 수득한 혼합물을 80 ℃에서 2시간 동안 교반했다. Rt로 냉각한 후 휘발성물질을 진공 하에서 증발시키고 잔류물을 SiO_2 칼럼상 FC (cHex 내지 40% EtOAc로 용출함)로 정제하여 메틸 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p131**, 500 mg, y= 35 %)을 갈색 고체로서 얻었다.

[1170] MS (*m/z*): 220.9 $[MH]^+$

[1171] **제조 132: 메틸 1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카복실레이트**

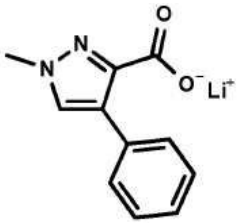
[1172] 

[1173] 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (0.7 mL) 중 메틸 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p131**, 80 mg, 0.37 mmol) 및 페닐붕산 (57.9 mg, 0.47 mmol)의 혼합물에 탄산칼륨 (151.44 mg, 1.1 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 N_2로 탈기시키고 그 다음 $Pd(Ph_3)_4$ (42 mg, 0.04 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 N_2로 다시 탈기시키고 120 ℃에서 3시간 동안 교반했다. 이것을 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석했다. 상들을 분리하고 수성물을 EtOAc (2x)로 추출했다. 유기상을 수집하고, 건조시키고 진공 하에서 증발시켰다. 조 물질을 SiO_2 칼럼상 FC (cHex 내지 60%

EtOAc로 용출함)로 정제하여 메틸 1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p132**, 50 mg, y=63%)를 얻었다.

[1174] MS (*m/z*): 217.0 $[MH]^+$

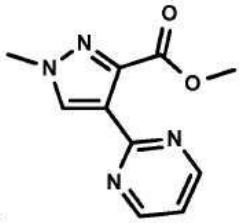
[1175] **제조 133: 리튬 1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카복실레이트**

[1176] 

[1177] 메틸 1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p132**, 50 mg, 0.23 mmol)을 THF (3 mL) 및 물 (0.5 mL)에 용해시키고 그 다음 수산화리튬 수화물 (11.9 mg, 0.28 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 O/N 교반했다. 다음 날, 휘발성물질을 진공 하에서 제거하여 리튬 1-메틸-4-페닐-1H-피라졸 -3-카복실레이트 (**p133**, 56 mg, y= quant)을 화이트 오프 고체로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다.

[1178] MS (*m/z*): 203.1 $[MH]^+$

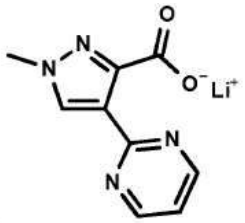
[1179] **제조 134: 메틸 1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카복실레이트**

[1180] 

[1181] DMF (8 mL) 중 메틸 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p131**, 270.mg, 1.23 mmol)의 용액에, CuI (23.6 mg, 0.12 mmol) 및 $Pd(Ph_3)_4$ (142.4 mg, 0.12 mmol)을 첨가하고 혼합물을 20분 동안 질소로 탈기시킨 후, 트리부틸(2-피리미디닐)스탄난 (0.5 mL, 1.51 mmol)을 첨가했다. 반응을 110 ℃에서 4시간 동안 교반했다. 반응을 RT로 냉각시키고 EtOAc 및 aq 1M KF 용액으로 희석했다. 상들을 rt에서 1시간 동안 교반하고 그 다음 분리했다. 유기층을 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거했다. 조 물질을 NH 칼럼상 FC (Cy 내지 60%EtOAc로 용출함)로 정제하여 메틸 1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p134**, 90 mg, y= 33% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1182] MS (*m/z*): 219.0 $[MH]^+$

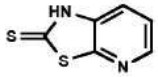
[1183] **제조 135: 리튬 1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카복실레이트**

[1184] 

[1185] 메틸 1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p134**, 90 mg, 0.41 mmol)을 THF (3 mL) 및 물 (1 mL)에 용해시키고 그 다음 수산화리튬 수화물 (21 mg, 0.49 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 O/N 교반했다. 휘발성물질을 진공 하에서 제거한 다음 날 리튬 1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카복실레이트 (**p135**, 90 mg, y= quant)을 화이트 오프 고체로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다.

[1186] MS (*m/z*): 205.0 $[MH]^+$

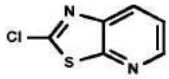
[1187] 제조 136: 1H,2H-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-티온

[1188] 

[1189] DMF (0.600 mL) 중 2-브로모-3-피리딘아민 (700 mg, 4.05 mmol)의 용액에, 칼륨 에틸 크산토게네이트 (1.3 g, 8.09 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 130 ℃에서 O/N 가열했다. 물 (100 mL)을 첨가하고 용액을 6N의 HCl (2 mL)으로 처리했다. 침전물을 여과하고, 고체를 메탄올에 현탁시키고 감압 하에서 건조시켜 1H-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-티온 (**p136**, 674 mg, y=99%)을 베이지색 고체로서 얻었다.

[1190] MS (*m/z*): 169.0 $[MH]^+$

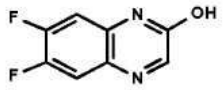
[1191] 제조 137: 2-클로로-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘

[1192] 

[1193] 1H-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-티온 (**p136**, 670.mg, 3.98mmol) 및 설푸릴 클로라이드 (3.23 mL, 39.82 mmol)의 용액을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음, 이것을 얼음에 부었고, Na_2CO_3 ss로 중화하고 EtOAc (x3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조 혼합물을 SiO_2 칼럼상 FC (Cy/EtOAc 100 내지 50:50으로 용출함)로 정제하여 2-클로로-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘 (**p137**, 267 mg, y= 39%)를 얻었다.

[1194] MS (*m/z*): 170.9 $[MH]^+$

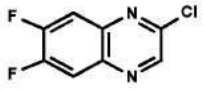
[1195] 제조 138: 6,7-디플루오로퀴녹살린-2-올

[1196] 

[1197] 에탄올 (20 mL) 중 4,5-디플루오로벤젠-1,2-디아민 (500 mg, 3.47 mmol) 및 글라이옥실산 일수화물 (351.3 mg, 3.82 mmol)의 용액을 2시간 동안 환류시켰다. 그 다음, 이것을 0 ℃로 냉각시키고 여과했다. 수득된 고체를 DCM에 현탁시키고 감압 하에서 건조시켜 6,7-디플루오로퀴녹살린-2-올 (**p138**, 566 mg, y= 89%)을 베이지색 고체로서 얻었다.

[1198] MS (*m/z*): 182.9 $[MH]^+$

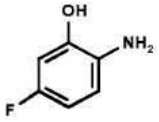
[1199] 제조 139: 2-클로로-6,7-디플루오로퀴녹살린

[1200] 

[1201] 옥시염화인 (0.86 mL, 9.17 mmol)을 6,7-디플루오로퀴녹살린-2-올 (**p138**, 167 mg, 0.92 mmol)에 첨가하고 혼합물을 1.5시간 동안 환류시켰다. 그 다음, 이것을 RT로 냉각시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 빙욕에서 냉각시킨 후, Na_2CO_3 5% aq. Sol로 중화했다. 상들을 분리하고 유기상을 건조시키고 감압 하에서 농축하여 2-클로로-6,7-디플루오로퀴녹살린 (**p139**,165 mg, y= 90%)를 얻었다.

[1202] MS (*m/z*): 200.9 $[MH]^+$

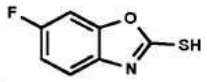
[1203] 제조 140: 2-아미노-5-플루오로페놀

[1204] 

[1205] 메탄올 (20 mL) 중 5-플루오로-2-니트로페놀 (2 g, 12.73 mmol) 및 암모늄 포르메이트 (4.01 g, 63.65 mmol)의 용액에, 20% $Pd(OH)_2$ (0.91 g, 1.27 mmol)을 질소 하에서 첨가했다. 20% $Pd(OH)_2$의 첨가 직후, 용액의 온도는 증가되었고 강한 거품발생이 몇 분 동안 관측되었다. 10분 후 용액을 여과하고 감압 하에서 증발시켜 2-아미노-5-플루오로페놀 (**p140**, 1.7 g, y= quant)을 황색 오일로서 얻었다.

[1206] MS (*m/z*): 128.2 $[MH]^+$

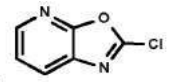
[1207] **제조 141: 6-플루오로-1,3-벤즈옥사졸-2-티올**

[1208] 

[1209] 에탄올 (15mL) 중, DMF (30 mL) 중 2-아미노-5-플루오로페놀 (**p140**, 0.5 g, 3.54mmol)의 용액에, 칼륨 에틸 크산토게네이트 (567.46 mg, 3.54 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, CH_3OH로 pH 4로 산성화하고, 그 다음 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 SiO_2 칼럼상 FC (eluting Cy/EtOAc 50:50)로 정제하여 6-플루오로-1,3-벤즈옥사졸-2-티올 (p141, 537 mg, y= 90%)을 핑크색 고체로서 얻었다.

[1210] MS (*m/z*): 169.9 $[MH]^+$

[1211] **제조 142: 2-클로로-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘**

[1212] 

[1213] **단계 a**

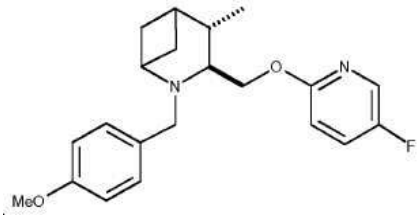
[1214] THF (3 mL) 중 3-아미노피리딘-2-올 (128 mg, 1.16 mmol)의 현탁액에, 1,1'-티오카보닐디이미다졸 (310.7 mg, 1.74 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 O/N 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 1N의 HCl (aq)와 EtOAc 사이에서 분할시켰다. 층을 분리하고 수성상을 EtOAc로 몇 번 추출했다. 유기물을 조합시키고, 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 [1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-티올 (**IntA**, 148 mg, y= 84%)를 얻었다.

[1215] **단계 b**

[1216] 톨루엔 (2.5 mL) 중 [1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-티올 (**IntA**, 90 mg, 0.59 mmol)의 현탁액에 티오닐 클로라이드 (0.16 mL, 2.13 mmol) 및 한 방울의 DMF (0.02 mL)을 첨가했다. 반응을 110 ℃에서 2시간 동안 가열했다. 휘발성물질을 주의하여 (승화 관측됨) 감압 하에서 제거하여 2-클로로-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘 (**p142**, 95 mg, y= quant)을 얻었다.

[1217] MS (*m/z*): 154.9 $[MH]^+$

[1218] **제조 143: 트랜스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

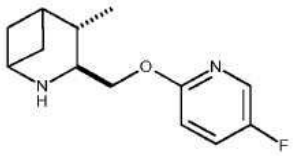
[1219] 

[1220] DMF (9 mL) 중 (트랜스)[2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-4-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올 (**p47**, 430 mg, 1.65 mmol)의 용액에 2,5-디플루오로피리딘 (0.22 mL, 2.47 mmol)을 첨가했다. 용액을 0 ℃로 냉각시키고 오일 중 NaH 60% 분산물 (98.7 mg, 2.47 mmol)을 첨가했다. 반응을 RT로 가온시키고 5분 후, 24시간 동안 60 ℃로 가열했다. 물을 첨가하고 반응을 AcOEt로 추출했다. 유기상을 염수로 세정하고, 진공 하에서 건조시키

고 농축시켰다. 잔류물을 SiO_2 칼럼상 FC (cHex 내지20 %의 AcOEt)로 정제하여 트랜스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p143**, 0.4 g, y= 68%)을 황색 오일로서 얻었다.

[1221] MS (*m/z*): 357.3 $[MH]^+$

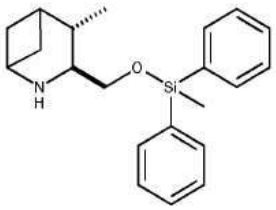
[1222] **제조 144: 트랜스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

[1223] 

[1224] 메탄올 (30 mL) 중 트랜스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p143**, 400 mg, 1.12 mmol)의 용액에 20% $Pd(OH)_2$ (15 mg, 0.02 mmol) 및 암모늄 포르메이트 (708 mg, 11.22 mmol)을 첨가했다. 반응을 65 ℃에서 1시간 동안 교반하고 RT로 냉각시켰다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 MeOH로 먼저 세정하고 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 세정하는SCX로 정제하여 트랜스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p144**, 241 mg, y= 91%)을 무색 오일로서 얻었다.

[1225] MS (*m/z*): 237.2 $[MH]^+$

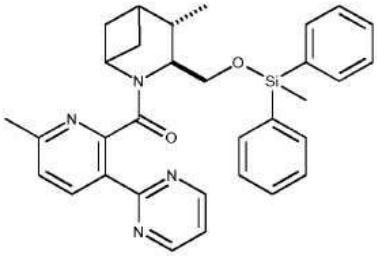
[1226] **제조 145: 트랜스 4-메틸-3-{[(메틸디페닐실릴)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

[1227] 

[1228] (트랜스)(4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메탄올 (**p55**, 135 mg, 0.96 mmol)을 DMF (3 mL)에 용해시키고 그 다음 1H-이미다졸 (228 mg, 3.35 mmol) 및 tert-부틸-클로로-디페닐실란 (0.27 mL, 1.05 mmol)을 후속으로 첨가하고 수득한 반응 혼합물을 2일 동안 rt에서 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고 EA로 추출하고, 유기상을 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 SiO_2 칼럼상 FC (100/0 내지 50/50의 Cy/EA로 용출함)로 정제하여 트랜스 4-메틸-3-{[(메틸디페닐실릴)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p145**, 480 mg, y= quant)을 황색 오일로서 얻었다. 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[1229] MS (*m/z*): 380.5 $[MH]^+$

[1230] **제조 146: 트랜스 4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-3-{[(메틸디페닐실릴)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

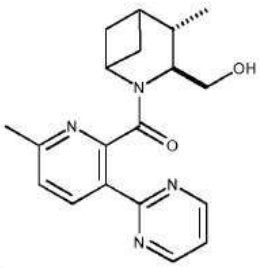
[1231] 

[1232] DCM (3 mL) 중 6-메틸-3-피리미딘-2-일피리딘-2-카복실산 (**p58**, 71.6 mg, 0.32 mmol), 트랜스 4-메틸-3-{[(메틸디페닐실릴)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p145**, 240 mg, 0.32 mmol)의 교반 혼합물에, N,N-디

이소프로필에틸아민 (0.16mL, 0.95 mmol) 및 TBTU (111.6 mg, 0.35 mmol)을 후속으로 첨가하고 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 혼합물을 EA로 희석하고 포화 중탄산나트륨 용액으로 세정하고; 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 NH 칼럼상 FC (100/0 내지 75/25의 Cy/EA로 용출함)로 정제하여 트랜스 4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-3 {[(메틸디페닐실릴)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p146**, 154 mg, y= 84%)를 얻었다.

[1233] MS (*m/z*): 577.3 $[MH]^+$

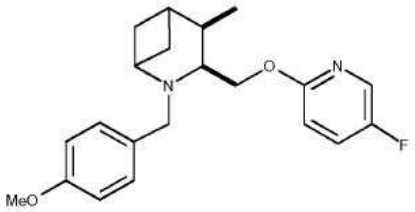
[1234] **제조 147: 트랜스 {4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올**

[1235] 

[1236] THF (2 mL) 중 트랜스 4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-3 {[(메틸디페닐실릴)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p146**, 146 mg, 0.25 mmol)의 용액에, rt에서, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.3 mL, 0.3 mmol)의1M/THF 용액을 첨가하고 수득한 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔류물을 C18상 RP (H_2O + 0.1 % FA 내지 CH_3CN + 0.1 % FA)로 정제하여 트랜스 {4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p147**, 85 mg, y= 99%)을 백색 포움으로서 얻었다.

[1237] MS (*m/z*): 339.2 $[MH]^+$

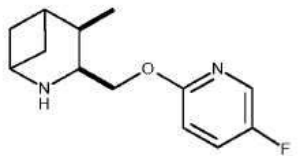
[1238] **제조 148: 시스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

[1239] 

[1240] 중간체 **p148**을, 제조 143 에서와 유사한 절차를 사용하여 제조하되 시스 [2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-4-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올 (**p46**)을 반응시켰다.

[1241] MS (*m/z*): 357.4 $[MH]^+$

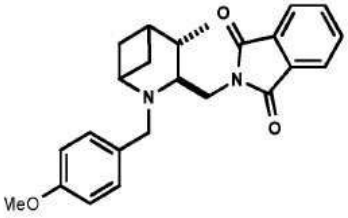
[1242] **제조 149: 시스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄**

[1243] 

[1244] 중간체 **p149**을, 제조 144 에서와 유사한 절차를 사용하여 제조하되 시스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p148**)을 반응시켰다.

[1245] MS (*m/z*): 237.3 $[MH]^+$

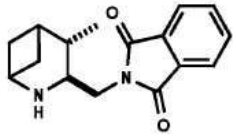
[1246] **제조 150: 트랜스 2-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온**

[1247] 

[1248] THF (20 mL) 중 트랜스-{2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p47**, 1 g, 3.83mmol)의 용액에, PPh_3 (1.51 g, 5.74 mmol) 및 프탈이미드 (0.84 g, 5.74 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 디이소프로필 아조디카복실레이트 (1.13 mL, 5.74 mmol)을 적가했다. 빙욕을 제거하고 반응을 rt에서 5분 동안 그리고 55 ℃에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔류물을 NH 칼럼상 FC (cHex 내지 cHex/AcOEt 1:1)로 정제하여 트랜스 2-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (**p150**, 1.19 g, y= 79 %)을 황색 오일로서 얻었다.

[1249] MS (*m/z*): 391.4 $[MH]^+$

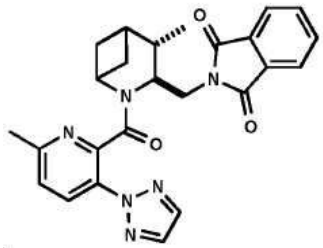
[1250] **제조 151: 트랜스 2-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온**

[1251] 

[1252] 메탄올 (10mL) 중 트랜스 2-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (**p150**, 300 mg, 0.77mmol)의 용액에, 20% $Pd(OH)_2$ (108 mg, 0.15 mmol) 및 암모늄 포르메이트 (484 mg, 7.68 mmol)을 첨가했다. 반응을 65 ℃에서 1시간 동안 교반하고, rt에서 냉각시켰다. UPLC-MS 분석은 SM이 여전히 존재함을 나타내었고, 따라서 반응을 RT로 냉각시키고 추가의 0.2 eq의 20% $Pd(OH)_2$ (108 mg) 및 암모늄 포르메이트 (484 mg)을 첨가했다. 반응을 65 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 이것을 셀라이트 상에서 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을, MeOH로 먼저 세정하고 그 다음 MeOH 중 1M의 NH_3로 세정하는SCX로 정제하여 2-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (**p151**, 184 mg, y= 88%)을 황색 오일로서 얻었다.

[1253] MS (*m/z*): 271.3 $[MH]^+$

[1254] **제조 152: 트랜스 2-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온**

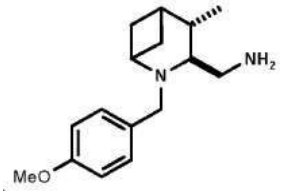
[1255] 

[1256] DMF (3 mL) 중 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카복실산 (**p67**, 243 mg, 1.13 mmol) 및 HATU (380 mg, 1 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.22 mL, 1.33 mmol)을 첨가했다. 반응을 rt에서 20분 동안 교반하고 그 다음 DMF (2 mL) 중 2-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (**p151**, 180 mg, 0.67 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응을 O/N / RT 교반했다. s.s.의 $NaHCO_3$가

첨가된 다음날, 반응을 AcOEt (x3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 SiO_2 칼럼상 FC (cHex 내지 cHex/AcOEt 1:1)로 정제하여 트랜스 2-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (**p152**, 166 mg, y= 55%)을 황색 오일로서 얻었다.

[1257] MS (*m/z*): 457.4 $[MH]^+$

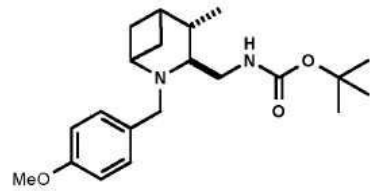
[1258] **제조 153: 트랜스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민**

[1259] 

[1260] 에탄올 (30 mL) 중 트랜스 2-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (**p150**, 900 mg, 2.3 mmol)의 용액에, 물 중 하이드라진 64-65% (0.72 mL, 23.05 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 24시간 동안 rt에서 교반했다. 백색 고체를 형성하고 이것을 여과 제거했다. 맑은 용액을 농축시키고, MeOH, 그 다음 MeOH 중 1 N NH_3로 용출하는 SCX로 정제하여 트랜스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민 (**p153**, 342 mg, y= 57%)을 밝은 황색 오일로서 얻었다.

[1261] MS (*m/z*): 261.1 $[MH]^+$

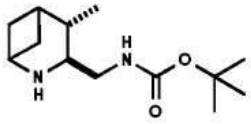
[1262] **제조 154: 트랜스 tert-부틸 N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트**

[1263] 

[1264] 건조 DCM (15 mL) 중 트랜스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민 (**p153** 342 mg, 1.31 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카보네이트 (315 mg, 1.44 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 용매를 증발시키고 그 다음 잔류물을 MeOH로 먼저 세정하고, 그 다음 MeOH 중 1M NH_3로 세정하는 SCX로 정제하여 트랜스 tert-부틸 N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p154**, 422 mg, y= 89%)을 황색 오일로서 얻었다.

[1265] MS (*m/z*): 361.3 $[MH]^+$

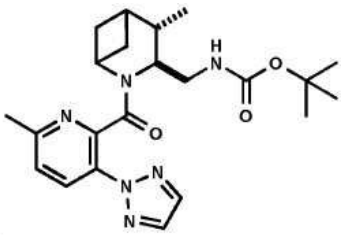
[1266] **제조 155: 트랜스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트**

[1267] 

[1268] 메탄올 (20 mL) 중 트랜스 tert-부틸 N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p154**, 422 mg, 0.9 mmol)의 탈기 용액에 10% Pd/C (192 mg, 0.18 mmol) 및 암모늄 포르메이트 (568 mg, 9.01 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 환류에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 그 다음 Celite® 상에서 여과하고 증발시켜 트랜스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p155**, 216 mg, y= 99%)을 회색 오일로서 얻었다.

[1269] MS (*m/z*): 241.1 $[MH]^+$

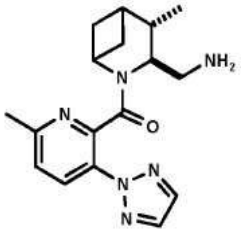
[1270] **제조 156: 트랜스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트**

[1271] 

[1272] 건조 DMF (4 mL) 중 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카복실산 (**p67**, 284 mg, 1.35 mmol), HATU (512 mg, 1.35 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.45 mL, 2.7 mmol)의 용액을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 이전에 제조된 혼합물을 건조 DMF (2 mL) 중 트랜스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p155**, 216 mg, 0.9 mmol)의 용액에 느리게 첨가했다. 반응 혼합물을 N2 하에서 rt에서 3시간 동안 교반했다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 이것을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세정하고, 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 NH 칼럼상 FC (cHEx₩EtOAc 80₩20 내지 60₩40로 용출함)로 정제하여 트랜스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p156**, 396 mg, y=quant)을 무색 오일로서 얻었다.

[1273] MS (*m/z*): 427.3 $[MH]^+$

[1274] **제조 157: 트랜스 {4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민**

[1275] 

[1276] **방법 A**

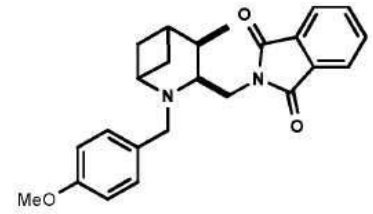
[1277] 에탄올 (7 mL) 중 트랜스 2-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (**p152**, 166 mg, 0.36 mmol)의 용액에, 물 중 하이드라진 64-65% (0.11 mL, 3.64 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 24시간 동안 rt에서 교반했다. 백색 고체를 형성하고 이것을 진공 하에서 여과했다. 맑은 용액을 농축시키고, MeOH, 그 다음 1 N NH_3로 용출하는 SCX로 정제하여 MeOH 중 트랜스 {4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민 (**p157**, 106 mg, y= 89%)을 밝은 황색 오일로서 얻었다.

[1278] **방법 B**

[1279] DCM (20 mL) 중 트랜스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p156**, 386 mg, 0.78 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.58 mL, 7.78 mmol) 적가했다. 반응 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 증발시키고 잔류물을 MeOH, 그 다음 1M NH_3로 용출하는 SCX로 정제하여 MeOH 중 트랜스 {4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민 (**p157**, 270 mg, y= quant)을 밝은 황색 오일로서 얻었다.

[1280] MS (*m/z*): 327.4 $[MH]^+$

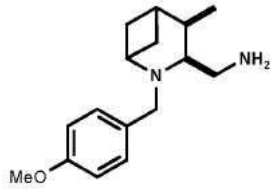
[1281] **제조 158: 시스 2-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온**

[1282] 

[1283] THF (32 mL) 중 시스-{2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄올 (**p46**, 1.9 g, 6.03 mmol)의 용액에 PPh_3 (2.37 g, 9.05 mmol) 및 프탈이미드 (0.84 g, 5.74 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 디이소프로필 아조디카복실레이트 (1.78 mL, 9.05 mmol)을 적가했다. 빙욕을 제거하고 반응을 55 ℃에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔류물을 SiO_2 칼럼상 FC (cHex/AcOEt 80/20 내지 cHex/AcOEt 내지 50:50)로 정제하여 시스 2-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (**p158**, 1.95 g, y=83 %)을 황색 오일로서 얻었다.

[1284] MS (*m/z*): 391.4 $[MH]^+$

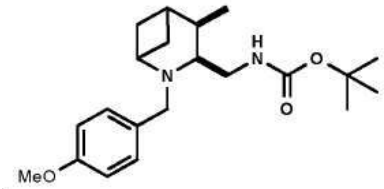
[1285] **제조 159: 시스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민**

[1286] 

[1287] 에탄올 (50 mL) 중 시스 2-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (**p158**, 1.95 g, 4.05 mmol)의 용액에, 물 중 하이드라진 64-65% (2.9 mL, 60.68 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 O/N 동안 rt에서 교반했다. 백색 고체를 형성하고 이것을 여과 제거했다. 맑은 용액을 농축시키고 MeOH 및 그 다음 1 N NH_3로 용출하는 SCX로 정제하여 MeOH 중 시스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민 (**p159**, 904 mg, y= 86%)를 얻었다.

[1288] MS (*m/z*): 261.1 $[MH]^+$

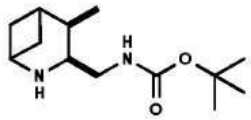
[1289] **제조 160: 시스 tert-부틸 N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트**

[1290] 

[1291] 건조 DCM (35 mL) 중 시스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민 (**p159** 1.25 g, 4.8 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카보네이트 (1.05 g, 4.8 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 용매를 증발시키고 그 다음 잔류물을 NH 칼럼상 FC (cHex 내지 10% EtOAc로 용출함)로 정제하여 시스 tert-부틸 N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p160**, 1.5 g, y= 87%)을 무색 오일로서 얻었다.

[1292] MS (*m/z*): 361.2 $[MH]^+$

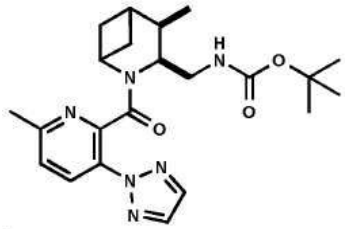
[1293] **제조 161: 시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트**

[1294] 

[1295] 메탄올 (40 mL) 중 시스 tert-부틸 N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p160**, 1.5 g, 4.16 mmol)의 탈기 용액에 10% Pd/C (0.89 g, 0.83 mmol) 및 암모늄 포르메이트 (1.57 g, 24.97 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 65 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 실온에서 냉각한 후, 혼합물을 Celite® 상에서 여과하고 증발시켜 시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p161**, 915 mg, y= 91%)를 얻었다.

[1296] MS (*m/z*): 241.3 $[MH]^+$

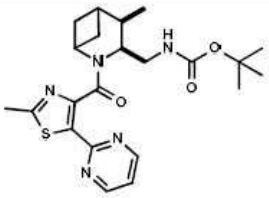
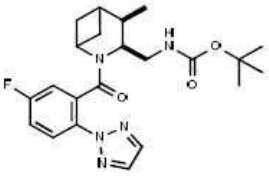
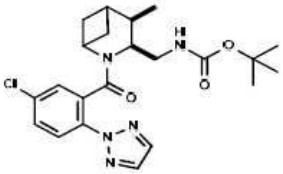
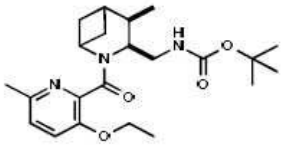
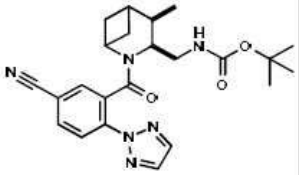
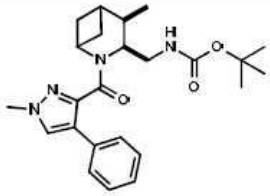
[1297] **제조 162: 시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트**

[1298] 

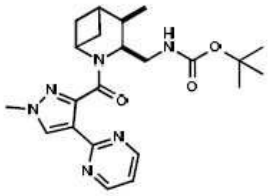
[1299] 건조 DMF (5 mL) 중 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카복실산 (**p67**, 374 mg, 1.78 mmol), HATU (676 mg, 1.78 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.49 mL, 2.96 mmol)의 용액을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 이전에 제조된 혼합물을 건조 DMF (5 mL) 중 시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p161**, 356 mg, 1.48 mmol)의 용액에 느리게 첨가했다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 rt에서 3시간 동안 교반했다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 이것을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 염수, 및 ss NH_4Cl로 세정하고, 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 NH 칼럼상 FC (cHEx₩EtOAc 80₩20 내지 60₩40로 용출함)로 정제하여 시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p162**, 525 mg, y= 83%)을 무색 오일로서 얻었다.

[1300] MS (*m/z*): 427.3 $[MH]^+$

[1301] 하기 중간체를, 제조 162 에서와 유사한 절차를 사용하여 제조하되, 아래의 표에서 보고된 바와 같이 시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p161**)를 적절한 카복실산 (R-COOH)와 반응시켰다.

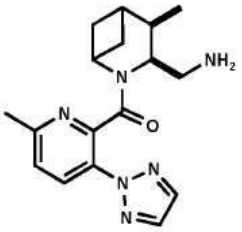
제조	구조	명칭	RCOOH	MS (*m/z*): $[MH]^+$	y%
p163		시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트	**P70**	444.1	32
P164		시스 tert-부틸 N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트	**P119**	430.4	52
P165		시스 tert-부틸 N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트	**P120**	446.4	57
P166		시스 tert-부틸 N-{[2-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-카보닐)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}카바메이트	**P122**	404.3	79
p167		시스 tert-부틸 N-({2-[5-시아노-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트	**P124**	437.2	74
P168		시스 tert-부틸 N-{[4-메틸-2-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}카바메이트	**P133**	425.4	quant

[1302]

P169		시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트	**P135**	427.4	quant

[1303]

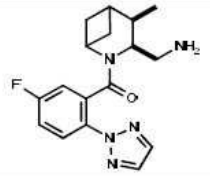
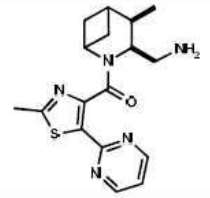
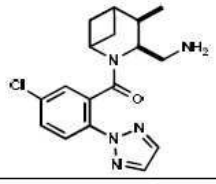
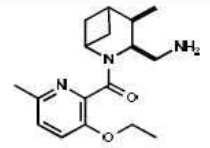
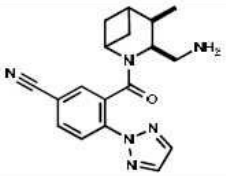
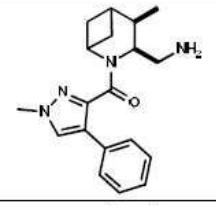
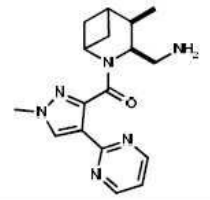
[1304] 제조 170: 시스 {4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민

[1305] 

[1306] DCM (20 mL) 중 시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (p162, 520 mg, 1.22 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.58 mL, 7.78 mmol) 적가했다. 반응 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 증발시키고 잔류물을, MeOH 및 그 다음 MeOH 중 1M NH3로 용출하는 SCX로 정제하여 시스 {4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민 (p170, 320 mg, y= 80%)을 오렌지색 오일로서 얻었다.

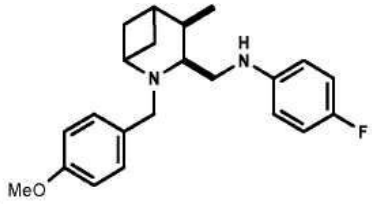
[1307] MS (*m/z*): 327.4 $[MH]^+$

[1308] 하기 중간체를, 아래의 표에서 보고된 바와 같이 적절한 개시 물질로부터 제조 170에서와 유사한 절차를 사용하여 제조했다.

제조	구조	명칭	SM	MS (*m/z*): $[MH]^+$	y%
P171		시스 {2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민	**P164**	330.4	93
P172		시스 {4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민	**P163**	344.3	quant
P173		시스 {2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민	**P165**	346.3	93
P174		시스 [2-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-카보닐)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄아민	**P166**	304.4	99
P175		시스 3-[3-(아미노메틸)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴	**P167**	337.4	82
P176		시스 [4-메틸-2-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄아민	**P168**	325.4	87
P177		시스 {4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민	**P169**	327.3	79

[1309]

[1310] **제조 178: 시스 4-플루오로-N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)아닐린**

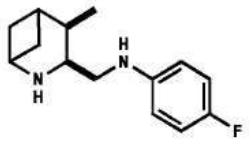
[1311] 

[1312] 시스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민 (p159, 150 mg, 0.58 mmol)을 톨루엔 (2.08mL)에 용해시키고, 그 다음 나트륨 tert-부톡시드 (110.7 mg, 1.15 mmol), 1-브로모-4-플루오로벤젠 (0.06 mL, 0.58 mmol) 및 BINAP (36 mg, 0.06 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 N_2 하에서 탈기하고 그 다음 $Pd_2(dba)_3$ (15.8 mg, 0.02 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 O/N 가열했다. 물을 혼합물에 첨가

하고 이것을 EtOAc로 추출했다. 조 물질을 NH 칼럼상 FC (100% 내지 50/50의 사이클로헥산/에틸 아세테이트로 용출함)로 정제하여 시스 4-플루오로-N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)아닐린 (p178, 85 mg, y= 42%)을 밝은 황색 오일로서 얻었다

[1313] MS (*m/z*): 355.4 $[MH]^+$.

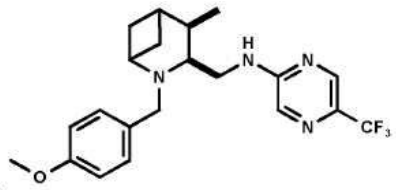
[1314] **제조 179: 시스 4-플루오로-N-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)아닐린**

[1315] 

[1316] 시스 4-플루오로-N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)아닐린 (p178, 85 mg, 0.24 mmol)을에 용해시키고 메탄올 (4.3 mL), 그 다음 암모늄 포르메이트 (151.2 mg, 2.4 mmol) 및 10% Pd/C (51 mg, 0.05 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 탈기된 및 가열 환류하고 for 1.5시간 동안 교반했다. 이 시간 후, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 증발시키고 그 다음 SCX로 정제하고, 용출된 with MeOH 및 그 다음 1 M NH_3₩MeOH 시스 4-플루오로-N-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)아닐린 (p179, y= 68%)를 얻었다.

[1317] MS (*m/z*): 355.4 $[MH]^+$

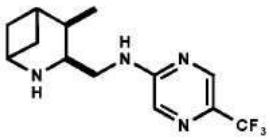
[1318] **제조 180: 시스 N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민**

[1319] 

[1320] DMSO (4 mL) 중 시스 {2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민 (p159, 300 mg, 1.15 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민 (0.38 mL, 2.3 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피라진 (0.21 mL, 1.73 mmol)의 용액을 3시간 동안 80 ℃에서 가열했다. 반응을 RT에 도달하도록 하고 $NaHCO_3$ ss와 EtOAc 사이에서 분할시키고, 그 다음 생성물을 EtOAc로 몇 번 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 그 다음 NH 칼럼상 FC (cHex 내지 AcOEt)로 정제하여 시스 N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민 (p180, 216 mg, y= 46%)을 황색 오일로서 얻었다

[1321] MS (*m/z*): 407.1 $[MH]^+$.

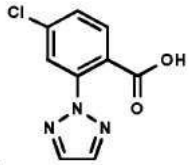
[1322] **제조 181: 시스 N-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민**

[1323] 

[1324] 중간체 p181을, 제조 144 에서와 유사한 절차를 사용하여 제조하되 시스 N-({2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민 (p180)과 반응시켰다.

[1325] MS (*m/z*): 287.3 $[MH]^+$

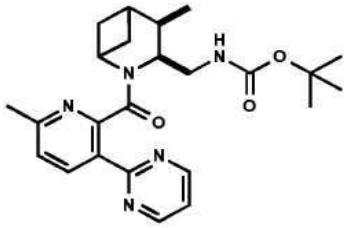
[1326] **제조 182: 4-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산**

[1327] 

[1328] MW 튜브에서 4-클로로-2-아이오도벤조산 (260 mg, 0.92 mmol),1H-1,2,3-트리아졸 (0.11 mL, 1.84 mmol) 및 (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (0.03 mL, 0.18 mmol)을 첨가했다. 이들 고체에 1,4-디옥산 (1 mL) 및 물 (0.1 mL), 그 다음 CuI (8.77 mg, 0.05 mmol) 및 마지막으로 Cs_2CO_3 (0.6 g, 1.84 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 그 다음 2.5시간 동안 100 ℃로 가온시키고 rt에서 O/N 교반 정치시켰다. 6 N의 HCl을 pH 2까지 첨가하고, 그 다음 휘발성물질을 진공 하에서 제거하고 조 물질을 C18 칼럼상 RP (H_2O/CH_3CN 95:5 + 0.1 %의 FA 대 H_2O/CH_3CN 5:95 + 0.1 %의 FA)로 정제하여 4-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (**p182**, 120 mg, y= 58 %)를 백색 고체로서 얻었다.

[1329] **MS (*m/z*):** 223.9 $[MH]^+$

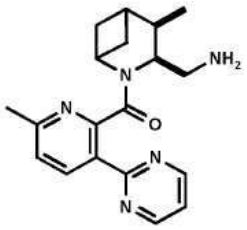
[1330] **제조 183: 시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트**

[1331] 

[1332] DMF (1.5 mL) 중 6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카복실산 (**p58**, 103.68 mg, 0.46 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.21 mL, 1.25 mmol)의 용액에, TBTU (160.31 mg, 0.5 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하고 그 다음 DMF (0.75 mL) 중 시스 시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p161**, 100 mg, 0.42 mmol)의 용액을 적가했다. 반응 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반하고 그 다음 ss $NaHCO_3$과 EtOAc 사이에서 분할시켰다. 층을 분리하고 유기상을 ss NH_4Cl로 세정했다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 유기물을 조합시키고, 염수로 세정하고, 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 NH 칼럼상 FC (100:0 내지 80:20의 Cy/EtOAc)로 정제하여 시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p183**, 84 mg, y= 46%)를 얻었다.

[1333] **MS (*m/z*):** 438.1 $[MH]^+$

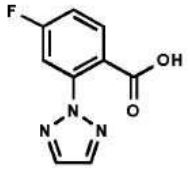
[1334] **제조 184: 시스 {4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메탄아민**

[1335] 

[1336] 중간체 **p184**을, 제조 170 에서와 유사한 절차를 사용하여 제조하되, 시스 tert-부틸 N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)카바메이트 (**p183**)를 반응시켰다.

[1337] **MS (*m/z*):** 338.1 $[MH]^+$

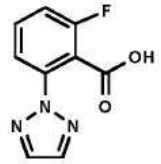
[1338] 제조 185: 4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산

[1339] 

[1340] MW 튜브에서 4-플루오로-2-아이오도벤조산 (600 mg, 1.88 mmol),1H-1,2,3-트리아졸 (0.22 mL, 3.76 mmol) 및 (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (0.06 mL, 0.38 mmol)을 첨가했다. 이들 고체에 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (0.2 mL), 그 다음 CuI (18 mg, 0.09 mmol) 및 마지막으로 Cs_2CO_3 (1.22 g, 3.76 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 그 다음 2.5시간 동안 100 ℃로 가온시키고 rt에서 O/N 정치시켰다. 6 N의 HCl을 pH 2까지 첨가하고, 그 다음 휘발성물질을 진공 하에서 제거하고 조 물질을 C18 칼럼상 RP (H_2O/CH_3CN 95:5 + 0.1 %의 FA 대 H_2O/CH_3CN 5:95 + 0.1 %의 FA)로 정제하여 4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (**p185**, 250 mg, y= 64%)를 백색 고체로서 얻었다.

[1341] **MS (m/z):** 206.3 $[M-H]^-$

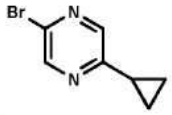
[1342] 제조 186: 2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산

[1343] 

[1344] 오버헤드 자석 교반기, 환류 콘덴서, 및 질소 유입구가 구비된 둥근바닥 플라스크에 2-플루오로-6-아이오도벤조산 (2.5 g, 9.4 mmol), CuI (0.09 g, 0.47 mmol), 및 Cs_2CO_3 (6.1 g, 18.8 mmol)을 첨가했다. 이들 고체에 디옥산 (12.5 mL), 물 (0.05 mL), 1H-1,2,3-트리아졸 (1.09 mL, 18.8 mmol), 및 마지막으로 (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (0.3 mL, 1.88 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 그 다음 ON 100 ℃로 가온시켰다. 혼합물을 냉각시킨 다음 날, MTBE 및 물을 첨가했다. 격렬한 혼합 후, 층을 분리하고 최하부 수성층을 6N HCl로 pH 2로 산성화했다. 수성상을 그 다음 DCM (3x)로 추출했다. 조합된 유기층을 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 SiO_2 칼럼상 FC (용출액 : DCM 내지 DCM:MeOH 90:10)로 정제하여 2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (**p186**, 1.1 g, y= 56%)를 얻었다.

[1345] **MS (m/z):** 208.0 $[M+H]^+$

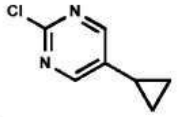
[1346] 제조 187: 2-브로모-5-사이클로프로필피라진

[1347] 

[1348] 2,5-디브로모피라진 (1 g, 4.2 mmol) 및 Cs_2CO_3 (5.51 g, 16.82 mmol)을 물 (1.2 mL)/톨루엔 (22.8 mL) 혼합물에 현탁시켰다. 현탁액을 질소로 거품을 일으켜서 탈기했다. 그 다음, DCM와의 [1,1'-비스 (디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (86 mg, 0.11 mmol) 및 사이클로프로필붕산 (469.4 mg, 5.46 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 그 다음 실온으로 냉각시키고 EtOAc로 희석하고; 유기층을 여과하고, 물 및 염수로 세정했다. 유기상을 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 SiO_2 칼럼상 FC (Cy로 용출함)로 정제하여 2-브로모-5-사이클로프로필피라진 (**p187**, 156 mg, y=19%)를 얻었다.

[1349] **MS (m/z):** 202.0 $[M+H]^+$

[1350] **제조 188: 2-클로로-5-사이클로프로필피리미딘**

[1351] 

[1352] 5-브로모-2-클로로피리미딘 (1 g, 5.12 mmol) 및 Cs_2CO_3 (6.78 g, 20.68 mmol)을 물 (1.5 mL)/톨루엔 (28 mL) 혼합물에 현탁시켰다. 현탁액을 질소 거품으로 탈기시켰다. 그 다음, DCM와의 [1,1'-비스 (디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (106 mg, 0.13 mmol) 및 사이클로프로필붕산 (577.3 mg, 6.72 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 그 다음 실온으로 냉각시키고 EtOAc로 희석하고; 유기층을 여과하고, 물 및 염수로 세정했다. 유기상을 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 SiO_2 칼럼상 FC (100:0 내지 85:15의 Cy/EtOAc로 용출함)로 정제하여 2-클로로-5-사이클로프로필피리미딘 (**p188**, 630 mg, y=79%)를 백색 고체로서 얻었다.

[1353] **MS (m/z):** 155.2 $[M+H]^+$

[1354] **실시예**

[1355] 하기 실시예를, 표에서 나타낸 바와 같이 아래에 보고된 일반적인 절차 중 하나에 따라 합성했다.

[1356] **일반적인 절차 A:**

[1357] 건조 DMF (33 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (보고된 **p17-18, p21-22, p28-29, p35**; 1 eq), 카복실산 (**p58, 61, 62, 65-67, 71** 또는 표에서 명시되지 않으면 상업적으로 입수가능함; 1.2 eq), DIPEA (3 eq), 및 T3P (3 eq)의 혼합물을 90 ℃에서 45분 동안 교반하고, 그 다음 rt에서 1시간 동안 교반되도록 했다. 용매를 증발시키고 조 물질을 C18 카트리지상 FC (용출액: 물 +0.1 % HCOOH/아세토니트릴 +0.1 % HCOOH)로 정제하고, 그 다음 화합물을 3-5 mL $NaHCO_3$ 포화 수용액에 용해시키고 DCM으로 추출했다. 유기층을 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다.

[1358] **일반적인 절차 B:**

[1359] 건조 DMF (33 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (보고된 **p17-18, p21-22, p28-29, p35**; 1 eq), 카복실산 (**p58, 61, 62, 65-67, 71** 또는 표에서 명시되지 않으면 상업적으로 입수가능함; 1.1 eq), DIPEA (4 eq), 및 T3P (3 eq)의 혼합물을 90-95 ℃에서 20-45분 동안 교반했다. 용매를 증발시키고 조 물질을, Cy/AcOEt를 용출 혼합물로서 사용하는 실리카겔 또는 아민 실리카상 FC로 정제했다. 그 다음, 생성물을 Et_2O로 분쇄하여 상기 표적 화합물을 얻었다.

[1360] **일반적인 절차 C:**

[1361] 건조 DMF (33 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (보고된 **p17-18, p21-22, p28-29, p35**; 1 eq), 카복실산 (**p58, 61, 62, 65-67, 71 또는** 표에서 명시되지 않으면 상업적으로 입수가능함; 0.9 eq), DIPEA (4 eq), 및 T3P (3 eq)의 혼합물을 90 ℃에서 15분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 AcOEt과 NaOH 용액 (0.5 N) 사이에서 분할시켰다. 수성상을 AcOEt로 추출하고, 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과했다. 용매를 증발시키고 조 물질 Cy/AcOEt를 용출 혼합물로서 사용하는 실리카겔상 FC로 정제했다. 그 다음, 생성물을 Et_2O로 분쇄하여 상기 표적 화합물을 얻었다.

[1362] **일반적인 절차 D:**

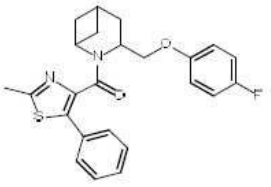
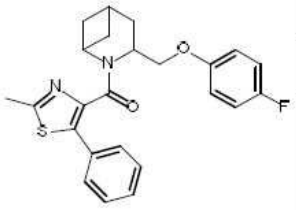
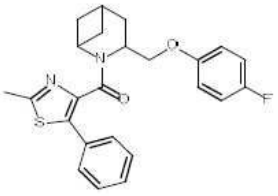
[1363] 건조 DMF (100 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (보고된 **p17-18, p21-22, p28-29, p35**; 1 eq), 카복실산 (**p58, 61, 62, 65-67, 71** 또는 표에서 명시되지 않으면 상업적으로 입수가능함; 1.2 eq), DIPEA (2 eq), 및 T3P (1 eq)의 혼합물을 80 ℃에서 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고 DCM 및 빙수로 추출했다. 유기상을 염수로 세정하고, 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고 조물질을 Cy/AcOEt를 용출 혼합물로서 사용하는 아민 실리카상 FC로 정제했다. 그 다음, 생성물을 C18 카트리지상 FC (용출액: 물 +0.1 % HCOOH/아세토니트릴 +0.1 % HCOOH)로 추가 정제하여 상기 표적 화합물을 얻었다.

[1364] **일반적인 절차 E:**

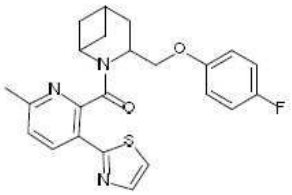
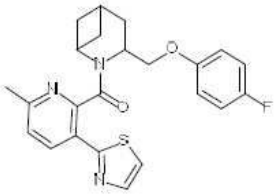
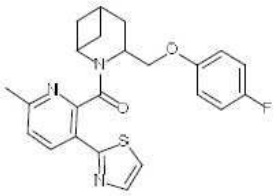
[1365] 건조 DMF (100 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (보고된 **p17-18, p21-22, p28-29, p35**; 1 eq), 카복실산 (**p58, 61, 62, 65-67, 71** 또는 표에서 명시되지 않으면 상업적으로 입수가능함; 1.2 eq), DIPEA (1.5 eq), 및 T3P (3 eq)의 혼합물을 50 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 1N NaOH로 처리하고, 그 다음 AcOEt로 추출하고, 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시키고 Cy/AcOEt를 용출 혼합물로서 사용하는 실리카겔상 FC로 정제했다. 그 다음, 생성물을 C18 카트리지상 FC (용출액: 물 +0.1 % HCOOH/아세토니트릴 +0.1 % HCOOH)로 추가 정제하여 상기 표적 화합물을 얻었다.

[1366] **일반적인 절차 F:**

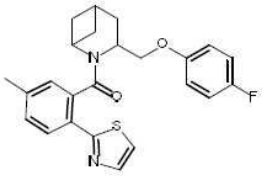
[1367] DMF (40 vol) 중 카복실산 (**p58, 61, 62, 65-67, 71 또는** 표에서 명시되지 않으면 상업적으로 입수가능함; 1.1 eq)의 용액에, HATU (1.3 eq) 및 DIPEA (2.2 eq)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 20분 동안 및 그 다음 DMF (20 vol) 및 DIPEA (1.1 eq) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (보고된 **p17-18, p21-22, p28-29, p35**; 1 eq)의 용액에 적가했다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 용매를 감압 하에서 제거하고 조물질을 적절한 용출액 혼합물을 갖는, C18, NH 또는 실리카 칼럼상 FC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
1 	**p28**	B	50
	MS (m/z): 423.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 7.26 - 7.47 (m, 5 H), 6.96 - 7.22 (m, 4 H), 4.63 (d, 1 H), 4.09 - 4.28 (m, 2 H), 3.88 - 3.96 (m, 1 H), 2.67 (s, 3H), 2.39 - 2.46 (m, 1 H), 2.31 (d, 1 H), 2.02 - 2.21 (m, 3 H), 1.69 (t, 1 H), 1.03 (t, 1 H)		
3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼: Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 µ 이동상: n-헥산 / 에탄올 60/40 % v/v 유량 (ml/min): 15 ml/min DAD 검출: 220 nm 루프: 2500 µl 주사: 30 mg (각각의 주사)		
2  3R 또는 3S 거울상이성질체	**거울상이성질체 1**	Rt: 8.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 423.1 $[MH]^+$.		
	(3R 또는 3S) 3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
3  3S 또는 3R 거울상이성질체	**거울상이성질체 2**	Rt: 13.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 423.1 $[MH]^+$.		
	(3S 또는 3R) 3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		

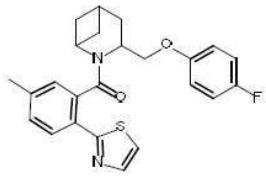
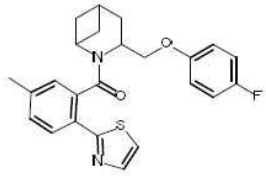
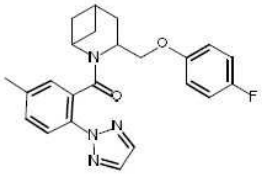
[1368]

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
4 	**p28 + p65**	B	71
	MS (m/z): 424.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.19 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 6.95 - 7.20 (m, 4 H),4.56 - 4.65 (m, 1 H), 4.40 (dd, 1 H), 4.17 (t, 1 H), 3.77 (q, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.42 - 2.48 (m, 1 H), 2.32 - 2.39 (m, 1 H),2.22 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 2.14 (dt, 1 H), 2.02 - 2.08 (m, 1 H), 1.80 (t, 1 H), 1.15 - 1.27 (m, 1 H)		
3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼: Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 µ 이동상: n-헥산 / (에탄올/메탄올+0.1 % ipa) 85/15 % v/v 유량 (ml/min): 14 ml/min DAD 검출: 220 nm 루프: 2500 µl 주사: 23 mg (각각의 주사)		
5  3R 또는 3S 거울상이성질체	**거울상이성질체 1**	Rt: 8.1 min	99% *ee*
	MS (m/z): 424.3 $[MH]^+$.		
	(3R 또는 3S) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
6  3S 또는 3R 거울상이성질체	**거울상이성질체 2**	Rt: 10.3 min	99% *ee*
	MS (m/z): 424.3 $[MH]^+$.		
	(3S 또는 3R) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
7	**p28 + p66**	B	57
	MS (m/z): 423.0 $[MH]^+$.		

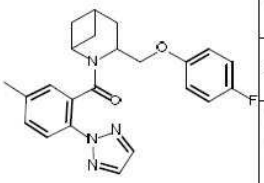
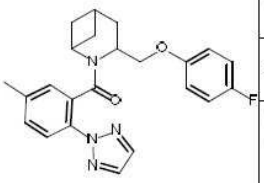
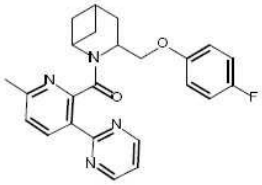
[1369]

	**NMR (^{1}H, DMSO-*d6*):** δ 7.88 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.31 -7.37 (m, 1 H), 7.04 - 7.19 (m, 4 H), 7.02 (s, 1 H), 4.53 - 4.61 (m, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.00 (t, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 2.37 - 2.42 (m, 1 H), 2.35 - 2.36 (m,3 H), 2.11 - 2.33 (m, 3 H), 1.84 - 1.92 (m, 1 H), 1.57 (t, 1 H), 0.85 (t, 1 H)
3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄	
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다	

분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
	이동상	n-헥산 / (에탄올/메탄올+0.1 % ipa) 80/20 % v/v
	유량 (ml/min)	18 ml/min
	DAD 검출	220 nm
	루프	2700 μl
	주사	32 mg (각각의 주사)

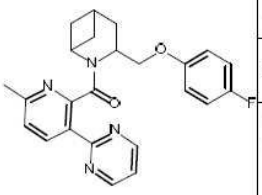
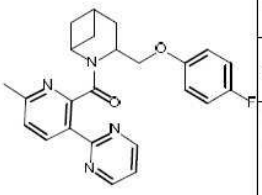
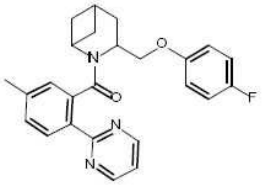
8  3R 또는 3S 거울상이성질체	**거울상이성질체 1**	Rt: 7.3 min	99% *ee*
	MS (m/z): 423.3 $[MH]^+$.		
	(3R 또는 3S) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
9  3S 또는 3R 거울상이성질체	**거울상이성질체 2**	Rt: 12.0 min	99% *ee*
	MS (m/z): 423.3 $[MH]^+$.		
	(3S 또는 3R) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	개시 물질	**Gen.** 절차	수율 (%)
10 	**p28 + p62**	B	37
	MS (m/z): 407.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 7.98 - 8.08 (m, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.34 - 7.45 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.03 - 7.20 (m, 4 H), 4.60 (t, 1 H), 4.37 (dd, 1 H), 3.88 (t, 1 H), 3.82 (q, 1 H), 2.42 - 2.47 (m, 1 H), 2.35 - 2.38 (m, 3 H), 2.10 - 2.33 (m, 2 H), 1.91- 2.07 (m, 2 H), 1.44 - 1.49 (m, 1 H), 1.14 (t, 1 H)		

[1370]

3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 µ	
	이동상	n-헥산 / (에탄올/메탄올+0.1 % ipa) 80/20 % v/v	
	유량 (ml/min)	14 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	750 µl	
	주사	30 mg (각각의 주사)	
11  3R 또는 3S 거울상이성질체	**거울상이성질체 1**	Rt: 7.6 min	99% *ee*
	MS (m/z): 407.4 $[MH]^+$.		
	(3R 또는 3S) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
12  3S 또는 3R 거울상이성질체	**거울상이성질체 2**	Rt: 13.6 min	99% *ee*
	MS (m/z): 407.3 $[MH]^+$.		
	(3S 또는 3R) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
13 	**p28 + p58**	B	52
	MS (m/z): 419.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.84 - 8.92 (m, 2 H), 8.46 (d, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 2 H), 7.07 - 7.18 (m, 4 H), 4.56 - 4.63 (m, 1 H), 4.43 (dd, 1 H), 4.17 (t, 1 H), 3.88 (q, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.50 (m, 1 H), 2.39 - 2.46 (m, 1 H), 2.20 - 2.27 (m, 1 H), 2.13 -2.19 (m, 1 H), 2.05 - 2.13 (m, 1 H), 1.79 - 1.86 (m, 1 H), 1.48 (t, 1 H)		
3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

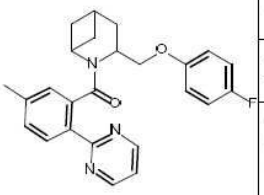
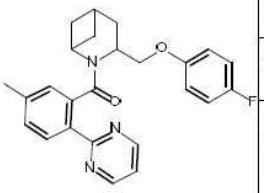
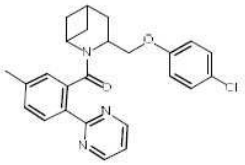
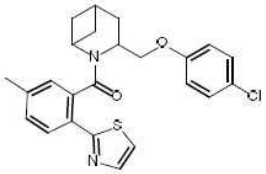
[1371]

라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다		
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 µ
	이동상	n-헥산 / (에탄올/메탄올 1/1 + 0.1% ipa) 85/15 % v/v
	유량 (ml/min)	14 ml/min
	DAD 검출	220 nm
	루프	2000 µl
	주사	10 mg (각각의 주사)

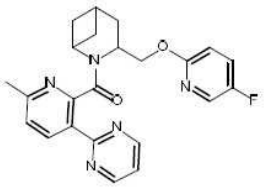
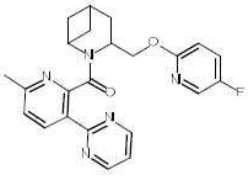
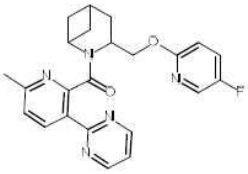
14  3R 또는 3S 거울상이성질체	**거울상이성질체 1**	Rt: 7.6 min	100% *ee*
	MS (m/z): 419.1 $[MH]^+$.		
	(3R 또는 3S) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
15  3S 또는 3R 거울상이성질체	**거울상이성질체 2**	Rt: 9.4 min	97.8% *ee*
	MS (m/z): 419.1 $[MH]^+$.		
	(3S 또는 3R) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
16 	**p28 + p61**	B	26
	MS (m/z): 418.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.79 - 8.87 (m, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.40 (t, 2 H), 7.33 - 7.37 (m, 1 H), 7.05 - 7.20 (m, 5 H), 4.61(d, 1 H), 4.49 - 4.56 (m, 1 H), 4.01 -4.08 (m, 1 H), 3.87 (d, 1 H), 2.44 - 2.54 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 2.12 - 2.27 (m,2 H), 1.93 - 2.05 (m, 1 H), 1.74 - 1.81 (m, 1 H), 1.28 - 1.36 (m, 1 H)		
3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

[1372]

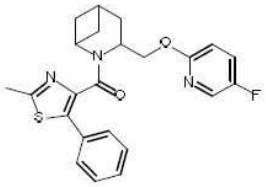
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다		
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 µ
	이동상	n-헥산/에탄올 70/30 % v/v
	유량 (ml/min)	15 ml/min
	DAD 검출	220 nm
	루프	2500 µL
	주사	7.5 mg/주사

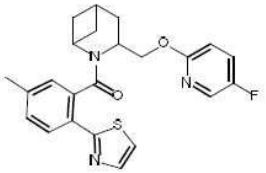
17  3S 또는 3R 거울상이성질체	**거울상이성질체 1**	Rt: 11.2 min	99% *ee*
	MS (m/z): 418.1 $[MH]^+$.		
	(3S 또는 3R) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
18  3R 또는 3S 거울상이성질체	**거울상이성질체 2**	Rt: 18.8 min	99% *ee*
	MS (m/z): 418.1 $[MH]^+$.		
	(3R 또는 3S) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
19 	**p29 + p61**	A	33
	MS (m/z): 434.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.83 (d, 2 H), 8.11 (d, 1 H), 7.40 (t, 2 H), 6.94 (s, 5 H), 4.49 - 4.66 (m, 2 H), 4.05 -4.11 (m, 1 H), 3.93 (q, 1 H), 2.34 (br. s., 3 H),2.29 - 2.47 (m, 2 H), 2.13 - 2.24 (m, 2 H), 1.93 - 2.00 (m, 1 H), 1.57 (t, 1 H), 1.32 (t, 1 H)		
3-(4-클로로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
20 	**p29 + p66**	B	33
	MS (m/z): 439.2 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 7.86 (dd, 1H), 7.65-7.79 (m, 2H), 7.26-7.41 (m, 3H), 6.95-7.24 (m, 3H), 4.53-4.72 (m, 1H), 4.32-4.52 (m, 1H), 3.99-4.29 (m, 1H), 3.74-3.97 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.36 (d, 3H), 2.10-2.33 (m, 3H), 1.84-2.08 (m, 1H), 1.52-1.80 (m, 1H), 0.77-1.49 (m, 2H)		

[1373]

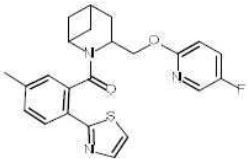
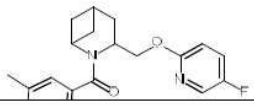
3-(4-클로로페녹시메틸)-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
21 	p21 + p58	B	37
	MS (m/z): 420.1 [MH]$^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.89 (d, 2 H), 8.44 - 8.50 (m, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 7.67 - 7.78 (m, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.44(d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 4.60 - 4.72 (m, 2 H), 4.38 (t, 1 H), 3.87 (q, 1 H), 2.56 (br. s., 3 H), 2.46 - 2.51 (m, 2 H), 2.07- 2.27 (m, 3 H), 1.76 (t, 1 H), 1.49 (t, 1 H)		
3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼: Chiralpak AS-H (25 x 2.0 cm), 5 µ 이동상: n-헥산 / 에탄올 50/50 % v/v 유량 (ml/min): 14 ml/min DAD 검출: 220 nm 루프: 1000 µl 주사: 20 mg (각각의 주사)		
22  3S 또는 3R 거울상이성질체	거울상이성질체 1	Rt: 5.2 min	100% *ee*
	MS (m/z): 420.3 [MH]$^+$.		
	(3S 또는 3R) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
23  3R 또는 3S 거울상이성질체	거울상이성질체 2	Rt: 8.8 min	100% *ee*
	MS (m/z): 420.3 [MH]$^+$.		
	(3R 또는 3S) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		

[1374]

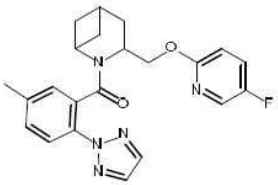
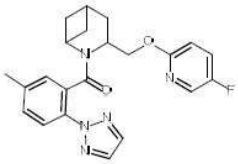
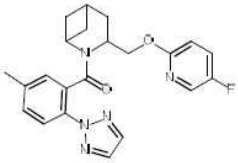
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
24 	**p21**	B	17
	MS (m/z): 424.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.17 (d, 1 H), 7.72 (td, 1 H), 7.29 - 7.46 (m, 5 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.67 (dd,1 H), 4.41 - 4.48 (m, 2 H), 3.93 (q, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.37 - 2.45 (m, 1 H), 2.29 - 2.38 (m, 1 H), 2.02 - 2.19 (m, 3 H), 1.65 (t,1 H), 1.04 (t,1 H)		
3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-[(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-일)카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
25 	**p21 + p66**	B	47
	MS (m/z): 424.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.17 (d, 1 H), 7.60 - 7.96 (m, 4 H), 7.27 - 7.41 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.61 - 4.72 (m, 2 H),4.29 - 4.38 (m, 1 H), 3.81 (t, 1 H), 2.42 - 2.47 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.25 - 2.40 (m, 1 H), 2.15 (d, 2 H), 1.99 - 2.08 (m, 1 H), 1.68 -1.80 (m, 1 H), 1.39 - 1.48 (m, 1 H)		
3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			

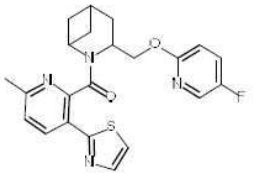
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 μ
	이동상	n-헥산 / 에탄올 60/40 % v/v
	유량 (ml/min)	14 ml/min
	DAD 검출	220 nm
	루프	1000 μl
	주사	53 mg (각각의 주사)

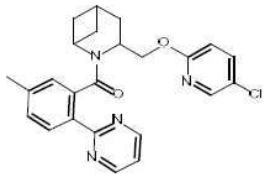
26  3S 또는 3R 거울상이성질체	**거울상이성질체 1**	Rt: 11.6 min	100% *ee*
	MS (m/z): 424.2 $[MH]^+$.		
	(3S 또는 3R) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
27 	**거울상이성질체 2**	Rt: 14.6 min	100% *ee*
	MS (m/z): 424.2 $[MH]^+$.		

[1375]

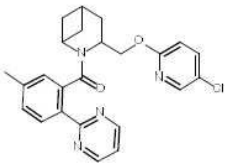
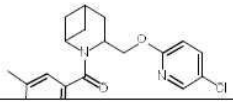
3R 또는 3S 거울상이성질체	(3R 또는 3S) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
28 	**p21 + p62**	B	52
	MS (m/z): 408.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.16 (d, 1 H), 7.93 (s, 2 H), 7.77 (d, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.94 (td, 1 H), 4.59 - 4.68 (m, 1 H), 4.56 (d, 1 H), 4.22 (t, 1 H), 3.83 (q, 1 H), 2.41 - 2.48 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.32 (m, 1 H), 2.10 - 2.23 (m, 2 H), 1.93 - 2.05 (m, 1 H), 1.77 (t, 1 H), 1.40 - 1.48 (m, 1 H)		
3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼: Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 µ 이동상: n-헥산 / 에탄올 60/40 % v/v 유량 (ml/min): 14 ml/min DAD 검출: 220 nm 루프: 1000 µl 주사: 53 mg (각각의 주사)		
29  3S 또는 3R 거울상이성질체	**거울상이성질체 1**	Rt: 9.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 408.2 $[MH]^+$.		
	(3S 또는 3R) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
30  3S 또는 3R 거울상이성질체	**거울상이성질체 2**	Rt: 12.2 min	100% *ee*
	MS (m/z): 408.2 $[MH]^+$.		
	(3R 또는 3S) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
31	**p21 + p65**	A	46
	MS (m/z): 425.0 $[MH]^+$.		

[1376]

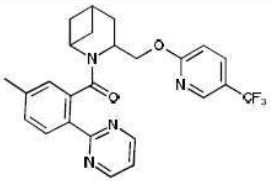
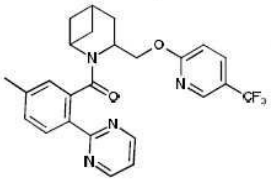
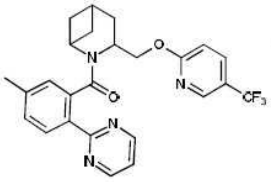
	**NMR (^{1}H, DMSO-*d6*):** δ 8.14 - 8.23 (m, 2 H), 7.90 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.72 (td, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 6.95 (dd, 1 H), 4.57 - 4.69 (m, 2 H), 4.40 -4.49 (m, 1 H), 3.76 (q, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.31 - 2.47 (m, 2 H), 2.00 - 2.22 (m, 3 H),1.77 (t, 1 H), 1.18 - 1.27 (m, 1 H)
3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄	

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
32	**p22 + p61**	B	55
	**MS (m/z):** 435.3 [MH]$^+$.	
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.85 (m, 2 H), 8.23 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.81 (dd, 1 H), 4.61 - 4.70 (m, 1 H), 4.26 (t, 1 H), 3.93 (q,1 H), 2.41 - 2.46 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.33 - 2.36 (m, 1 H), 2.17 (d, 2 H), 1.93 - 2.02 (m, 1 H), 1.75 (t, 1 H), 1.40 - 1.51 (m,1 H)		
3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			

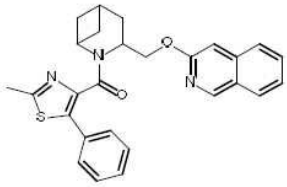
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 μ
	이동상	n-헥산 / 에탄올 50/50 % v/v
	유량 (ml/min)	18 ml/min
	DAD 검출	220 nm
	루프	3300 μl
	주사	30 mg (각각의 주사)

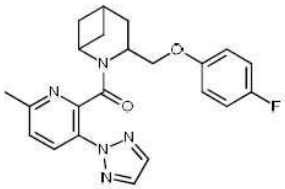
33	**거울상이성질체 1**	Rt: 8.4 min	100% *ee*
	**MS (m/z):** 424.2 [MH]$^+$.		
3S 또는 3R 거울상이성질체	(3S 또는 3R) 3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
34	**거울상이성질체 2**	Rt: 13.8 min	100% *ee*
	**MS (m/z):** 424.2 [MH]$^+$.		

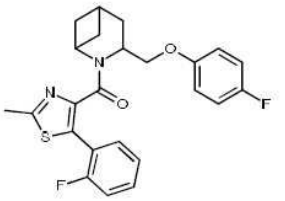
[1377]

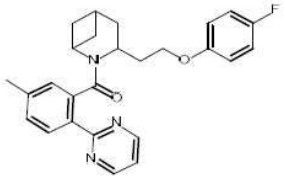
3R 또는 3S 거울상이성질체	(3R 또는 3S) 3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
35 	p17 + p61	C	36
	MS (m/z): 469.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.84 (d, 2 H), 8.61 (s, 1 H), 8.05 - 8.16 (m, 2 H), 7.40 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.10 (d,1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.64 - 4.70 (m, 1 H), 4.33 - 4.39 (m, 1 H), 3.94 (q, 1 H), 2.42 - 2.48 (m, 1 H), 2.34 (s, 3H), 2.31 - 2.42 (m, 1 H), 2.14 - 2.22 (m, 2 H), 1.95 - 2.03 (m, 1 H), 1.76 (t, 1 H), 1.41 - 1.51 (m, 1 H)		
2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
라세미 혼합물 was 분리된 into the 단일 거울상이성질체 by 분취 키랄 SFC			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼: Chiralcel OD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ 개질제: 메탄올 17 % 유량 (ml/min): 46 압력 (bar): 120 온도 (°C): 38 UV 검출: 220 nm 루프: 650 μL 주사: 9.75 mg		
36  3S 또는 3R 거울상이성질체	거울상이성질체 1	Rt: 3.7 min	99% *ee*
	MS (m/z): 469.3 $[MH]^+$.		
	(3S 또는 3R) 2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
37  3R 또는 3S 거울상이성질체	거울상이성질체 2	Rt: 5.4 min	99% *ee*
	MS (m/z): 469.3 $[MH]^+$.		
	(3R 또는 3S) 2-{[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐]카보닐}-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
38	p18	D	37
	MS (m/z): 456.1 $[MH]^+$.		

[1378]

	**NMR (^{1}H, DMSO-*d6*):** δ 8.82 - 9.16 (m, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.61 - 7.71 (m, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H),7.26 - 7.42 (m, 5 H), 7.24 (s, 1 H), 4.67 - 5.03 (m, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 3.94 (q, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.26 - 2.45 (m, 2 H), 2.17 - 2.25 (m,1 H), 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 1.00 - 1.90 (m, 2 H)
3-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린	

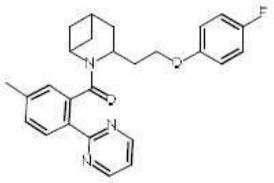
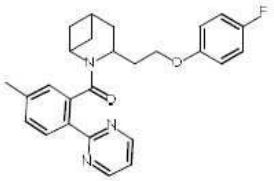
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
39	**p28 + p67**	F	6
	**MS (m/z):** [MH]$^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.17 (d, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 4H), 4.85 – 4.79 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.94 (q, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), 2.40 – 2.38 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 1.89 – 1.85 (m, 1H), 1.45 (t, 1H).		
3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

40	**p28 + p71**	F	56
	**MS (m/z):** 441.1 [MH]$^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 4H), 4.77 – 4.71 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.16 (q, 1H), 4.03 (dd, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.46 – 2.44 (m, 1H), 2.29 – 2.26 (m, 2H), 2.07 (dt, 2H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.07 – 1.02 (m, 1H).		
3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
41	**p35 + p61**	E	36
	**MS (m/z):** 432.2 [MH]$^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.74 (d, 2 H), 8.18 (d, 1 H), 7.30 (d,1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.11 (d,1 H), 6.84 - 7.00 (m, 4 H), 4.51 - 4.65 (m, 1 H), 4.13 - 4.34 (m, 2 H), 4.03 - 4.09 (m, 1 H), 2.83 - 2.93 (m, 1 H), 2.43 - 2.58 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H),2.08 - 2.28 (m, 3 H), 1.88 - 1.96 (m, 1 H), 1.79 (t, 1 H), 1.11 (t, 1 H)		
3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

[1379]

[1380]

라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 µ	
	이동상	n-헥산 / 에탄올 40/60 % v/v	
	유량 (ml/min)	14 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	3000 µl	
	주사	40 mg (각각의 주사)	
42  3S 또는 3R 거울상이성질체	거울상이성질체 1	Rt: 10 min	100% *ee*
	MS (m/z): 432.2 $[MH]^+$.		
	(3S 또는 3R) 3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
43  3R 또는 3S 거울상이성질체	거울상이성질체 2	Rt: 16.3 min	100% *ee*
	MS (m/z): 432.2 $[MH]^+$.		
	(3R 또는 3S) 3-[2-(4-플루오로페녹시)에틸]-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		

[1381] 하기 실시예를, 표에서 나타낸 바와 같이 아래에 보고된 일반적인 절차 중 하나에 따라 합성했다.

[1382] **일반적인 절차 G:**

[1383] 건조 DMF (~30 vol) 중 NaH 60% w/w (1.3 eq)의 교반 현탁액에, 원하는 알코올 중간체 (표에서 보고된 **p78-82**, 1 eq)을 rt에서 교반했다. 30분 후, 상응하는 아릴 클로라이드 (1.1 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응을 빙수의 첨가로 켄칭하고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기물을 건조시키고 농축했다. 조물질을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 카트리지 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액) 및/또는 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1384] **일반적인 절차 H:**

[1385] 원하는 알코올 중간체 (표에서 보고된 **p78-82**, 1 eq)을 THF (~40 vol)에 용해시켰다. PPh_3 (1.5 eq)을 첨가하고, 이어서 원하는 페놀 (상업적으로 입수가능함, 1.5 eq)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 15분 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. DIAD (1.5 eq)을 적가하고, 10분 후, 빙욕을 제거하고 혼합물을 RT에 도달하도록 하고 그 온도에서 1.5-2.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고 수득된 조물질을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 카트리지 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

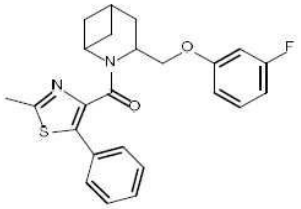
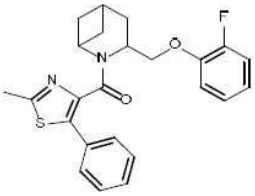
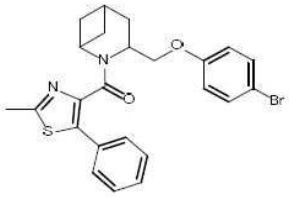
[1386] **일반적인 절차 I:**

[1387] 원하는 알코올 중간체 (표에서 보고된 **p78-82**, 1 eq)을 THF (~40 vol)에 용해시켰다. PPh_3 (1.5 eq)을 첨가하고, 이어서 원하는 페놀 (상업적으로 입수가능함, 1.5 eq)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 15분 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. DIAD (1.5 eq)을 적가하고, 10분 후, 빙욕을 제거하고 혼합물을 55 ℃로 가열시키고 1.5-2.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고 수득된 조물질을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 카트리지 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

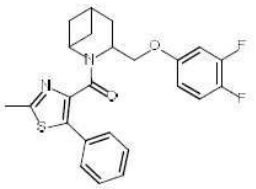
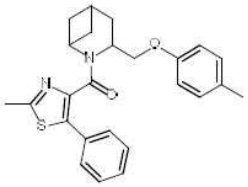
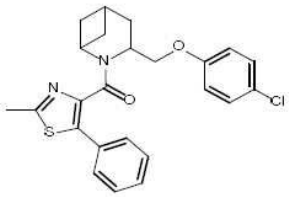
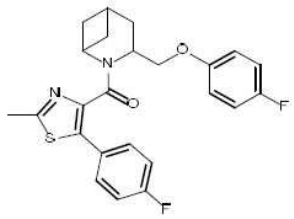
[1388] **일반적인 절차 L:**

[1389] 건조 DMF (~30 vol) 중 NaH 60% w/w (1.3 eq)의 교반 현탁액에, 원하는 알코올 중간체 (표에서 보고된 **p78-82**, 1 eq)을 rt에서 교반했다. 30분 후, 상응하는 아릴 플루오라이드 (1.1 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응을 빙수를 첨가하여 켄칭하고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기물을

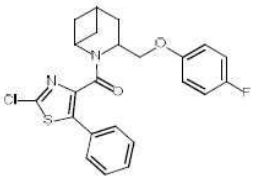
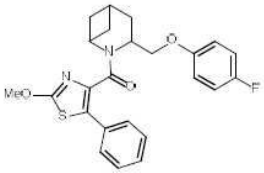
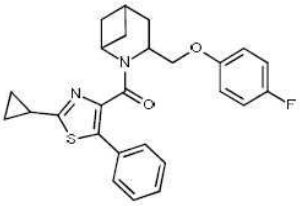
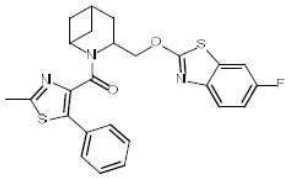
건조시키고 농축했다. 조물질을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 카트리지 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액) 및/또는 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

실시예 번호	Intermediate	Gen. 절차	수율 (%)
44 	**p78**	G	50
	MS (m/z): 423.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 0.97 (t, 1 H) 1.27 (br. s., 1 H) 1.57 - 1.65 (m, 1 H) 1.96 - 2.08 (m, 2 H) 2.25 - 2.33 (m, 2 H) 2.44 (dd, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 4.04 (q, 1 H) 4.10 - 4.20 (m, 1 H) 4.45 (dd, 1 H) 4.74 - 4.86 (m, 1 H) 6.68 (td, 1 H) 6.75 (dt, 1 H) 6.83 (dd, 1 H) 7.20 - 7.33 (m, 4 H) 7.42 (dd, 2 H)		
3-(3-플루오로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
45 	**p78**	G	39
	MS (m/z): 423.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 7.41-7.45 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 5H), 7.05-7.14 (m, 2H), 6.89-6.96 (m, 1H), 4.78-4.90 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 1H), 4.06 (d, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.27-2.52 (m, 3H), 2.03 (br. s., 2H), 1.73 (s, 1H), 1.02 (d, 1H)		
3-(2-플루오로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
46 	**p78**	H	34
	MS (m/z): 483.2 $[M]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d) δ 7.38 - 7.46 (m, 4 H) 7.26 - 7.34 (m, 3 H) 6.93 - 6.98 (m, 2 H) 4.75 - 4.83 (m, 1 H) 4.47 (dd, 1 H) 4.13 (dd, 1 H) 4.05 (q, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.41 - 2.48 (m, 1 H) 2.26 - 2.31 (m, 2 H) 1.96 - 2.08 (m, 2 H) 1.60 (dd, 1 H) 0.92 - 0.99 (m, 1 H)		
3-(4-브로모페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

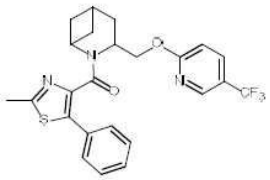
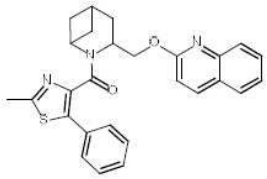
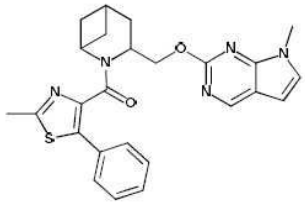
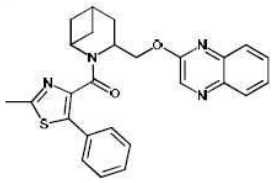
[1390]

47 	**p78**	H	55
	MS (m/z): 441.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d) δ 7.41 - 7.46 (m, 2 H) 7.27 - 7.34 (m, 3 H) 7.09 (q, 1 H) 6.89 (ddd, 1 H) 6.76 - 6.82 (m, 1 H) 4.73 - 4.82 (m, 1 H) 4.45 (dd, 1 H) 4.02 - 4.13 (m, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 2.42 - 2.49 (m, 1 H) 2.26 - 2.32 (m, 2 H) 1.97 - 2.09 (m, 2 H) 1.53 - 1.61 (m, 1 H) 0.92 - 0.99 (m, 1 H)		
3-(3,4-디플루오로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
48 	**p78**	H	55
	MS (m/z): 419.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d) δ 7.42 - 7.47 (m, 2 H) 7.26 - 7.32 (m, 3 H) 7.09 - 7.15 (m, 2 H) 6.92 - 6.98 (m, 2 H) 4.78 - 4.86 (m, 1 H) 4.47 (dd, 1 H) 4.10 - 4.16 (m, 1 H) 4.05 (q, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 2.40 - 2.48 (m, 1 H) 2.24 - 2.37 (m, 5 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 1.61 - 1.69 (m, 1 H) 0.98 (t, 1 H)		
2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-(4-메틸페녹시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
49 	**p78**	H	70
	MS (m/z): 439.2 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d) δ 7.40 - 7.50 (m, 2 H) 7.23 - 7.36 (m, 5 H) 6.97 - 7.07 (m, 2 H) 4.75 - 4.85 (m, 1 H) 4.44 - 4.53 (m, 1 H) 4.09 - 4.19 (m, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 2.41 - 2.51 (m, 1 H) 2.26 - 2.36 (m, 2 H) 1.96 - 2.10 (m, 2 H) 1.53 - 1.67 (m, 1 H) 0.92 - 1.03 (m, 1 H)		
3-(4-클로로페녹시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
50 	**p79**	H	63
	MS (m/z): 441.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d) δ 7.37-7.47 (m, 2H), 6.88-7.07 (m, 5H), 4.74-4.86 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.33 (br. s., 2H), 2.00-2.13 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 1H), 0.99-1.11 (m, 1H)		
3-(4-플루오로페녹시메틸)-2-[5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

[1391]

51 	**p80**	H	17
	MS (m/z): 443.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d) δ 7.42 (d, 2H), 7.28 (s, 4H), 6.90-7.06 (m, 3H), 4.73-4.85 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.08 (d, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 1H), 0.98-1.12 (m, 1H)		
2-(2-클로로-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
52 	**p81**	H	48
	MS (m/z): 439.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d) δ 7.34-7.46 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 4H), 6.96-7.06 (m, 3H), 4.73-4.84 (m, 1H), 4.38-4.50 (m, 1H), 4.07-4.20 (m, 5H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.24-2.37 (m, 2H), 1.99-2.13 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.02-1.13 (m, 1H)		
3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-(2-메톡시-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
53 	**p82**	H	42
	MS (m/z): 449.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*) δ 7.40-7.47 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.01 (d, 4H), 4.73-4.85 (m, 1H), 4.41-4.50 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 3H), 1.98-2.10 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.11-1.23 (m, 4H), 0.96-1.09 (m, 1H)		
2-(2-사이클로프로필-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
54 	**p78**	I	15
	MS (m/z): 479.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.89 (1 H, m) 7.68 - 7.75 (1 H, m) 7.22 - 7.49 (5 H, m) 4.69 - 4.87 (2 H, m) 3.92 - 4.00 (1 H, m) 2.68 (3 H, s) 2.27 - 2.46 (3 H, m) 2.04 - 2.20 (3 H, m) 1.53 - 1.62 (1 H, m) 1.03 – 1.15 (1 H, m).		
6-플루오로-2-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}-1,3-벤조티아졸			

[1392]

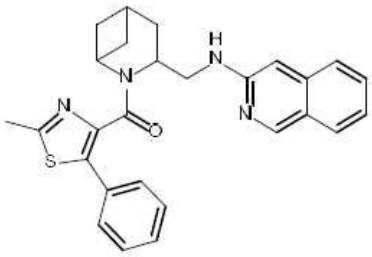
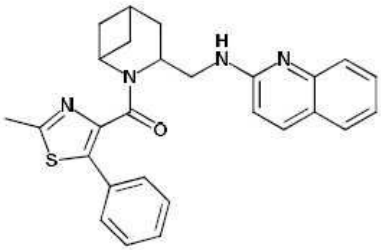
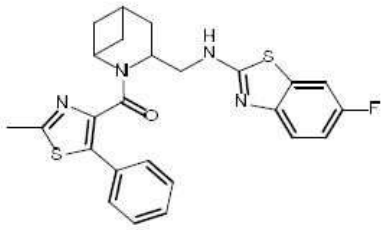
55 	**p78**	L	15
	MS (m/z): 474.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-d_6) δ 8.63 (1 H, s) 8.06 - 8.14 (1 H, m) 7.29 - 7.46 (5 H, m) 7.05 (1 H, d) 4.67 - 4.78 (1 H, m) 4.50 - 4.67 (2 H, m) 3.91 - 3.98 (1 H, m) 2.68 (3 H, s) 2.28 - 2.46 (3 H, m) 2.04 - 2.18 (3 H, m) 1.60 - 1.69 (1 H, m) 1.02 - 1.11 (1 H, m).		
2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
56 	**p78**	H	29
	MS (m/z): 456.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d) δ 8.01 (d, 1 H) 7.88 (d, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.65 (t, 1 H) 7.50 (d, 2 H) 7.40 (t, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 3 H) 6.93 (d, 1 H) 4.83 - 5.01 (m, 2 H) 4.69 - 4.76 (m, 1 H) 4.07 (q, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.41 - 2.48 (br. s., 1 H) 2.23 - 2.41 (m, 2 H) 2.00 - 2.1 (br. s., 2 H) 1.67 - 1.76 (m, 1 H) 1.06 (t, 1 H)		
2-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}퀴놀린			
57 	**p78**	H	8
	MS (m/z): 460.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d) δ 8.72 (s, 1 H) 7.49 (dd, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 3 H) 7.00 (d, 1 H) 6.46 - 6.49 (m, 1 H) 4.90 - 4.99 (m, 2 H) 4.54 - 4.61 (m, 1 H) 4.06 (q, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 2.30 - 2.48 (m, 3 H) 1.96 - 2.09 (m, 2 H) 1.73 - 1.80 (m, 1 H) 0.98 (t, 1 H)		
2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-3-[({7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일}옥시)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
58 	**p78**	H	54
	MS (m/z): 457.3 $[M]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d) δ 8.43 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 -7.64 (m, 1H), 7.63 -7.51 (m, 1H), 7.50 -7.38 (m, 2H), 7.32 -7.27 (m, 3H), 4.97 -4.90 (m, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.70 (dd, 1H), 4.06 (q, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.59 -2.18 (m, 3H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.73-1.51 (m, 2H), 1.02 (t, 1H).		
2-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}퀴녹살린			

[1393]

[1394] 하기 예를, 표에서 나타낸 바와 같이 아래에서 보고된 일반적인 절차에 따라 합성했다.

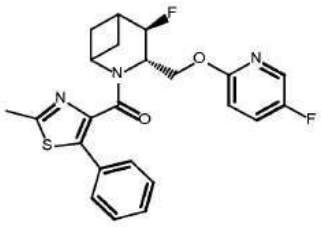
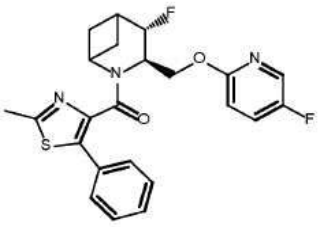
[1395] **일반적인 절차 M:**

[1396] 2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산 (1.1 eq)을 DMF (~ 25 vol)에 용해시키고, 그 다음 HATU (1.3 eq)을 첨가하고, 이어서 DIPEA (2.2 eq)을 첨가했다. 수득한 용액을 10분 동안 rt에서 교반하고, 그 다음 DMF (~25 vol) 중 원하는 중간체 (표에서 보고된 **p90-92**, 1 eq)을 첨가하고 rt에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 차게 한 NH_4Cl ss 및 DCM로 희석하고, 2개의 상을 분리하고 수성상을 다시 DCM으로 2회 추출했다. 조합된 유기물을 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 C18 카트리지상 FC (물 + 0.1% 포름산 ac. / MeCN + 0.1% 포름산 ac. 40%로부터의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

실시예 번호	중간체	일반적인 절차	수율 (%)
59 	**p90**	M	87
	MS (m/z): 455.3 [MH]$^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 8.83 (s, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.54 (t, 1 H) 7.43 - 7.50 (m, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 3 H) 7.21 - 7.31 (m, 2 H) 5.65 - 5.96 (m, 1 H) 4.64 - 4.77 (m, 1 H) 4.03 - 4.13 (m, 2 H) 3.38 - 3.51 (m, 1 H) 2.77 (s, 3 H) 2.43 - 2.52 (m, 1 H) 2.26 - 2.37 (m, 1 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 2.02 - 2.11 (m 1 H) 1.94 - 2.02 (m, 1 H) 1.44 - 1.53 (m, 1 H) 0.89 (t, 1 H)		
N-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}이소퀴놀린-3-아민			
60 	**p91**	M	48
	MS (m/z): 455.3 [MH]$^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 9.99 (br. s., 1 H), 7.31 - 8.52 (m, 5 H), 7.26 - 7.60 (m, 5 H), 6.97 - 7.27 (m, 1 H), 4.59 (t, 1 H), 3.99 - 4.15(m, 1 H), 3.62 - 3.97 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.43 - 2.49 (m, 1 H), 2.27 - 2.40 (m, 1 H), 2.13 - 2.25 (m, 1 H), 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 1.58 - 1.69 (m, 1 H), 0.86(br. s., 1 H)		
N-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴놀린-2-아민			
61 	**p92**	M	34
	MS (m/z): 479.3 [M]$^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d) δ 7.42 - 7.51 (m, 3 H) 7.26 - 7.34 (m, 3 H) 6.98 - 7.07 (m, 2 H) 4.86 - 4.94 (m, 1 H) 4.10 (d, 1 H) 3.90 - 3.99 (m, 1 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 2.41 - 2.51 (m, 2 H) 2.04 - 2.13 (m, 2 H) 1.96 - 2.04 (m, 1 H) 1.58 - 1.63 (m, 1 H) 1.11 (t, 1 H)		
6-플루오로-N-{[2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민			

[1397]

[1398] **실시예 62 및 63: (3S,4R 또는 3R,4S)-4-플루오로-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (E62) 및 (3R,4S 또는 3S,4R)-4-플루오로-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (E63)**

[1399]

[1400] **단계 a:**

[1401] 2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산 (1.18 g, 5.38 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해시키고, 그 다음 HATU (2.4 g, 6.36 mmol)을 첨가하고, 이어서 DIPEA (1.87 mL, 10.76 mmol)을 첨가했다. 수득한 용액을 10분 동안 교반하고, DMF (0.5 mL) 중 시스/트랜스 3-(하이드록시메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-4-올 (**p9**, 700 mg, 4.89 mmol)을 첨가하고 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 NH_4Clss 및 DCM로 희석하고, 2개의 상을 분리하고 생성물을 DCM로 몇 번 추출했다. 조합된 유기상을 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상 FC (DCM 내지 10% MeOH)

로 정제하여 시스-3-(하이드록시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-4-올 (**Int. a**, 900 mg) 및 트랜스-3-(하이드록시메틸)-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-4-올 (100 mg)을 얻었다.

[1402] **단계 b:**

[1403] **Int.** (850 mg, 2.47 mmol) 및 이미다졸 (670 mg, 9.88 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해시켰다. DMF (3 mL) 중 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (744 mg, 4.93 mmol)의 용액을 적가하고 혼합물을 완료시까지 rt에서 20분 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 실리카겔상 FC (cHex 내지 60% EtOAc로 용출함)로 정제하여 3-{[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-4-올 (**Int. b**, 600 mg)을 얻었다.

[1404] **단계 c:**

[1405] **Int. b** (250 mg, 0.54 mmol)을 DCM (8 mL)에 용해시키고 빙욕으로 냉각시켰다. DAST (0.144 mL, 1.09 mmol)을 적가하고 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 반응을 물로 주의하여 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 DCM (8 mL)에 용해시키고 MeOH 중 1.25M의 HCl (1.25 mL, 1.25 mmol)을 적가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고 잔류물을 실리카겔상 FC (DCM 내지 10% MeOH)로 정제하여 불소화 단계 동안에 탄소양이온 재배열로 인해, [4-플루오로-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메탄올 (**Int. c**, 120 mg)을 표적 중간체와 부산물의 혼합물로서 얻었다.

[1406] **단계 d:**

[1407] **Int. c** (120 mg, 0.346 mmol)을 DMF (3 mL)에 용해시키고 빙욕으로 냉각시켰다. 광유 중 NaH 60% w/w 분산물 (21 mg, 0.52 mmol)을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반한 후, adding 2,5-디플루오로피리딘 (0.05 mL, 0.52 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM로 몇 번 추출했다. 유기층을 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거하여 조물질을 얻었고, 이것을 실리카겔상 FC (DCM 내지 5% MeOH로 용출함) 그 다음 키랄 prep HPLC로 추가 정제하여:

[1408]

칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
이동상	n-헥산/ (2-프로판올 + 0.1% 이소프로필아민) 83/17 % v/v
유량 (ml/min)	17 ml/min
DAD 검출	220 nm
루프	400 μL
주사	7.8 mg/주사

[1409] 하기를 얻었다:

[1410] **(3S,4R 또는 3R,4S)-4-플루오로-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (E62):**

[1411] 거울상이성질체 1, Rt = 24.7 min, 100% *ee*

[1412] **MS (*m/z*):** 442.0 $[MH]^+$.

[1413] **NMR (^{1}H, *클로로포름-d*):** d 1.35 - 1.78 (m, 2 H), 1.81 - 2.32 (m, 1 H), 2.12 (dd, 1 H), 2.61 - 2.91 (m, 4 H), 4.09 (q, 1 H), 4.49 - 4.77 (m, 2 H), 4.78 - 4.94 (m, 1 H), 5.01 - 5.39 (m, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 7.28 - 7.49 (m, 6 H), 8.01 (d, 1H)

[1414] **(3R,4S 또는 3S,4R)-4-플루오로-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (E63):**

[1415] 거울상이성질체 2, Rt = 32.7 min, 100% *ee*

[1416] **MS (*m/z*):** 442.0 $[MH]^+$.

[1417] NMR (^{1}H, *클로로포름-d*): d 1.36 - 1.71 (m, 1 H), 1.49 - 1.79 (m, 1 H), 1.81 - 2.28 (m, 1 H), 2.12 (dq, 1 H), 2.61 - 2.87(m, 4 H), 3.96 - 4.15 (m, 1 H), 4.42 - 4.77 (m, 2 H), 4.77 - 4.95 (m, 1 H), 4.99 - 5.43 (m, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 7.28 - 7.57 (m, 5 H), 7.33 -7.40 (m, 1 H), 8.01 (d, 1 H)

[1418] 하기 실시예를, 표에서 나타낸 바와 같이 아래에 보고된 일반적인 절차 중 하나에 따라 합성했다.

[1419] **일반적인 절차 N:**

[1420] 4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (보고된 **p40-42, p49, 51, 53**; 1 eq)을 DMF (~50 vol)에 용해시키고, 그 다음 카복실산 (**p58, p61-62, p65-67, p70 또는** 표에서 명시되지 않으면 상업적으로 입수가능함; 1.2 eq)을 첨가하고, 이어서 T3P (2 eq) 및 DIPEA (2 eq)을 첨가했다. 혼합물을 90 ℃에서 가열시키고 동일한 온도에서 1-18시간 동안 교반되도록 하고, 그 다음 용매를 증발시키고 조 물질을 Cy/AcOEt를 용출 혼합물로서 사용하는 실리카겔 또는 아민 실리카상 FC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1421] **일반적인 절차 O:**

[1422] 건조 DMF (~33 vol) 중 4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (보고된 **p40-42, p49, 51, 53**; 1 eq), 카복실산 (**p58, p61-62, p65-67, p70** 또는 표에서 명시되지 않으면 상업적으로 입수가능함; 1.2 eq), DIPEA (3 eq), 및 T3P (3 eq)의 혼합물을 90 ℃에서 45분 동안 교반하고, 그 다음 rt에서 1시간 동안 교반되도록 했다. 용매를 증발시키고 조 물질을, Cy/AcOEt를 용출 혼합물로서 사용하는 실리카겔 또는 아민 실리카상 FC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1423] **일반적인 절차 P:**

[1424] 건조 DMF (100 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (보고된 **p40-42, p49, 51, 53**; 1 eq), 카복실산 (**p58, p61-62, p65-67, p70** 또는 표에서 명시되지 않으면 상업적으로 입수가능함; 1.2 eq), DIPEA (1.5 eq), 및 T3P (3 eq)의 혼합물을 50 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 1N NaOH로 처리하고, 그 다음 AcOEt로 추출하고, 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시키고 Cy/AcOEt를 용출 혼합물로서 사용하는 실리카겔상 FC로 정제했다. 그 다음, 생성물을 C18 카트리지상 FC (용출액: 물 +0.1 % HCOOH/아세토니트릴 +0.1 % HCOOH)로 추가 정제하여 상기 표적 화합물을 얻었다.

[1425] **일반적인 절차 Q:**

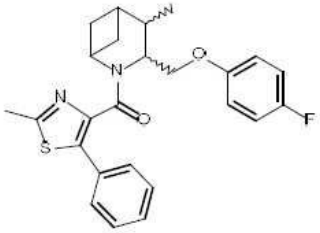
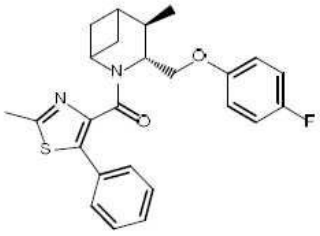
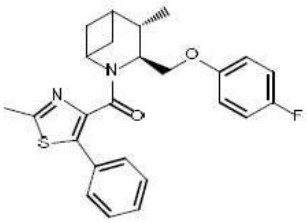
[1426] DMF (2 mL) 중 카복실산 (1.2 eq) 및 HATU (1.2 eq)의 교반 용액에 dipea (2 eq)을 첨가했다. 반응을 rt에서 20분-1시간 동안 교반하고 그 다음 DMF (1 mL) 중 아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (1 eq)의 용액에 첨가했다. 반응을 3시간 동안 rt에서 교반했다. $NaHCO_3$의 포화 수용액을 첨가하고 반응을 AcOEt로 추출했다. 조합된 유기상을 NH_4Cl의 포화 용액 및 염수로 세정했다. 유기상을 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류 조물질을 실리카겔 또는 아민 실리카상 FC 또는 적절한 용출액을 사용하는 C18 칼럼으로 정제했다.

[1427] **일반적인 절차 R:**

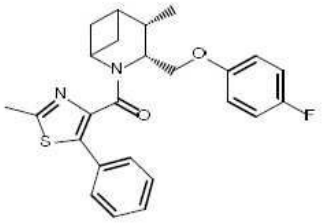
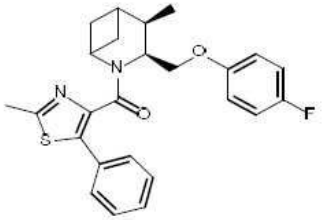
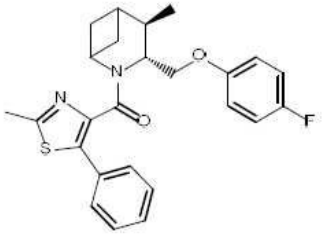
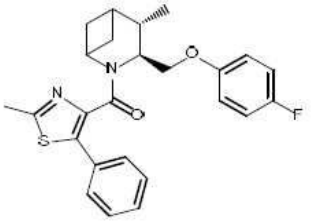
[1428] 원하는 알코올 중간체 (표에서 보고된 **p83-86**, 1 eq)을 THF (~40 vol)에 용해시켰다. PPh_3 (1.5 eq)을 첨가하고, 이어서 원하는 페놀 (상업적으로 입수가능함, 1.5 eq)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 15분 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. DIAD (1.5 eq)을 적가하고, 10분 후, 빙욕을 제거하고 혼합물을 RT에 도달하도록 하고 그 온도에서 1.5-2.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고 수득된 조물질을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 카트리지 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1429] **일반적인 절차 S:**

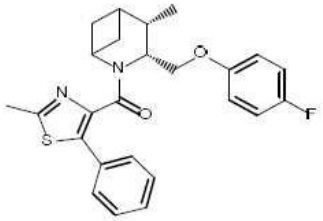
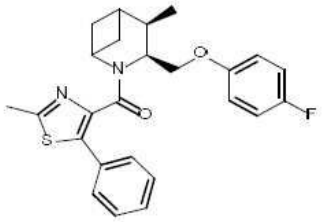
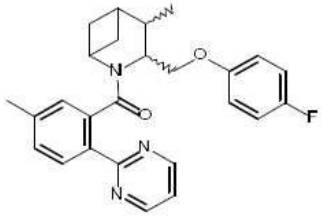
[1430] 아릴 할라이드 (1.5 eq)의 용액에, 광유 중 NaH 60% 분산물 (1.5 eq) 및 원하는 알코올 중간체 (표에서 보고된 **p83-86**, 1 eq)을 첨가했다. 반응을 60 ℃에서 O/N 교반했다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 물로 켄칭하고 AcOEt로 추출했다. 유기상을 염수로 세정하고, 진공 하에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 카트리지 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
64 	**p49**	N	82
	MS (m/z): 437.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 7.26 - 7.48 (m, 5 H), 6.95 - 7.20 (m, 4 H), 4.74 - 4.81 (m, 1 H), 4.33 - 4.39 (m, 1 H), 3.98 - 4.03 (m, 1 H), 3.87 - 3.95(m, 1 H), 2.65 - 2.70 (m, 3 H), 2.60 - 2.65 (m, 1 H), 2.17 - 2.24 (m, 1 H), 2.02 - 2.16 (m, 1 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 1.03 - 1.13 (m, 4 H), 0.95 - 1.01 (m, 1 H)		
시스/트랜스 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
The 부분입체이성질체 혼합물 was 분리된 into the 단일 거울상이성질체 for 각각의 부분입체이성질체 by 분취 키랄 HPLC			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼: Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 μ 이동상: n-헥산/에탄올 75/25 % v/v 유량 (ml/min): 14 ml/min DAD 검출: 220 nm 루프: 1000 μL 주사: 9.6 mg/주사		
65  또는 	트랜스 거울상이성질체 **1**	Rt: 10.7 min	100% *ee*
	MS (m/z): 437.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 7.29 - 7.46 (m, 5 H), 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 7.00 - 7.07 (m, 2 H), 4.25 - 4.29 (m, 1 H), 4.17 - 4.23 (m, 1 H), 4.02 - 4.09(m, 1 H), 3.92 (d, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.38 - 2.47 (m, 1 H), 2.20 (dd, 1 H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H), 1.63 (t, 1 H), 1.07 - 1.12 (m, 1 H), 1.06 (d, 3 H)		
(3R,4R 또는 3S,4S) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

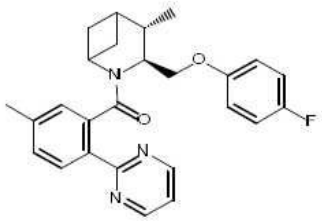
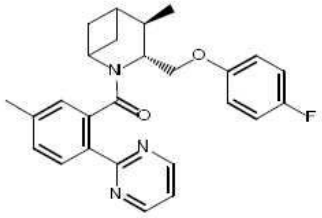
[1431]

66  또는 	시스 거울상이성질체 **1**	Rt: 11.7 min	98.4% *ee*
	MS (m/z): 437.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 7.27 - 7.45 (m, 5 H), 7.15 (t, 2 H), 6.98 - 7.04 (m, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 4.33 - 4.40 (m, 1 H), 4.01(dd, 1 H), 3.90 (q, 1 H), 2.65 - 2.70 (m, 3 H), 2.60 - 2.66 (m, 1 H), 2.02 - 2.15 (m, 3 H), 1.86 (t, , 1 H), 1.09 (d, 3H), 0.98 (t, 1 H)		
(3R,4S 또는 3S,4R) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
67  또는 	트랜스 거울상이성질체 **2**	Rt: 13.5 min	100% *ee*
	MS (m/z): 437.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 7.29 - 7.46 (m, 5 H), 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 7.00 - 7.07 (m, 2 H), 4.25 - 4.29 (m, 1 H), 4.17 - 4.23 (m, 1 H), 4.02 - 4.09(m, 1 H), 3.92 (d, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.38 - 2.47 (m, 1 H), 2.20 (dd, 1 H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H), 1.63 (t, 1 H), 1.07 - 1.12 (m, 1 H), 1.06 (d, 3 H)		
(3S,4S 또는 3R,4R) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

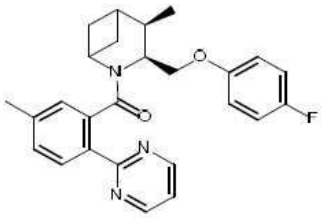
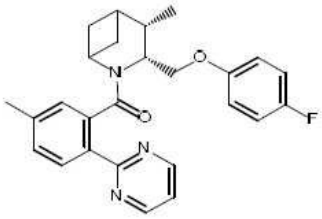
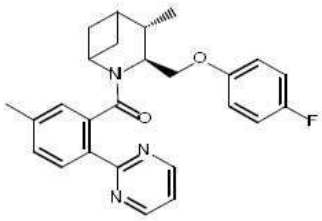
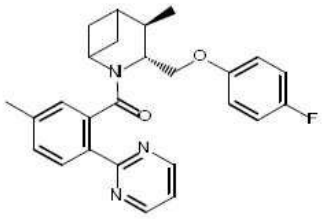
[1432]

68  또는 	시스 **거울상이성질체 2**	Rt: 22.1 min	100% *ee*
	MS (m/z): 437.0 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 7.27 - 7.45 (m, 5 H), 7.15 (t, 2 H), 6.98 - 7.04 (m, 2 H), 4.78 (t, 1 H), 4.33 - 4.40 (m, 1 H), 4.01(dd, 1 H), 3.90 (q, 1 H), 2.65 - 2.70 (m, 3 H), 2.60 - 2.66 (m, 1 H), 2.02 - 2.15 (m, 3 H), 1.86 (t, , 1 H), 1.09 (d, 3H), 0.98 (t, 1 H)		
(3S,4R 또는 3R,4S) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
69 	**p49 + p61**	N	76
	MS (m/z): 432.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.68 - 8.97 (m, 1 H), 8.03 - 8.20 (m, 1 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 6.85 - 7.22 (m, 6 H), 4.68 - 4.80(m, 1 H), 4.22 - 4.42 (m, 2 H), 3.81 - 3.97 (m, 1 H), 2.64 - 2.72 (m, 1 H), 2.36 (br. s., 3 H), 1.40 - 2.25 (m, 5 H), 1.09 - 1.18 (m, 3 H)		
시스/트랜스 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

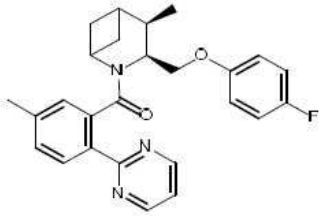
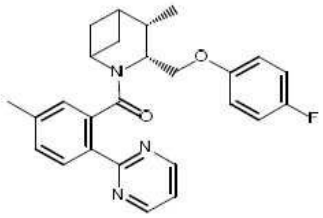
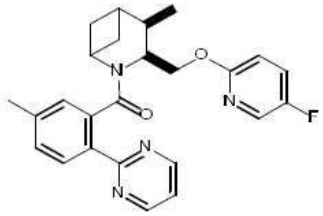
[1433]

부분입체이성질체 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 각각의 부분입체이성질체에 대해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼 이동상 유량 (ml/min) DAD 검출 루프 주사	Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 µ n-헥산/에탄올 70/30 % v/v 14 ml/min 220 nm 1000 µL 9.5 mg/주사	
70  또는 	트랜스 거울상이성질체 **1**	Rt: 10.1 min	100% *ee*
	MS (m/z): 432.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 아세톤): δ 1.16 - 1.25 (m, 3 H), 1.46 - 1.88 (m, 3 H), 1.94 - 2.01 (m, 1 H), 2.11 - 2.14 (m, 1 H), 2.25 - 2.46 (m, 4 H), 2.54 - 2.70 (m, 1 H), 3.94 - 4.13 (m, 1 H), 4.14 - 4.29 (m, 1 H), 4.33 - 4.89 (m, 2 H), 6.94 - 7.00 (m, 1 H), 7.03 - 7.25 (m, 4 H), 7.30 - 7.44 (m, 2 H), 8.12 - 8.26 (m, 1 H), 8.73 - 8.91 (m, 2 H)		
(3S,4S 또는 3R,4R) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

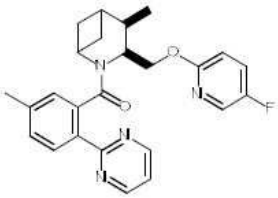
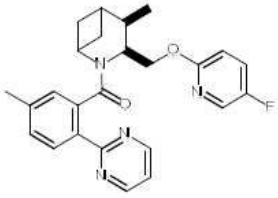
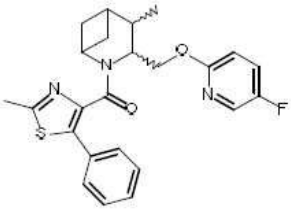
[1434]

71  또는 	시스 **거울상이성질체 1**	Rt: 12.0 min	100% *ee*
	MS (m/z): 432.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 아세톤): δ 1.21 - 1.27 (m, 3 H), 1.40 - 2.01 (m, 2 H), 2.11 - 2.35 (m, 3 H), 2.36 - 2.42 (m, 3 H), 3.92 - 4.13 (m, 1 H), 4.29 - 4.60 (m, 2 H), 4.81 - 5.00 (m, 1 H), 6.92 - 7.18 (m, 5 H), 7.33 (d, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 8.72 - 8.91 (m, 2 H)		
(3S,4R 또는 3R,4S) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
72  또는 	트랜스 **거울상이성질체 2**	Rt: 13.7 min	95.2% *ee*
	MS (m/z): 432.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 아세톤): δ 1.23 (d,3 H), 1.53 - 2.00 (m, 3 H), 2.09 - 2.28 (m, 2 H), 2.29 - 2.36 (m, 1 H), 2.37 - 2.45 (m, 3 H), 2.54 - 2.68 (m, 1 H), 3.95 - 4.14 (m, 1 H), 4.14 - 4.31 (m, 1 H), 4.33 - 4.86 (m, 2 H), 6.92 - 7.00 (m, 1 H), 7.08 (s, 4 H), 7.28 - 7.42 (m, 2 H), 8.09 - 8.26 (m, 1 H), 8.84 (d, 1 H)		
(3R,4R 또는 3S,4S) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

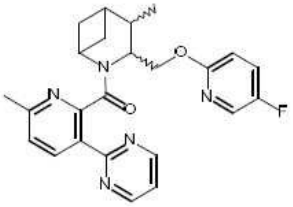
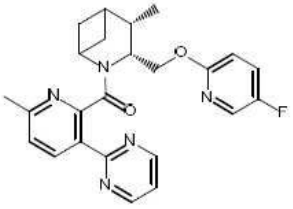
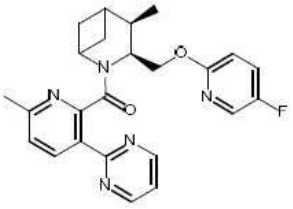
[1435]

73  또는 	시스 거울상이성질체 **2**	Rt: 22.5 min	100% *ee*
	MS (m/z): 432.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 아세톤): δ 1.24 (d, J=7.34 Hz, 3 H), 1.41 - 2.03 (m, 3 H), 2.11 - 2.35 (m, 4 H), 2.36 - 2.45 (m, 3 H), 3.96 - 4.13 (m, 1 H), 4.27 - 4.61 (m, 2 H), 4.78 - 5.04 (m, 1 H), 6.88 - 7.19 (m, 5 H), 7.25 - 7.45 (m, 2 H), 8.11 - 8.30 (m, 1 H), 8.81 (d, 1 H)		
(3R,4S 또는 3S,4R) 3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
실시예	개시 물질	**Gen.** 절차	수율 **(%)**
74  시스-이성질체의 혼합물	**p40 + p61**	N	58
	MS (m/z): 433.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.78 - 8.93 (m, 2 H), 8.25 (d, 1 H), 8.05 - 8.19 (m, 1 H), 7.71 (td, 1 H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (d, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 4.79 (t, 1 H), 4.65 (d, 1 H), 4.50 (t, 1 H), 3.86 (d,1 H), 2.66 - 2.77 (m, 1 H), 2.35 - 2.42 (m, 3 H), 2.13 - 2.25 (m, 1 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 1.90 - 1.97 (m, 1 H), 1.57 (t, 1 H), 1.16 - 1.23(m, 1 H), 1.08 - 1.15 (m, 3 H)		
시스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			

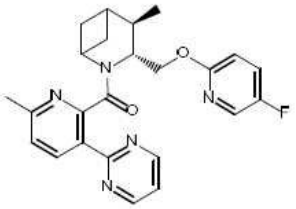
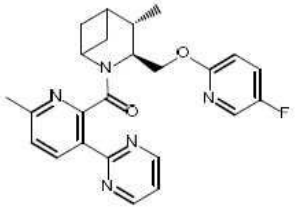
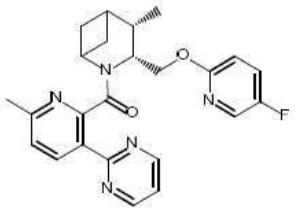
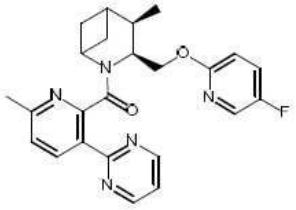
[1436]

라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼 이동상 유량 (ml/min) DAD 검출 루프 주사	Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 µ n-헥산 / 에탄올 50/50 % v/v 14 ml/min 220 nm 500 µl 14.5 mg (각각의 주사)	
75  (3S,4R) 또는 (3R,4S) 거울상이성질체	**거울상이성질체 1**	Rt: 10.1 min	100 *ee* %
	MS (m/z): 433.1 $[MH]^+$.		
	(3S,4R 또는 3R,4S) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
76  (3R,4S) 또는 (3S,4R) 거울상이성질체	**거울상이성질체 2**	Rt: 15.7 min	100 *ee* %
	MS (m/z): 433.1 $[MH]^+$.		
	(3R,4S 또는 3S,4R) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
77 	**p40**	N	40
	MS (m/z): 438.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.17 (s, 1H), 7.60-7.76 (m, 1H), 7.25-7.47 (m, 5H), 6.85-6.95 (m, 1H), 3.85-5.07 (m, 4H), 2.65-2.65 (m, 3H), 1.53-2.72 (m, 6H), 1.04-1.13 ppm (m, 3H)		
시스/트랜스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

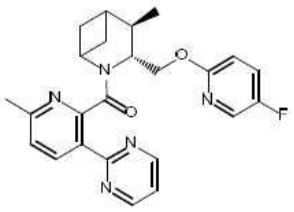
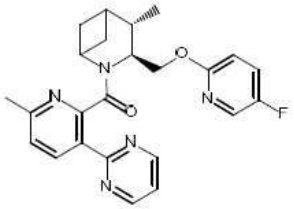
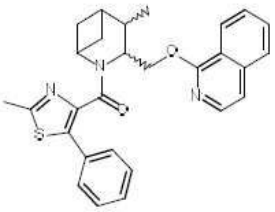
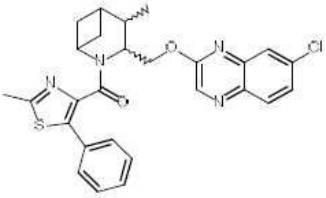
[1437]

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
78 	**p40 +p58**	N	98
	MS (m/z): 434.4 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.79 - 8.97 (m, 1 H), 8.34 - 8.53 (m, 1 H), 7.82 - 8.26 (m, 1 H), 7.55 - 7.76 (m, 1 H), 7.29 - 7.53 (m, 2 H), 6.54 - 7.03(m, 1 H), 3.78 - 4.99 (m, 4 H), 2.64 - 2.81 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.02 - 2.39 (m, 3 H), 1.40 - 1.98 (m, 2 H), 0.89 - 1.29 (m, 3 H)		
시스/트랜스 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
부분입체이성질체 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 각각의 부분입체이성질체에 대해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼: Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 µ 이동상: n-헥산 / (2-프로판올/메탄올 1/1) 90/10 % v/v 유량 (ml/min): 15 ml/min DAD 검출: 220 nm 루프: 1500 µl 주사: 35 mg (각각의 주사)		
79  또는 	시스 **거울상이성질체 1**	Rt: 14.4 min	100% *ee*
	MS (m/z): 434.4 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.82 - 8.96 (m, 2 H), 8.47 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.44(d, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 4.74 - 4.83 (m, 1 H), 4.49 - 4.63 (m, 2 H), 3.85 (q, 1 H), 2.72 - 2.80 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 1.99 -2.41 (m, 3 H), 1.41 - 1.83 (m, 2 H), 1.13 (d, 3 H)		
(3R,4S 또는 3S,4R) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

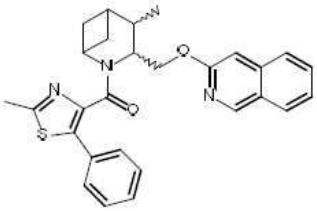
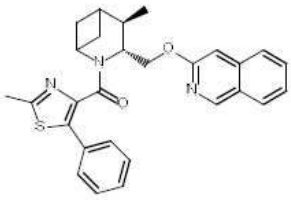
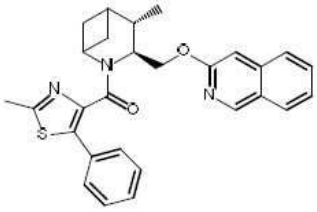
[1438]

80  또는 	트랜스 거울상이성질체 **1**	Rt: 19.3 min	100% *ee*
	MS (m/z): 434.4 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.88 (d, 2 H), 8.46 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.72 (td, 1 H), 7.39 - 7.50 (m,2 H), 6.96 (dd, 1 H), 4.66 (dd, 1 H), 4.41 (t, 1 H), 4.03 - 4.13 (m, 1 H), 3.88 (q, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.48(br. s., 1 H), 2.24 - 2.32 (m, 1 H), 2.14 - 2.22 (m, 1 H), 1.94 (dt, 1 H), 1.68 - 1.75 (m, 1 H), 1.59 - 1.66 (m, 1 H), 1.22 (d, 3 H)		
(3R,4R 또는 3S,4S) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
81  또는 	시스 거울상이성질체 **2**	Rt: 24.2 min	100% *ee*
	MS (m/z): 434.4 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.82 - 8.96 (m, 2 H), 8.47 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.44(d, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 4.74 - 4.83 (m, 1 H), 4.49 - 4.63 (m, 2 H), 3.85 (q, 1 H), 2.72 - 2.80 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 1.99 -2.41 (m, 3 H), 1.41 - 1.83 (m, 2 H), 1.13 (d, 3 H)		
(3S,4R 또는 3R,4S) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

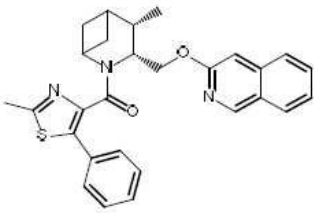
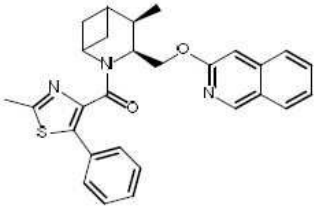
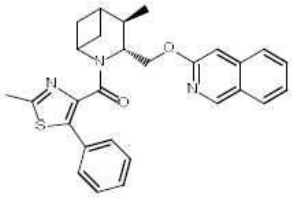
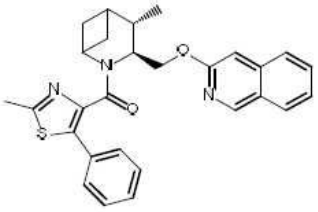
[1439]

82  또는 	트랜스 거울상이성질체 **2**	Rt: 37.4 min	100% *ee*
	MS (m/z): 434.4 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.88 (d, 2 H), 8.46 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.72 (td, 1 H), 7.39 - 7.50 (m,2 H), 6.96 (dd, 1 H), 4.66 (dd, 1 H), 4.41 (t, 1 H), 4.03 - 4.13 (m, 1 H), 3.88 (q, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.48(br. s., 1 H), 2.24 - 2.32 (m, 1 H), 2.14 - 2.22 (m, 1 H), 1.94 (dt, 1 H), 1.68 - 1.75 (m, 1 H), 1.59 - 1.66 (m, 1 H), 1.22 (d, 3 H)		
(3S,4S 또는 3R,4R) 3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
83 	**p41**	O	76
	MS (m/z): 470.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d): δ 0.94 - 1.41 (m, 5 H) 1.64 - 2.62 (m, 6 H) 3.89 - 5.44 (m, 1 H) 7.07 - 7.26 (m, 4 H) 7.41 - 8.39 (m, 7 H)		
시스/트랜스 1-{[4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
84 	**p42**	P	57
	MS (m/z): 505.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.26 - 8.67 (m, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.18 - 7.51 (m, 5H), 3.77 - 5.12 (m, 4 H), 2.44 - 2.76 (m, 4 H), 1.54 - 2.40 (m, 4 H), 0.83 - 1.22 (m, 4 H)		
시스/트랜스 7-클로로-2-{[4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}퀴녹살린			

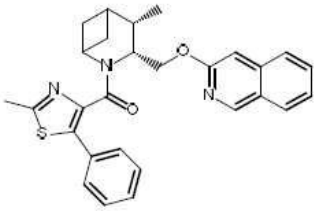
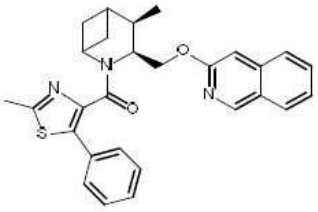
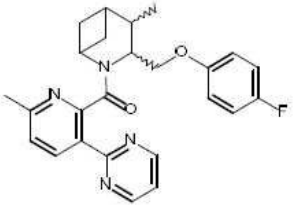
[1440]

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
85 	**p83**	R	85
	MS (m/z): 470.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 9.09 (s, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 4.79 - 4.53 (m, 1H), 4.95 - 4.18 (m, 1H), 4.45 - 4.09 (m, 1H), 5.10 - 3.85 (m, 1H), 2.77 - 2.43 (m, 1H), 2.74 - 2.27 (m, 3H), 2.27 - 2.04 (m, 1H), 1.16 - 1.08 (m, 3H), 2.30 - 0.91 (m, 4H)		
시스/트랜스 3-{[4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린			
부분입체이성질체 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 각각의 부분입체이성질체에 대해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼 이동상 유량 (ml/min) DAD 검출 루프 주사	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 µ n-헥산 / (2-프로판올/메탄올 1/1) 90/10 % v/v 15 ml/min 220 nm 1500 µl 35 mg (각각의 주사)	
86  또는 	트랜스 거울상이성질체 **1**	Rt: 15.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 470.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 9.09 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 7.18 - 7.50 (m, 7 H), 4.55 -4.65 (m, 2 H), 4.09 - 4.16 (m, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.45 - 2.53 (m, 1 H), 2.10 - 2.25 (m, 2 H), 1.86 - 1.96 (m, 1 H), 1.73 (t, 1H), 1.12 (d, 3 H), 1.08 - 1.16 (m, 1 H)		
3-{[(3R,4R 또는 3S,4S)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린			

[1441]

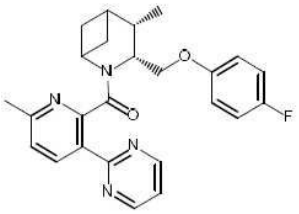
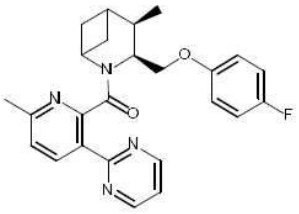
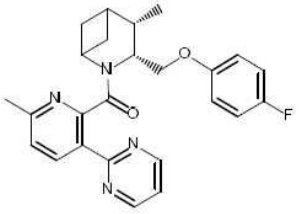
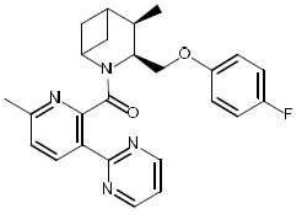
87  또는 	시스 **거울상이성질체 1**	Rt: 18.0 min	98.6% *ee*
	MS (m/z): 470.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d): δ 0.87 - 1.39 (m, 1 H), 0.99 - 1.24 (m, 3 H), 1.70 - 2.31 (m, 2 H), 1.92 - 2.45 (m, 1 H), 2.10 - 2.74 (m, 1 H),2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.39 - 2.75 (m, 3 H), 3.96 - 5.16 (m, 1 H), 4.14 - 4.57 (m, 1 H), 4.22 - 5.16 (m, 1 H), 4.56 - 4.86 (m, 1 H), 6.77 - 7.15 (m, 1 H), 7.17 - 7.33 (m, 3 H), 7.38 (t, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.58 (t, 1 H), 7.63 - 7.75 (m, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 8.82 - 9.01 (m, 1 H)		
3-{[(3R,4S 또는 3S, 4R)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린			
88  또는 	트랜스 **거울상이성질체 2**	Rt: 22.0 min	100% *ee*
	MS (m/z): 470.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 9.09 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 7.18 - 7.50 (m, 7 H), 4.55 -4.65 (m, 2 H), 4.09 - 4.16 (m, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.45 - 2.53 (m, 1 H), 2.10 - 2.25 (m, 2 H), 1.86 - 1.96 (m, 1 H), 1.73 (t, 1H), 1.12 (d, 3 H), 1.08 - 1.16 (m, 1 H)		
3-{[(3S, 4S 또는 3R,4R)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린			

[1442]

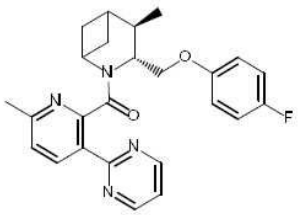
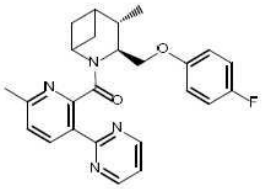
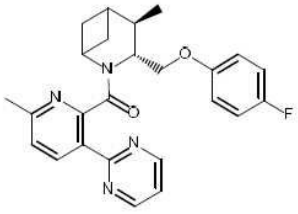
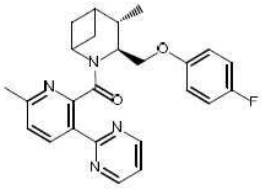
89  또는 	시스 **거울상이성질체 2**	Rt: 30.0 min	100% *ee*
	MS (m/z): 470.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d): δ 0.87 - 1.39 (m, 1 H), 0.99 - 1.24 (m, 3 H), 1.70 - 2.31 (m, 2 H), 1.92 - 2.45 (m, 1 H), 2.10 - 2.74 (m, 1 H),2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.39 - 2.75 (m, 3 H), 3.96 - 5.16 (m, 1 H), 4.14 - 4.57 (m, 1 H), 4.22 - 5.16 (m, 1 H), 4.56 - 4.86 (m, 1 H), 6.77 - 7.15 (m, 1 H), 7.17 - 7.33 (m, 3 H), 7.38 (t, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.58 (t, 1 H), 7.63 - 7.75 (m, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 8.82 - 9.01 (m, 1 H)		
3-{[(3S, 4R 또는 3R,4S)-4-메틸-2-(2-메틸-5-페닐-1,3-티아졸-4-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메톡시}이소퀴놀린			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
	**p84**	R	46
	MS (m/z): 433.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): δ 8.82-8.97 (m, 2H), 8.38-8.49 (m, 1H), 7.29-7.55 (m, 2H), 6.62-7.18 (m, 4H), 3.81-4.84 (m, 4H), 2.52-2.56 (m, 3H), 1.39-2.85 (m, 6H), 0.95-1.20 ppm (m, 3H)		
시스/트랜스 3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
부분입체이성질체 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 각각의 부분입체이성질체에 대해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			

분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak IC (25 x 3.0 cm), 5 μ
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 0.1% 이소프로필아민) 70/30 % v/v
	유량 (ml/min)	40 ml/min
	DAD 검출	220 nm
	투프	1300 μL
	주사	25.4 mg/주사

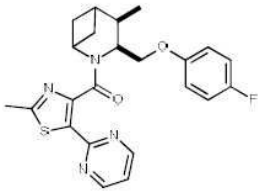
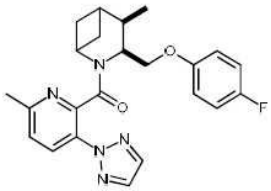
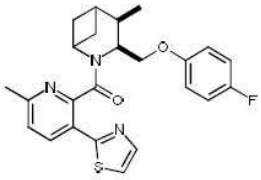
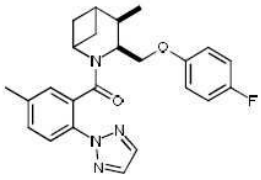
[1443]

90  또는 	시스 **거울상이성질체 1**	Rt: 5.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 433.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d): δ 1.01 - 1.27 (m, 3 H), 1.49 - 1.92 (m, 1 H), 1.69 - 2.08 (m, 1 H), 1.98 - 2.41 (m, 1 H), 2.20 (s, 1 H), 2.16 - 2.65(m, 3 H), 2.21 - 2.33 (m, 1 H), 2.65 - 2.87 (m, 1 H), 3.88 - 5.08 (m, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.23 - 4.64 (m, 2 H), 6.59 - 7.07 (m, 4 H), 7.08 - 7.25 (m, 1 H), 7.14 -7.35 (m, 1 H), 8.47 - 8.58 (m, 1 H), 8.58 - 8.88 (m, 2 H)		
(3R,4S 또는 3S, 4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
91  또는 	시스 **거울상이성질체 2**	Rt: 6.8 min	97.6% *ee*
	MS (m/z): 433.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-d): δ 0.98 - 1.34 (m, 3 H), 1.46 - 1.93 (m, 1 H), 1.69 - 2.07 (m, 1 H), 1.97 - 2.41 (m, 1 H), 2.07 - 2.51 (m, 1 H),2.17 - 2.65 (m, 3 H), 2.21 - 2.32 (m, 1 H), 2.66 - 2.86 (m, 1 H), 3.81 - 5.05 (m, 1 H), 4.07 - 5.18 (m, 1 H), 4.23 - 4.64 (m, 2 H), 6.57 - 7.06 (m, 4 H), 7.07 - 7.25 (m, 1 H), 7.13 - 7.35 (m, 1 H), 8.49 - 8.57 (m, 1 H), 8.58 - 8.87 (m, 2 H)		
(3S, 4R 또는 3R,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
92	트랜스 **거울상이성질체 1**	Rt: 7.6 min	100% *ee*

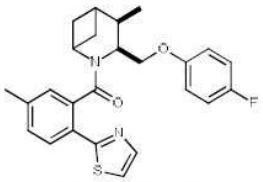
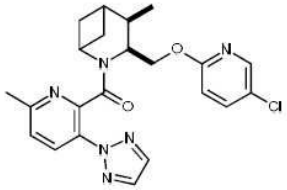
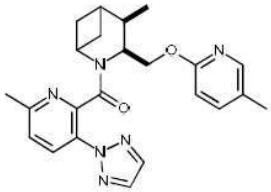
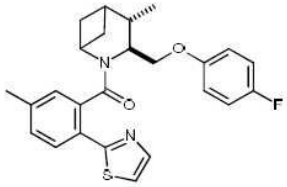
[1444]

 또는 	**MS (m/z):** 433.3 $[MH]^+$. **NMR (^{1}H, 클로로포름-d):** δ 1.02 - 1.24 (m, 3 H), 1.60 - 1.96 (m, 2 H), 1.73 - 2.22 (m, 2 H), 2.25 - 2.37 (m, 1 H), 2.46 - 2.68 (m, 3 H),2.58 - 2.74 (m, 1 H), 3.89 - 3.98 (m, 1 H), 4.18 - 4.77 (m, 2 H), 4.29 - 4.40 (m, 1 H), 6.53 - 7.11 (m, 2 H), 6.82 - 7.04 (m, 2 H), 7.15 (t, 1 H), 7.26- 7.32 (m, 1 H), 8.48 - 8.63 (m, 1 H), 8.64 - 8.87 (m, 2 H)		
(3R,4R 또는 3S,4S)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			
93  또는 	트랜스 거울상이성질체 2	Rt: 8.2 min	98.4% *ee*
	MS (m/z): 433.3 $[MH]^+$. **NMR (^{1}H, 클로로포름-d):** δ 0.98 - 1.24 (m, 3 H), 1.63 - 2.22 (m, 5 H), 2.31 (dd, 1 H), 2.41 - 2.73 (m, 4 H), 3.79 - 4.78(m, 4 H), 6.51 - 7.11 (m, 4 H), 7.15 (t, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.64 - 8.86 (m, 2 H)		
(3S,4S 또는 3R,4R)-3-(4-플루오로페녹시메틸)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄			

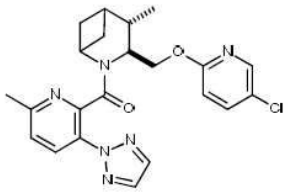
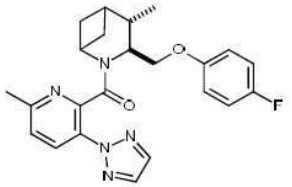
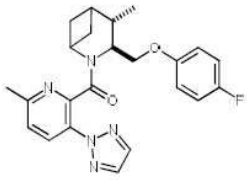
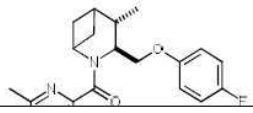
[1445]

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
94  시스-이성질체의 혼합물	**p51 + p70**	Q	54
	MS (m/z): 439.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 8.53 (d, 2H), 6.67-7.15 (m, 5H), 3.97-5.18 (m, 4H), 2.34-2.86 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.65-2.21 (m, 4H), 1.28 (d, 3H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
95  시스-이성질체의 혼합물	**p51 + p67**	Q	18
	MS (m/z): 422.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 1.00 -1.31 (m, 3 H) 1.45-1.54 (m, 1 H) 1.69-2.11 (m, 2 H) 2.11-2.66 (m, 5 H) 2.67-2.84 (m, 1 H) 3.91-4.17 (m, 1 H) 4.24-4.39 (m, 1 H) 4.41-4.55 (m, 1 H) 4.87-5.04 (m, 1 H) 6.60-7.05 (m, 4 H) 7.19 - 7.31 (m, 1 H) 7.55-7.88 (m, 2 H) 8.10-8.26 (m, 1 H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
96 	**p51 + p65**	Q	3
	MS (m/z): 438.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 0.96-1.45 (m, 4 H) 1.65-1.84 (m, 1 H) 2.00-2.15 (m, 2 H) 2.14-2.64 (m, 4 H) 2.63-2.80 (m, 1 H) 3.80-4.15 (m, 1 H) 4.20-4.38 (m, 1 H) 4.38-4.52 (m, 1 H) 4.92-5.07 (m, 1 H) 6.59-7.19 (m, 4 H) 7.27 (s, 1 H) 7.71-7.89 (m, 1 H) 7.98-8.15 (m, 1 H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
97  시스-이성질체의 혼합물	**p51 + p62**	Q	17
	MS (m/z): 421.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 1.22 (dd, 3 H) 1.39 - 1.48 (m, 1 H) 1.64 - 2.27 (m, 4 H) 2.39 (m, 3 H) 2.51 - 2.78 (m, 1 H) 3.85 - 4.62 (m, 3 H) 4.87 - 5.04 (m, 1 H) 6.54 - 7.22 (m, 5 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.67 - 7.88 (m, 2 H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			

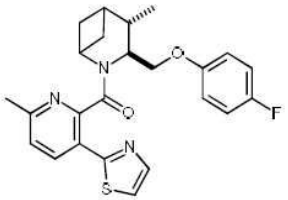
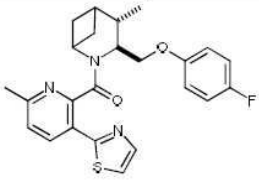
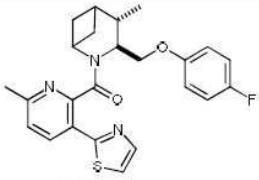
[1446]

98  시스-이성질체의 혼합물	**p51 + p66**	Q	4
	MS (m/z): 437.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 7.72 (s, 2H), 7.32-7.63 (m, 1H), 7.10-7.27 (m, 2H), 6.94-7.08 (m, 4H), 3.84-5.06 (m, 4H), 2.59-2.82 (m, 2H), 2.40 (d, 3H), 1.83-2.31 (m, 4H), 0.97-1.49 (m, 3H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
99  시스-이성질체의 혼합물	**p85**	S	34
	MS (m/z): 439.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 8.16-8.25 (m, 1H), 8.06-8.15 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 1H), 7.20-7.33 (m, 1H), 6.38-6.82 (m, 1H), 4.54-5.09 (m, 4H), 2.27-2.83 (m, 5H), 1.80-2.26 (m, 4H), 1.00-1.20 (m, 3H)		
시스-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
100  시스-이성질체의 혼합물	**p85**	S	28
	MS (m/z): 419.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 8.17 (d, 1H), 7.93-8.03 (m, 1H), 7.70-7.86 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 1H), 7.19-7.32 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.93-5.10 (m, 4H), 2.27-2.83 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.84-2.26 (m, 4H), 1.01-1.22 (m, 3H)		
시스-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-3-{[(5-메틸피리딘-2-일)옥시]메틸}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
101  트랜스-이성질체의 혼합물	**p52 + p66**	Q	19
	MS (m/z): 437.4 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 8.10-8.36 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.51-7.61 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 6.76-6.86 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.31-4.37 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 1H), 2.51-2.69 (m, 4H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.85 (t, 1H), 1.64 (d, 1H), 1.24 (d, 3H)		
트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 의 라세미 혼합물			

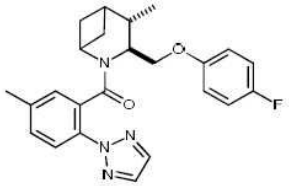
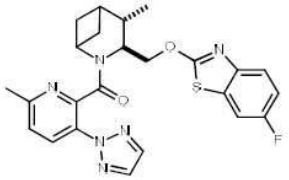
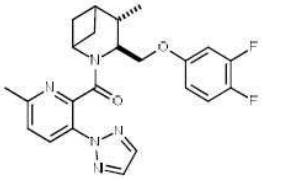
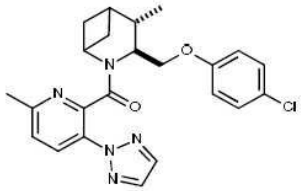
[1447]

102  트랜스-이성질체의 혼합물	**p86**	S	6
	MS (m/z): 439.4 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 8.13-8.32 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 4.74-4.81 (m, 1H), 4.57-4.68 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 2.64 (s, 4H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.24 (d, 3H)		
트랜스-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
103  트랜스-이성질체의 혼합물	**p52 + p67**	Q	32
	MS (m/z): 422.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 8.17 (d, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 4H), 4.57 (dd, 1H), 4.29 (dt, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.93 (q, 1H), 2.62 (s, 4H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.16 (dt, 1H), 1.92 (dt, 1H), 1.80 (dd, 1H), 1.27 – 1.12 (m, 4H).		
트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼: Chiralpak IA (25 x 2.0 cm), 5 μ 이동상: n-헥산/2-프로판올 60/40 % v/v 유량 (ml/min): 17 ml/min DAD 검출: 220 nm 루프: 1000 μL 주사: 11.5 mg/주사		
104  3R,4R 또는 3S,4S 거울상이성질체	**거울상이성질체 1**	Rt: 6.2 min	100 *ee* %
	MS (m/z): 422.4 $[MH]^+$.		
	(3R,4R 또는 3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
105 	**거울상이성질체 2**	Rt: 8.9 min	96 *ee* %
	MS (m/z): 422.4 $[MH]^+$.		

[1448]

3S,4S 또는 3R,4R 거울상이성질체	(3S,4S 또는 3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
106  트랜스-이성질체의 혼합물	**p52 + p65**	Q	62
	MS (m/z): 438.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 8.09 (d, 1 H), 7.71 - 7.93 (m, 1 H), 7.16 - 7.48 (m, 2 H), 6.90 - 7.09 (m, 4 H), 4.55 (d, 1 H), 4.20 - 4.35 (m, 2 H), 3.84 (d, 1 H), 2.55 - 2.67 (m, 4 H), 2.22 - 2.35 (m, 1 H), 1.27 - 2.21 (m, 4 H), 1.15 (d, 3 H)		
트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼 이동상 유량 (ml/min) DAD 검출 투프 주사	Chiralpak IA (25 x 2.0 cm), 5 µ n-헥산/2-프로판올 60/40 % v/v 17 ml/min 220 nm 500 µL 10 mg/주사	
107  3R,4R 또는 3S,4S 거울상이성질체	**거울상이성질체 1**	Rt: 7.3 min	100 *ee* %
	MS (m/z): 438.4 $[MH]^+$.		
	(3R,4R 또는 3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
108  3S,4S 또는 3R,4R 거울상이성질체	**거울상이성질체 2**	Rt: 10.5 min	94.6 *ee* %
	MS (m/z): 438.4 $[MH]^+$.		
	(3S,4S 또는 3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1,3-티아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		

[1449]

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
109  트랜스-이성질체의 혼합물	**p52 + p62**	Q	18
	MS (m/z): 421.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 7.49 - 7.95 (m, 3 H), 6.83 - 7.37 (m, 6 H), 3.83 - 4.64 (m, 4 H), 2.35 - 2.46 (m, 3 H), 2.21 - 2.68 (m, 2 H), 1.40 - 2.21 (m, 4 H), 1.09 - 1.19 (m, 3 H)		
트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
110  트랜스-이성질체의 혼합물	**p86**	S	24
	MS (m/z): 479.1 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 8.17 (d, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.09 (td, 1H), 5.14 – 4.82 (m, 2H), 4.36 (dt, 1H), 3.98 (q, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.19 (dt, 1H), 1.94 (dd, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.63 (t, 1H), 1.25 (d, 3H).		
트랜스-6-플루오로-2-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메톡시)-1,3-벤조티아졸의 라세미 혼합물			
111  트랜스-이성질체의 혼합물	**p86**	R	18
	MS (m/z): 440.4 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 8.17 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.07 (q, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 4.57 (dd, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.93 (q, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 2.17 (dt, 1H), 1.92 (dt, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.17 (d, 3H).		
트랜스-3-[(3,4-디플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
112  트랜스-이성질체의 혼합물	**p86**	R	17
	MS (m/z): 438.3 $[MH]^+$.		
	NMR (^{1}H, 클로로포름-*d*): δ 8.17 (d, 1H), 7.67 (s, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 4.59 (dd, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 3.93 (q, 1H), 2.62 (s, 4H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.16 (d, 3H).		
트랜스-3-[(4-클로로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			

[1450]

[1451] **일반적인 절차 T:**

[1452] DMSO (15-40 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (예를 들어 **p157**, **p170-175**; 1 eq)의 용액에 적절한 아릴 할라이드 (1-1.2 eq) 및 DIPEA (2-10 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90-100 ℃에서 1시간 내지 O/N 교반했다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 물로 희석하고 AcOEt로 추출했다. 유기상을 염수로 세정하고, 진공 하에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 칼럼 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1453] **일반적인 절차 U:**

[1454] DMF (15-20 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (예를 들어 **p176-177**; 1 eq)의 용액에 적절한 아릴 할라이드 (1.2 eq) 및 K_2CO_3 (1.4 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90-100 ℃에서 1시간 내지 O/N 교반했다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 물로 희석하고 AcOEt로 추출했다. 유기상을 염수로 세정하고, 진공 하에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 칼럼 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1455] **일반적인 절차 V:**

[1456] DMF (15-30 vol) 중 적절한 카복실산 (예를 들어 **p105**; 1-1.1 eq) 및 DIPEA (1.6 eq)의 용액에, TBTU (1.5 e

q)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 30분 내지 1시간 동안 교반했다. 그 다음, DMF (15-30 vol)에 용해된 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (예를 들어 **p51**; 1 eq)을 적가하고 반응을 rt에서 1시간 내지 O/N 교반했다. 그 다음 그것을 EtOAc로 희석하고, ss $NaHCO_3$ 및 ss NH_4C로 세정하고 1. 수성층을 EtOAc로 역추출하고, 유기상을 재결합시키고, 상분리기를 사용하여 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 칼럼 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1457] **일반적인 절차 W:**

[1458] 톨루엔 (~15 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (예를 들어 **p170**; 1 eq), 나트륨 tert-부톡시드 (2 eq), BINAP (0.1 eq) 및 적절한 아릴 할라이드 (1.2 eq)의 현탁액을 N_2/진공 사이클로 탈기시켰다. $Pd_2(dba)_3$ (0.03 eq)을 첨가하고 반응을 100 ℃에서 O/N 가열했다. 혼합물을 RT로 냉각되도록 하고 물로 희석했다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 층을 분리하고, 유기상을 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 칼럼 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1459] **일반적인 절차 X:**

[1460] 1,4 디옥산 (~60 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (예를 들어 **p170**; 1 eq), 및 적절한 아릴 할라이드 (1 eq)의 현탁액에 칼륨 tert-부톡시드 (2 eq), DavePhos (0.1 eq) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.5 eq)을 첨가하고 반응을 90 ℃에서 O/N 가열했다. 혼합물을 RT로 냉각되도록 하고 물로 희석했다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 층을 분리하고, 유기상을 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 칼럼 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1461] **일반적인 절차 Z:**

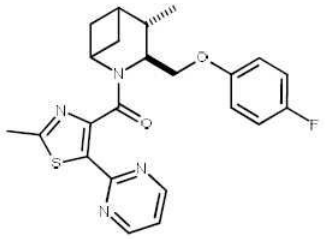
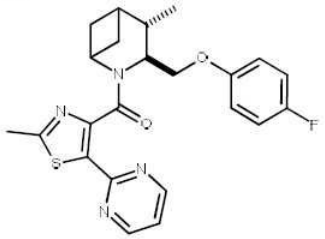
[1462] 원하는 알코올 중간체 (예를 들어 **p86**; 1 eq)을 THF (~40 vol)에 용해시켰다. PPh_3 (1.5 eq)을 첨가하고, 이어서 원하는 페놀 (1.5 eq)을 첨가했다. 혼합물을 15분 동안 rt에서 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. DIAD (1.5 eq)을 적가하고, 혼합물을 RT에 도달하도록 하고, 그 다음을 55 ℃에서 1 내지 3동안 가열했다. 혼합물을 농축시키고 조 물질을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 칼럼 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1463] **일반적인 절차 A1:**

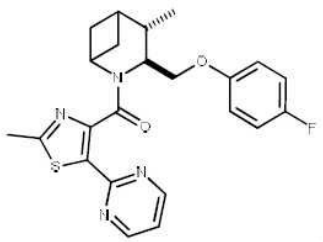
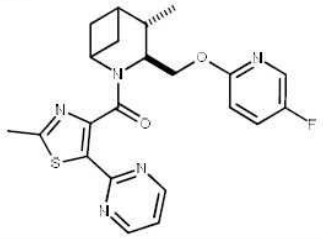
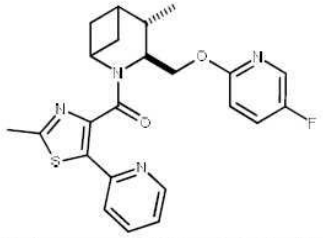
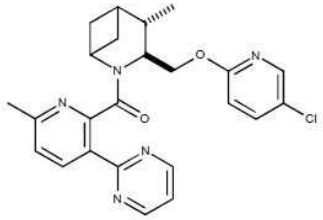
[1464] DCM (~20 vol) 중 티올 중간체 (**p141** 또는 표에서 명시되지 않으면 상업적으로 입수가능함; 1.3 eq) 및 옥살릴 이염화물 (1.6 eq)의 현탁액에 DMF (~15 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (**p170**,1 eq) 및 트리에틸아민 (2 eq)의 용액에 적가했다. 거품발생이 관측되었다. 반응을 5분 동안 rt에서 교반하고, 그 다음 85 ℃에서 가열하고 5 내지 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 RT로 냉각되도록 하고, 물 및 ss $NaHCO_3$ (aq)로 희석하고 DCM으로 추출했다. 용매를 감압 하에서 증발시키고 조 물질을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 칼럼 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1465] **일반적인 절차 B1:**

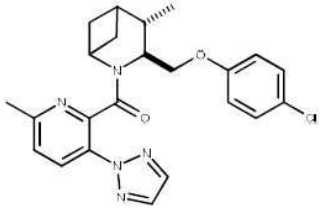
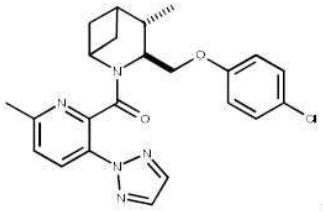
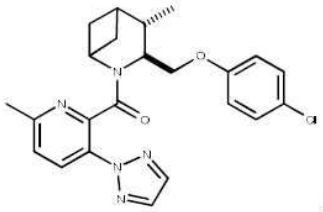
[1466] DMF (10-20- vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (예를 들어 **p171**, **p175** 또는 **p177**; 1 eq)의 용액에 적절한 아릴 할라이드 (1-1.2 eq) 및 DIPEA (1.5 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 O/N 교반했다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 물로 희석하고 AcOEt로 추출했다. 유기상을 염수로 세정하고, 진공 하에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 칼럼 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
113 	**P53+P70**	**Q**	49
	MS (m/z): 439.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.57 (d, 2H), 6.85-7.18 (m, 5H), 4.59-4.73 (m, 1H), 4.39-4.46 (m, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 2.77 (s, 4H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.22 (d, 3H)		
트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 u	
	이동상	n-헥산/에탄올 60/40 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	1500 µl	
	주사	23 mg (각각의 주사)	
114  *3S,4S* *또는 3R,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 7.1 min	100% *ee*
	MS (m/z): 439.1 $[MH]^+$		
	(3S,4S) 또는 (3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		

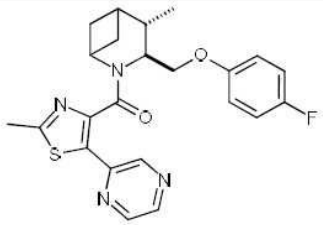
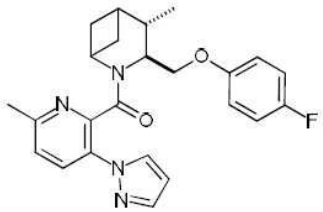
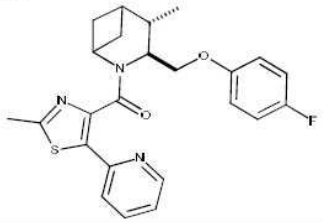
[1467]

115  *3R,4R* *또는 3S,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 10.4 min	100% *ee*
	MS (m/z): 439.1 $[MH]^+$		
	(3R,4R) 또는 (3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	개시 물질	**Gen.** 절차	수율 (%)
116 	**P144+P70**	**Q**	6
	MS (m/z): $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.62-8.76 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.88 (dd, 1H), 4.61 (dd, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.02 (q, 1H), 2.70-2.81 (m, 3H), 2.60 (td, 1H), 2.35 (dd, 1H), 2.21 (td, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.74 (d, 1H), 1.27 (d, 3H)		
트랜스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	개시 물질	**Gen.** 절차	수율 (%)
117 	**P144**	**Q**	52
	MS (m/z): 439.4$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.51-8.60 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 4.73-4.82 (m, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.21 (d, 3H)		
트랜스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	개시 물질	**Gen.** 절차	수율 (%)
118 	**P147**	**S**	52
	MS (m/z): 439.4$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.79 (d, 2H), 8.52-8.59 (m, 1H), 8.12-8.18 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 4.87-4.96 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 3.93-4.03 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.52-2.61 (s, 1H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 2H), 1.27 (d, 3H)		
트랜스-3-{[(5-클로로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-			

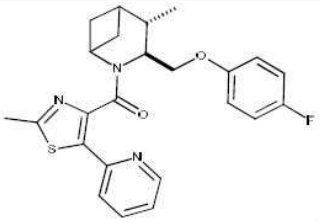
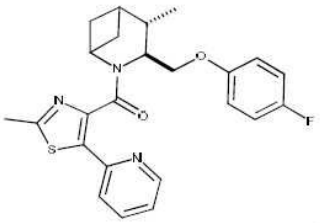
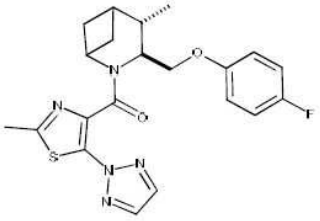
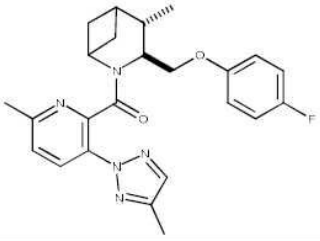
[1468]

아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예			
112 			
트랜스-3-[(4-클로로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 u	
	이동상	n-헥산/에탄올 50/50 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	500 µl	
	주사	7.5 mg (각각의 주사)	
119  *3S,4S* *또는 3R,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 5.8min	100% *ee*
	MS (m/z): 438.3 $[MH]^+$		
	(3S,4S) 또는 (3R,4R)-3-[(4-클로로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
120  *3R,4R* *또는 3S,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 6.8 min	96.8% *ee*
	MS (m/z): 438.3 $[MH]^+$		
	(3R,4R) 또는 (3S,4S)-3-[(4-클로로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	개시 물질	**Gen.** 절차	수율 (%)
121	**P53+P109**	**Q**	53
	MS (m/z): 439.4$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.91 (d, 1H), 8.43-8.50 (m, 2H), 6.97-7.09 (m, 4H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.76-		

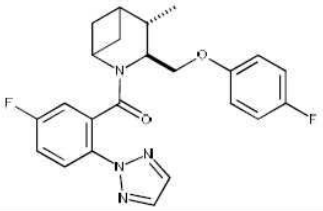
[1469]

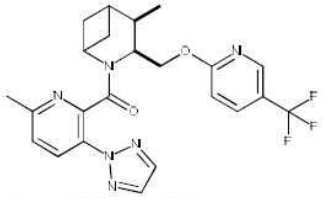
	1.85 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)		
트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피라진-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
122	**P53+P93**	**Q**	24
	**MS (m/z):** 421.5[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.82-7.90 (m, 2H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 4H), 6.28-6.34 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.10 (d, 3H)		
트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
123	**P53+P107**	**Q**	60
	**MS (m/z):** 438.4[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.50-8.56 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 6.95-7.07 (m, 4H), 4.48-4.58 (m, 1H), 4.29-4.42 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.13-1.22 (m, 3H)		
트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 u	
	이동상	n-헥산/에탄올 55/45 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	1000 µl	
	주사	11 mg (각각의 주사)	
124	**거울상이성질체 1**	Rt: 9.3min	100% *ee*
	MS (m/z): 438.4 [MH]$^+$		
	(3S,4S) 또는 (3R,4R)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-		

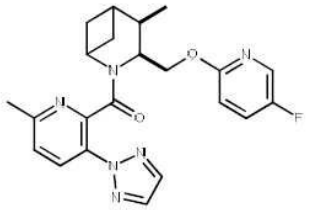
[1470]

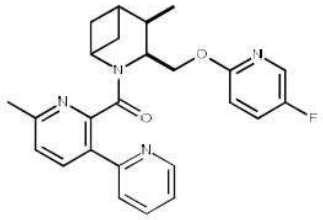
 3S,4S 또는 3R,4R 거울상이성질체	아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
125  3R,4R 또는 3S,4S 거울상이성질체	**거울상이성질체 2**	Rt:14.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 438.4 $[MH]^+$.		
	(3R,4R) 또는 (3S,4S)-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
126 	**P53+P111**	**Q**	42
	MS (m/z): 428.4$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.66 (s, 2H), 6.96-7.09 (m, 4H), 4.49-4.57 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.59-1.64 (m, 1H), 1.19 (d, 3H)		
트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
127 	**P53+P95**	**Q**	32
	MS (m/z): 436.2$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.15 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 6.95-7.12 (m, 4H), 4.68 (dd, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 4.13-4.24 (m, 1H), 3.97 (q, 1H), 2.60-2.71 (m, 4H), 2.28-2.38 (m, 4H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)		
트랜스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			

[1471]

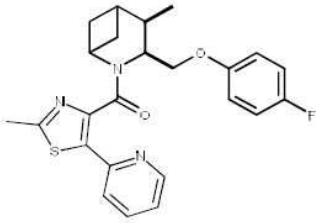
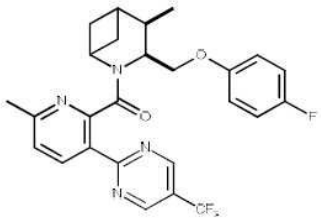
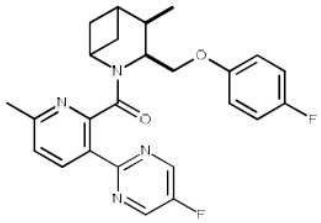
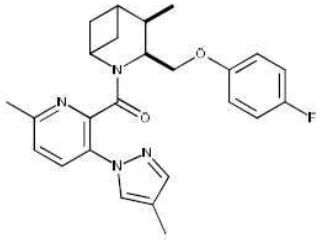
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
128 	**P53+P119**	**Q**	91
	MS (m/z): 425.1[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.83-8.01 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.90-7.27 (m, 6H), 4.44-4.55 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.88-4.09 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.18-2.36 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.33-1.56 (m, 2H), 1.17 (dd, 3H)		
트랜스-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
129 	**P85**	**S**	30
	MS (m/z): 473.1[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.37 - 8.51 (m, 1H), 8.14 - 8.24 (m, 1H), 7.68 - 7.87 (m, 3H), 7.19 - 7.33 (m, 1H,) 6.49 - 6.94 (m, 1H), 4.95 - 5.11 (m, 1H), 4.81 - 4.93 (m, 1H), 4.61 - 4.79 (m, 1H), 3.94 - 4.25 (m, 1H,) 2.68 - 2.83 (m, 1H,) 2.05 - 2.65 (m, 6H), 1.77 - 1.98 (m, 1H), 1.50 - 1.60 (m, 1H), 0.99 - 1.21 (m, 3H)		
시스-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-3-({[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
130 	**P149+P67**	**Q**	9
	MS (m/z): 423.4[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 0.99 - 1.22 (m, 3 H) 1.47 - 1.55 (m, 1 H) 1.80 - 2.00 (m, 1 H) 2.04 - 2.64 (m, 4 H) 2.20 - 2.26 (m, 1 H) 2.65 - 2.82 (m, 1 H) 3.93 - 4.20 (m, 1 H) 4.51 - 4.82 (m, 2 H) 4.93 - 5.08 (m, 1 H) 6.35 - 6.82 (m, 1 H) 7.16 - 7.38 (m, 2 H) 7.71 - 7.84 (m, 2 H) 7.93 - 8.04 (m, 1 H) 8.14 - 8.23 (m, 1 H)		
시스-3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			

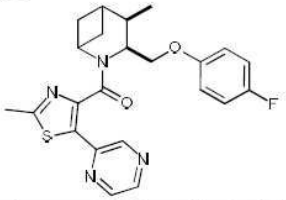
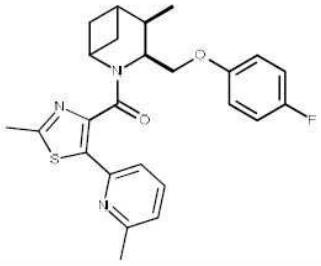
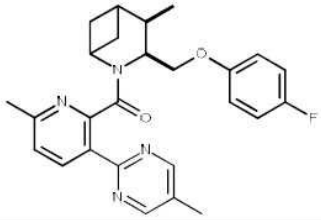
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
131 	**P149+P99**	**Q**	10
	MS (m/z): 433.4[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 0.92 - 1.15 (m, 3 H) 1.32 - 1.65 (m, 1 H) 1.67 - 1.84 (m, 1 H) 1.91- 2.70 (m, 7 H) 3.80 (q, 1 H) 4.09 - 4.45 (m, 1 H) 4.50 - 4.72 (m, 1 H) 4.87 - 5.01 (m, 1 H) 6.37 - 6.78 (m, 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 1 H) 7.23 - 7.38 (m, 2 H) 7.55 - 7.80 (m, 2 H) 7.85 - 8.06 (m, 2 H) 8.66 (d,1 H)		
시스-2'-(3-{[(5-플루오로피리딘-2-일)옥시]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐)-6'-메틸-2,3'-바이피리딘의 라세미 혼합물			

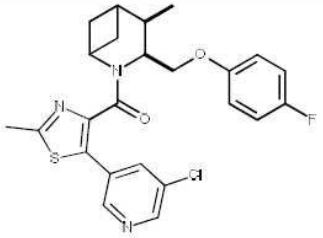
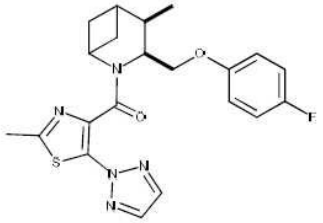
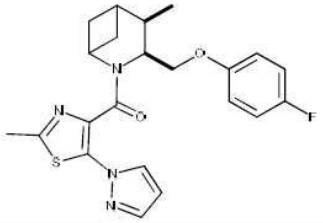
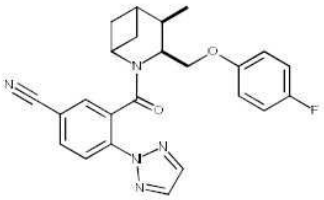
[1472]

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
132 	**P51+P107**	**Q**	71
	MS (m/z): 438.1[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 0.99 - 1.40 (m, 4 H) 1.49 - 2.37 (m, 6 H) 2.39 - 2.83 (m, 4 H) 3.95 - 4.31 (m, 2 H) 4.56 (dd, 1 H) 4.99 - 5.18 (m, 1 H) 6.58 - 7.04 (m, 4 H) 7.05 - 7.18 (m, 1 H) 7.23 (td, 1 H) 7.55 - 7.67 (m, 1 H) 8.46 - 8.57 (m, 1 H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
133 	**P51+P105**	**V**	60
	MS (m/z): 501.4[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 1.03 - 1.34 (m, 3 H) 1.51 - 1.88 (m, 2 H) 2.03 - 2.66 (m, 6 H) 2.68 - 2.90 (m, 1 H) 3.92 - 4.19 (m, 1 H) 4.25 - 4.42 (m, 1 H) 4.52 - 4.66 (m, 1 H) 4.93 - 5.09 (m, 1 H) 6.60 - 7.13 (m, 4 H) 7.17 - 7.35 (m, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 8.71 - 9.05 (m, 2 H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-{6-메틸-3-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피리딘-2-카보닐}-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
134 	**P51+P101**	**V**	70
	MS (m/z): 451.4[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 0.97 - 1.33 (m, 3 H) 1.60 - 1.83 (m, 2 H) 2.02 - 2.10 (m, 1 H) 2.12 - 2.65 (m, 5 H) 2.67 - 2.87 (m, 1 H) 3.90 - 4.17 (m, 1 H) 4.23 - 4.43 (m, 1 H) 4.44 - 4.66 (m, 1 H) 4.90 - 5.06 (m, 1 H) 6.62 - 7.08 (m, 4 H) 7.15 - 7.30 (m, 1 H) 8.32 - 8.71 (m, 3 H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-2-[3-(5-플루오로피리미딘-2-일)-6-메틸피리딘-2-카보닐]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
135 	**P51+P94**	**V**	26
	MS (m/z): 435.24[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, DMSO-d_6) δ: 7.90 - 7.97 (m, 1 H) 7.80 - 8.01 (m, 1 H) 7.48 - 7.58 (m, 1 H) 7.29 - 7.46 (m, 1 H) 6.73 - 7.18 (m, 4 H) 4.23 - 4.38 (m, 1 H) 4.01 - 4.33 (m, 1 H) 3.97 - 4.75 (m, 1 H) 3.73 - 4.66 (m, 1 H) 2.52 - 2.70 (m, 1 H) 1.96 - 2.57 (m, 3 H) 1.95 - 2.11 (m, 3 H) 1.91 - 2.30 (m, 4 H) 1.48 - 1.87 (m, 1 H) 0.91 - 1.14 (m, 3 H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-			

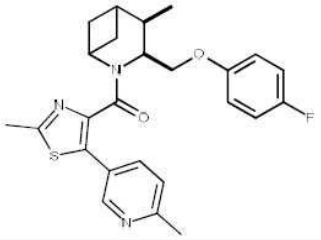
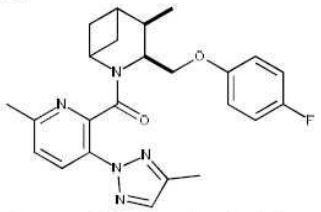
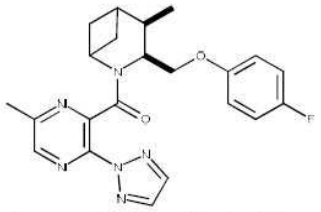
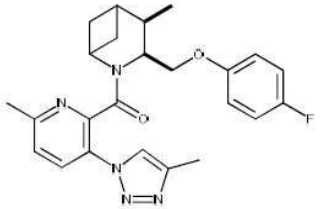
[1473]

[1474]

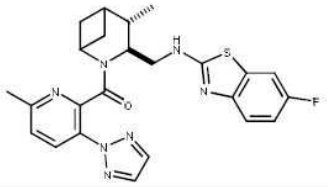
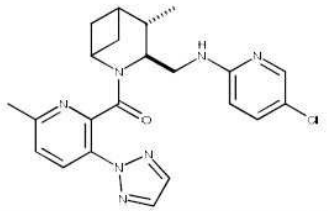
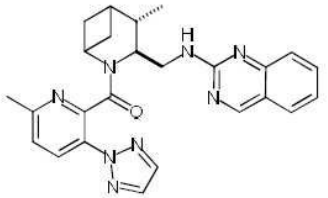
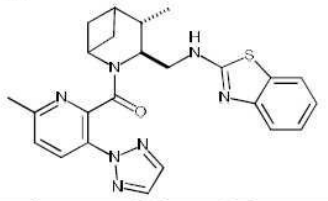
아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
136 	**P51+P109**	**V**	3
	MS (m/z): $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.92 (s, 1H), 8.38-8.54 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 4H), 5.01-5.08 (m, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.07 (q, 1H), 2.73-2.85 (m, 4H), 1.96-2.34 (m, 4H), 1.35 (t, 1H), 1.18-1.29 (m, 3H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(피라진-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
137 	**P51+P115**	**V**	64
	MS (m/z): 452.1$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 1.21 (m, 4 H) 1.49 - 1.74 (m, 1 H) 2.00 - 2.24 (m, 3 H) 2.24 - 2.80 (m, 7 H) 3.99 - 4.57 (m, 3 H) 4.99 - 5.16 (m, 1 H) 6.56 - 7.05 (m, 5 H) 7.16 (t, 1 H) 7.37 (d, 1 H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
138 	**P51+P103**	**V**	18
	MS (m/z): 447.2 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 1.02 - 1.30 (m, 3 H) 1.49 - 1.92 (m, 2 H) 2.01 - 2.85 (m, 10 H) 3.85 - 4.61 (m, 3 H) 4.92 - 5.06 (m, 1 H) 6.60 - 7.10 (m, 4 H) 7.14 - 7.34 (m, 1 H) 8.36 - 8.63 (m, 3 H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
139	**P51+P113**	**V**	29
	MS (m/z): 472.1$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 1.00 - 1.45 (m, 4 H) 1.91 (t, 1 H) 2.04 - 2.79 (m, 7 H) 3.98 - 4.38 (m, 3 H) 4.96 (t, 1 H) 6.59 - 7.02 (m, 4 H) 7.84 (s, 1 H) 8.48 (d, 1 H) 8.56 (s, 1 H)		

			
시스-2-[5-(5-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카보닐]-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
140	**P51+P111**	**V**	52
	**MS (m/z):** 428.3[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, DMSO-d_6) δ: 8.10 (s, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 3H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.05-4.17 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 1H), 2.62-2.74 (s, 4H), 2.04-2.31 (m, 3H), 1.83 (t, 1H), 1.29 (t, 1H), 1.14 (d, 3H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
141	**P51+P118**	**V**	40
	**MS (m/z):** 427.8[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, DMSO-d_6) δ: 7.93-7.98 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 6.97-7.07 (m, 2H), 6.36-6.44 (m, 1H), 4.77-4.86 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.07-2.25 (m, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.18-1.25 (m, 1H), 1.11 (d, 3H).		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(1H-피라졸-1-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
142	**P51+P124**	**V**	65
	**MS (m/z):** 432.1[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-d) δ: 8.17-8.23 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.45-7.65 (m, 2H), 6.94-7.07 (m, 4H), 4.93-5.02 (m, 1H), 4.48-4.61 (m, 1H), 4.19-4.39 (m, 1H), 3.87-4.02 (m, 1H), 2.74-2.88 (m, 1H), 1.99-2.38 (m, 4H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.27 (d, 3H)		
시스-3-{3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐}-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물			

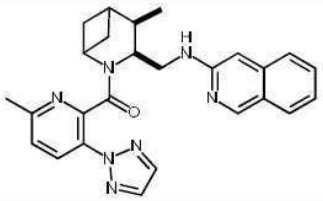
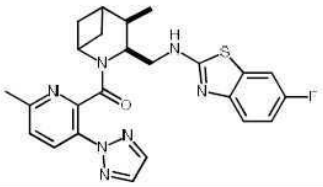
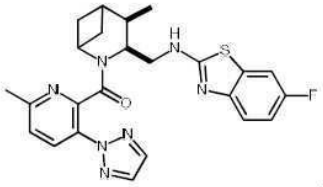
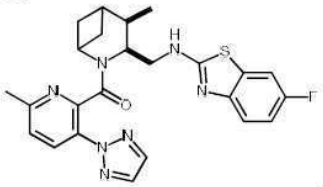
[1475]

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
143 	**P51+P117**	**V**	33
	MS (m/z): 452.2[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.54 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 6.82-7.05 (m, 5H), 4.96 (t, 1H), 4.36-4.45 (m, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.05 (q, 1H), 2.65-2.84 (m, 4H), 2.45-2.61 (m, 4H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.19 (d, 3H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[2-메틸-5-(6-메틸피리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
144 	**P51+P95**	**Q**	51
	MS (m/z): 436.3[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.11-8.20 (m, 1H), 7.39 -7.59 (m, 1H), 7.13-7.28 (m, 1H), 6.89-7.06 (m, 3H), 6.63-6.70 (m, 1H), 4.95-5.04 (m, 1H), 3.91-4.55 (m, 3H), 2.69-2.83 (m, 1H), 1.96-2.62 (m, 9H), 1.67-1.95 (m, 1H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.02-1.30 (m, 3H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
145 	**P51+P127**	**Q**	39
	MS (m/z): 423.2[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, MeOD-d_4) δ: 8.47-8.61 (m, 1H), 7.92-8.14 (m, 2H), 6.69-7.14 (m, 4H), 4.91 (ddd, 1H), 4.02-4.53 (m, 3H), 2.75-2.91 (m, 1H), 2.05-2.73 (m, 7H), 1.57-1.94 (m, 1H), 1.06-1.35 (m, 3H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피라진-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
146 	**P51+P96**	**Q**	15
	MS (m/z): 436.1[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.74-7.90 (m, 2H), 7.21-7.39 (m, 1H), 6.65-7.05 (m, 4H), 4.84-4.93 (m, 1H), 3.81-4.37 (m, 3H), 2.54-2.73 (m, 4H), 2.03-2.46 (m, 7H), 1.62-1.94 (m, 1H), 1.00-1.21 (m, 3H)		
시스-3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-4-메틸-2-[6-메틸-3-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 라세미 혼합물			

[1476]

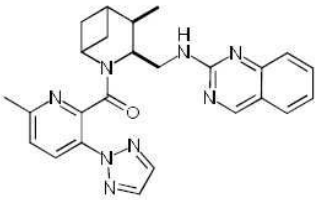
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
147 	**P157**	**T**	17
	MS (m/z): 478.2[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.23-8.29 (m, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 3.84-4.32 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.27 (d, 3H)		
트랜스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
148 	**P157**	**T**	15
	MS (m/z): 438.2[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.22 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.27-2.39 (m, 2H), 2.18 (dt, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.6-1.67 (m, 1H), 1.21 (d, 3H)		
트랜스-5-클로로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
149 	**P157**	**T**	19
	MS (m/z): 455.3[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 9.00 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 4.33-4.45 (m, 1H), 4.12-4.27 (m, 2H), 4.04 (q, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.45 (br. s., 1H), 2.08-2.26 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.22-1.27 (d, 3H)		
트랜스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴나졸린-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
150 	**P157**	**T**	12
	MS (m/z): 460.2[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.26 (d, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.19 (br. s., 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 4.19-4.31 (m, 2H), 4.04 (q, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.27-2.39 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.99 (br. s., 1H), 1.70-1.76 (m, 2H), 1.27 (d, 3H)		
트랜스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
151	**P170**	**W**	11
	MS (m/z): 454.6 [MH]$^+$		

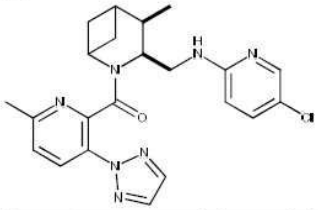
[1477]

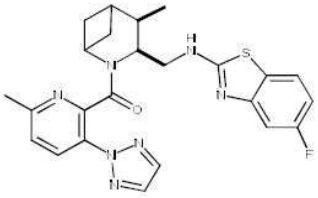
	**NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*)** δ: 8.70-8.91 (m, 1H), 8.02-8.26 (m, 1H), 7.68-7.89 (m, 3H), 7.41-7.58 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 4.93-5.15 (m, 1H), 3.72-4.08 (m, 3H), 2.80 (quin, 1H), 2.44-2.65 (m, 3H), 1.87-2.43 (m, 5H), 1.16-1.32 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)이소퀴놀린-3-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
152 	**P170**	**T**	38
	MS (m/z): 478.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.08 - 8.31 (m, 1 H), 7.63 - 7.90 (m, 2 H), 7.37 - 7.57 (m, 1 H), 7.14 - 7.35 (m, 2 H), 6.91 - 7.06 (m, 1 H), 4.42 - 5.23 (m, 1 H), 4.00 - 4.24 (m, 1 H), 3.99 (d, 1 H), 3.60 - 3.94 (m, 1 H), 2.73 - 2.97 (m, 1 H), 2.57 - 2.69 (m, 3 H), 2.22 - 2.38 (m, 1 H), 1.96 - 2.32 (m, 2 H), 1.51 - 2.45 (m, 2 H), 1.06 - 1.34 (m, 3 H)		
시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 u	
	이동상	n-헥산/에탄올 40/60 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	1000 µl	
	주사	13 mg (각각의 주사)	
153  *3S,4R* *또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 8.7 min	100% *ee*
	MS (m/z): 478.4 $[MH]^+$		
	6-플루오로-N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민		
154  *3R,4S* *또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 12.7 min	100% *ee*
	MS (m/z): 478.4 $[MH]^+$		
	6-플루오로-N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민		

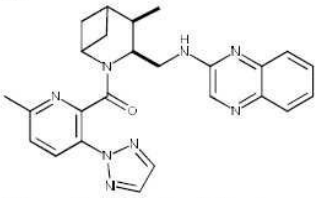
[1478]

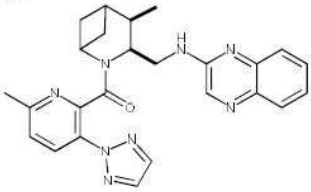
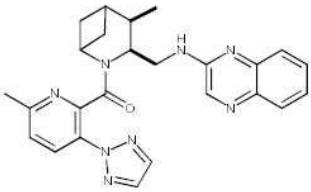
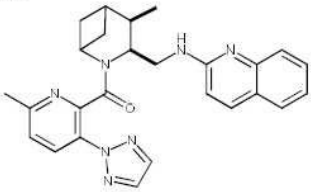
[1479]

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
155 	P170	T	34
	MS (m/z): 455.5 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.80-9.03 (m, 1H), 8.02- 8.26 (m, 1H), 7.78-7.92 (m, 2H), 7.47-7.73 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 6.78 (br.s., 1H), 4.89-5.14 (m, 1H), 4.26-4.54 (m, 1H), 3.80-4.20 (m, 2H), 2.74-2.88 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.03-2.44 (m, 4H), 1.67-1.94 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴나졸린-2-아민의 라세미 혼합물			

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
156 	P170	T	9
	MS (m/z): 438.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.23 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 6.38-6.48 (m, 1H), 6.30 (br. s., 1H), 5.03 (td, 1H), 3.93-4.06 (m, 2H), 3.70 (ddd, 1H), 2.71-2.84 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.97-2.31 (m, 4H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.09-1.25 (m, 3H)		
시스-5-클로로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			

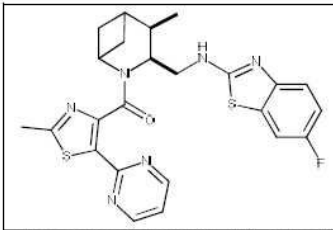
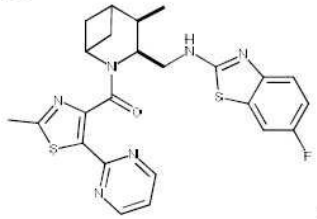
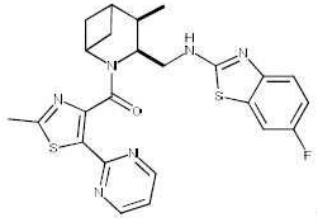
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
157 	P170	T	64
	MS (m/z): 478.3 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.15-8.30 (m, 1H), 7.65-7.93 (m, 2H), 7.29-7.48 (m, 4H), 6.74-6.87 (m, 1H), 5.01-5.16 (m, 1H), 3.80-4.23 (m, 3H), 2.75-2.91 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.90-2.33 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.15-1.29 (m, 3H)		
시스-5-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물			

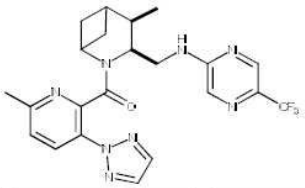
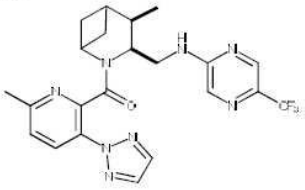
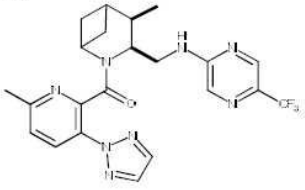
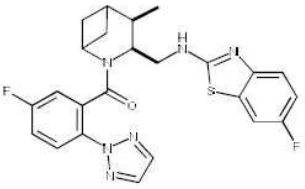
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
158 	P170	T	69
	MS (m/z): 455.2 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.18-8.28 (m, 1H), 8.02-8.09 (m, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 1H), 7.49-7.64 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.22 (br.s., 1H), 5.09-5.23 (m, 1H), 3.85-4.24 (m, 3H), 2.77-2.91 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.05-2.35 (m, 4H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.22-1.33 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	

프로토콜:	이동상	n-헥산/ (에탄올 + 0.1% IPA) 50/50 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	1000 µl	
	주사	9.35 mg (각각의 주사)	
159  *3S,4R* *또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 10.4 min	97.8% *ee*
	MS (m/z): 455.2 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민		
160  *3R,4S* *또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 12.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 455.2 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
161 	**P170**	**W**	16
	MS (m/z): 454.2 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.22 (d, 1H), 7.47-7.93 (m, 6H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.55-6.73 (m, 2H), 5.06-5.17 (m, 1H), 4.21-4.35 (m, 1H), 3.82-4.02 (m, 2H), 2.72-2.89 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.99-2.33 (m, 4H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.18-1.34 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴놀린-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
162	**P172**	**T**	14
	MS (m/z): 495.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.56-8.79 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 6.94-7.09 (m, 2H), 5.01-5.25 (m, 1H), 3.82-4.31 (m, 3H), 2.71-2.83 (m, 4H), 1.95-2.33 (m, 4H), 1.61-1.67 (m, 1H), 1.10-1.32 (m, 4H)		

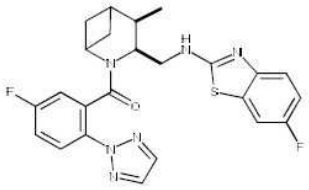
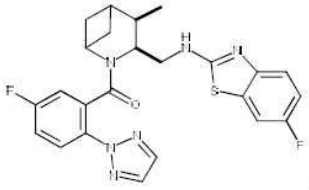
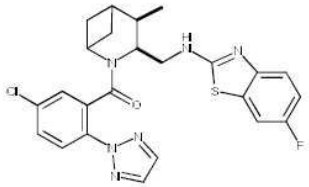
[1480]

[1481]

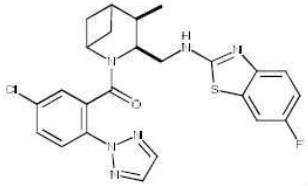
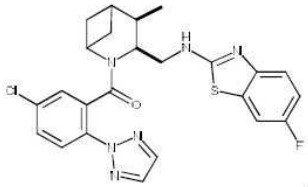
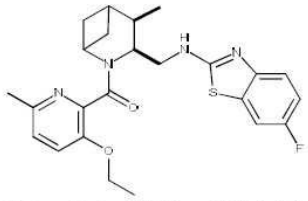
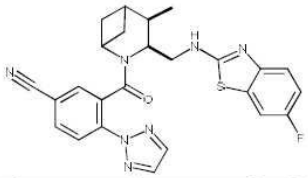
			
시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AS-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	개질제	에탄올 20%	
	유량 (ml/min)	45 ml/min	
	압력 (bar)	120	
	온도 (ºC)	38	
	UV 검출	220 nm	
	루프	900μl	
	주사	6 mg (각각의 주사)	
163  *3S,4R* *또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 5.4 min	100% *ee*
	MS (m/z): 495.1 $[MH]^+$		
	6-플루오로-N-({(3S,4R) 또는 (3R,4S)4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민		
164  *3R,4S* *또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 7.5 min	98.2% *ee*
	MS (m/z): 495.1 $[MH]^+$		
	6-플루오로-N-({(3R,4S) 또는 (3S,4R)4-메틸-2-[2-메틸-5-(피리미딘-2-일)-1,3-티아졸-4-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
165	**P170**	**T**	63
	MS (m/z): 473.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.31-8.38 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.76-7.91 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.31-7.42 (m, 2H), 5.07-		

	5.18 (m, 1H), 3.98-4.11 (m, 2H), 3.77-3.87 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.24 (d, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	이동상	n-헥산 (에탄올/메탄올 1/1+0.1ipa) 65/35%v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	600 μl	
	주사	9.9 mg (각각의 주사)	
166  *3S,4R* *또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 6.2 min	90% *ee*
	MS (m/z): 473.4 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민		
167  *3R,4S* *또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 8.6 min	100% *ee*
	MS (m/z): 473.4 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
168 	**P171**	**T**	27
	MS (m/z): 481.2 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.94-8.04 (m, 1H), 7.62-7.87 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 6.67-7.15 (m, 2H), 5.02-5.15 (m, 1H), 3.74-4.27 (m, 3H), 2.59-2.84 (m, 1H), 2.30 (s, 4H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.17-1.31 (m, 3H)		
시스-6-플루오로-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-			

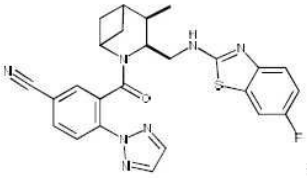
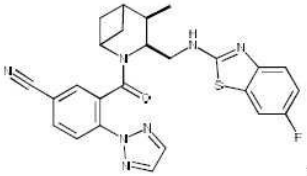
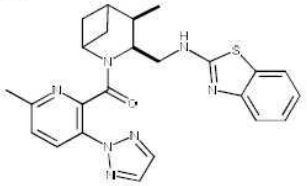
[1482]

아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	이동상	n-헥산/에탄올 20/80 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	750 μl	
	주사	12 mg (각각의 주사)	
169  *3S,4R* *또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 8.0 min	100% *ee*
	MS (m/z): 481.2 $[MH]^+$		
	6-플루오로-N-({(3S,4R) 또는 (3R,4S)2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민		
170  *3R,4S* *또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 15.7 min	100% *ee*
	MS (m/z): 481.2 $[MH]^+$		
	6-플루오로-N-({(3R,4S) 또는 (3S,4R)2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
171 	**P173**	**T**	24
	MS (m/z): 497.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.94-8.06 (m, 1H), 7.58-7.85 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 2H), 7.14-7.35 (m, 2H), 6.79-7.14 (m, 2H), 5.01-5.15 (m, 1H), 3.76-4.27 (m, 3H), 2.59-2.86 (m, 1H), 1.85-2.36 (m, 4H), 1.47-1.55 (m, 1H), 1.20-1.29 (m, 3H)		
시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	이동상	n-헥산/ 에탄올 35/65 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	1500 μl	

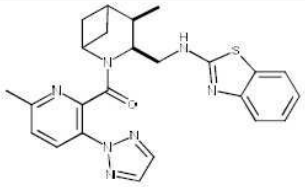
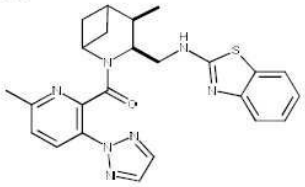
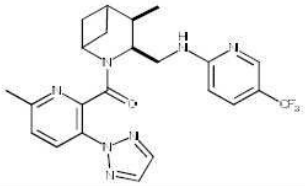
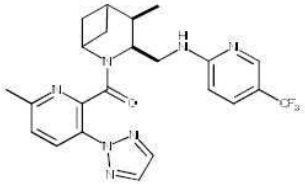
[1483]

	주사	18.5 mg (각각의 주사)	
172  *3S,4R* *또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 11.5 min	100% *ee*
	MS (m/z): 497.1 $[MH]^+$		
	N-({(3S,4R) 또는 (3R,4S)2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민		
173  *3R,4S* *또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 18.0 min	100% *ee*
	MS (m/z): 497.1 $[MH]^+$		
	N-({(3R,4S) 또는 (3S,4R)2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
174 	**P174**	**T**	20
	MS (m/z): 455.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, DMSO-d_6) δ: 7.58 - 8.11 (m, 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 1 H), 7.21 - 7.44 (m, 2 H), 6.98 - 7.10 (m, 1 H), 6.88 - 7.23 (m, 1 H), 3.95 - 4.78 (m, 1 H), 3.94 - 4.11 (m, 2 H), 3.67 - 4.12 (m, 1 H), 3.67 - 4.88 (m, 1 H), 3.40 - 3.60 (m, 1 H), 2.54 - 2.70 (m, 1 H), 2.18 - 2.41 (m, 3 H), 2.08 - 2.28 (m, 3 H), 1.67 - 1.96 (m, 1 H), 1.34 - 1.77 (m, 1 H), 1.19 - 1.33 (m, 3 H), 0.98 - 1.16 (m, 3 H)		
시스-N-{[2-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-카보닐)-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
175 	**P175**	**T**	79
	MS (m/z): 488.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-d) δ: 8.19-8.32 (m, 1H), 7.76-7.86 (m, 1H), 7.68-7.90 (s, 2H), 7.45-7.64 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 1H), 6.64-7.14 (m, 2H), 5.04-5.18 (m, 1H), 3.81-4.28 (m, 3H), 2.62-2.88 (m, 1H), 1.91-2.38 (m, 4H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 3H)		
시스-3-(3-{[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Whelk O1 (R,R) (25 x 2.0 cm), 10 μ	
	이동상	n-헥산/에탄올 50/50 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	

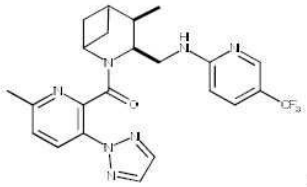
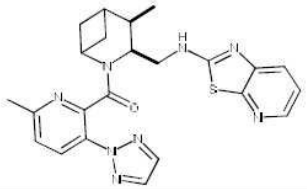
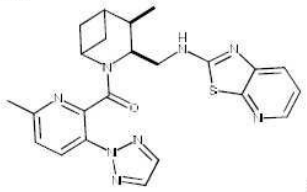
[1484]

	DAD 검출 루프 주사	220 nm 850 µl 15.5 mg (각각의 주사)	
176  *3S,4R* *또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 11.6 min	100% *ee*
	MS (m/z): 488.1 $[MH]^+$		
	3-[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-3-{[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴		
177  *3R,4S* *또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 15.5 min	100% *ee*
	MS (m/z): 488.1 $[MH]^+$		
	3-[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-3-{[(6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
178 	**P170**	**T**	43
	MS (m/z): 460.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.12-8.31 (m, 1H), 7.66-7.94 (m, 2H), 7.45-7.63 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.01-7.12 (m, 1H), 5.12 (td, 1H), 3.86-4.27 (m, 3H), 2.76-2.94 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 3H), 1.95-2.34 (m, 4H), 1.71 (t, 1H), 1.15-1.28 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼 이동상 유량 (ml/min) DAD 검출 루프 주사	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 µ n-헥산/(에탄올 + 0.1% IPA) 40/60 % v/v 17 ml/min 220 nm 750 µl 12.3 mg (각각의 주사)	
179	**거울상이성질체 1**	Rt: 9.1 min	100% *ee*
	MS (m/z): 460.4 $[MH]^+$		

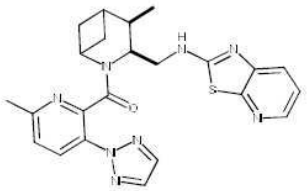
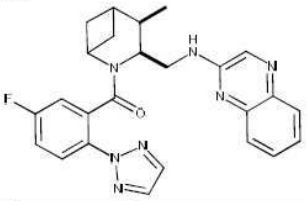
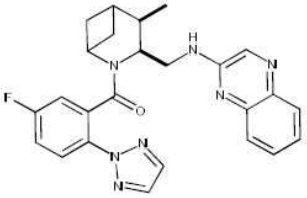
[1485]

 3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민		
180  3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체	**거울상이성질체 2**	Rt: 12.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 460.4 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤조티아졸-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
181 	**P170**	**T**	90
	MS (m/z): 472.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.31-8.40 (m, 1H), 8.06-8.26 (m, 1H), 7.59-7.91 (m, 2H), 7.39-7.51 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.68-6.86 (m, 1H), 6.39-6.57 (m, 1H), 4.87-5.10 (m, 1H), 3.94-4.13 (m, 2H), 3.78 (ddd, 1H), 2.79 (quin, 1H), 2.55-2.65 (m, 3H), 1.94-2.30 (m, 4H), 1.63 (t, 1H), 1.12-1.29 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 0.1% 이소프로필아민) 20/80 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	1000 μl	
	주사	10 mg (각각의 주사)	
182  3S,4R	**거울상이성질체 1**	Rt: 5.7 min	89.2% *ee*
	MS (m/z): 472.4 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민		

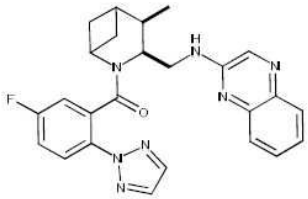
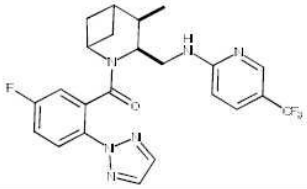
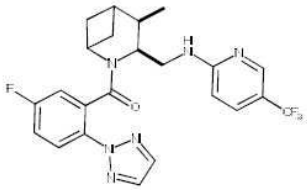
[1486]

또는 3R,4S 거울상이성질체			
183  *3R,4S* *또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 7.3 min	100% *ee*
	MS (m/z): 472.4 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
184 	**P170+P137**	**T**	85
	MS (m/z): 461.2 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, MeOD-d_4) δ: 8.16-8.40 (m, 1H), 8.08-8.16 (m, 1H), 7.92-8.04 (m, 2H), 7.64-7.80 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.26-7.39 (m, 1H), 4.90-5.01 (m, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 3.97-4.08 (m, 1H), 3.87 (dd, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.43-2.64 (m, 3H), 1.85-2.40 (m, 4H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.09-1.28 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	개질제	메탄올 30 %	
	유량 (ml/min)	45	
	압력 (bar)	120	
	온도 (°C)	38	
	UV 검출	210 nm	
	루프	650 μl	
	주사	7.5 mg (각각의 주사)	
185  *3S,4R* *또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 6.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 461.2 $[MH]^+$		
	N-({(3S,4R) 또는 (3R,4S)4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민		

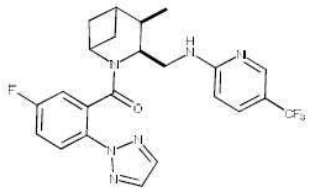
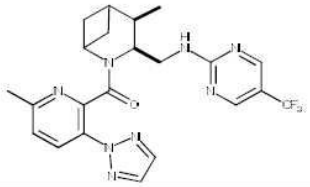
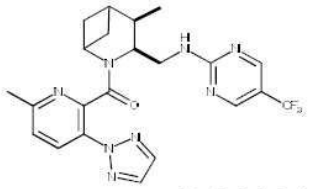
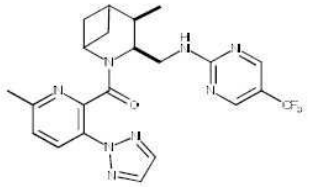
[1487]

186  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 9.1 min	96% *ee*
	MS (m/z): 461.2 $[MH]^+$		
	N-({(3R,4S) 또는 (3S,4R)4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
187 	**P171**	**W**	48
	MS (m/z): 458.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.03-8.27 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.67-7.77 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.44-7.84 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 1H), 6.77-7.12 (m, 2H), 5.06-5.18 (m, 1H), 3.69-4.35 (m, 3H), 2.61-2.86 (m, 1H), 1.88-2.37 (m, 4H), 1.51 (t, 1H), 1.21-1.34 (m, 3H)		
시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 20/80 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	1000 μl	
	주사	37.5 mg (각각의 주사)	
188  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 7.7 min	100% *ee*
	MS (m/z): 458.4 $[MH]^+$		
	N-({(3S,4R) 또는 (3R,4S)2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민		

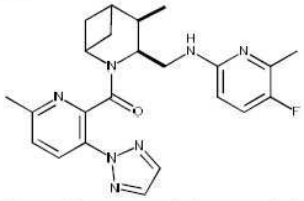
[1488]

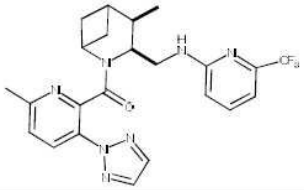
189  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 17.7min	100% *ee*
	MS (m/z): 458.4 $[MH]^+$		
	N-({(3R,4S) 또는 (3S,4R)2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
190 	**P171**	**T**	35
	MS (m/z): 475.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.33-8.41 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.52-7.85 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 6.78-7.10 (m, 1H), 6.24-6.63 (br. s., 1H), 6.40-6.54 (m, 1H), 4.97-5.09 (m, 1H), 3.54-4.23 (m, 3H), 2.59-2.80 (m, 1H), 1.80-2.33 (m, 4H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.18-1.25 (m , 3H)		
시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 20/80 % v/v	
	유량 (ml/min)	14 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	1000 μl	
	주사	27.5 mg (각각의 주사)	
191  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 5.3 min	100% *ee*
	MS (m/z): 475.4 $[MH]^+$.		
	N-({(3S,4R) 또는 (3R,4S)2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민		

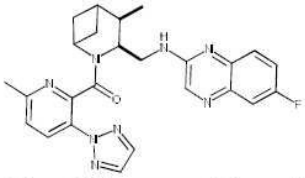
[1489]

192  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 7.8 min	99.2% *ee*
	MS (m/z): 475.4 $[MH]^+$.		
	N-({(3R,4S) 또는 (3S,4R)2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
193 	**P170**	**T**	32
	MS (m/z): 473.3 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.31-8.58 (m, 2H), 8.08-8.29 (m, 1H), 7.78-7.89 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 4.88-5.14 (m, 1H), 3.78-4.28 (m, 3H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 3H), 1.87-2.37 (m, 4H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.22 (d, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AS-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	이동상	n-헥산/에탄올 65/35% v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	1000 μl	
	주사	9 mg (각각의 주사)	
194  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 4.1 min	98.2% *ee*
	MS (m/z): 473.3 [MH		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		
195  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 6.9 min	98.4% *ee*
	MS (m/z): 473.3 [MH		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		

[1490]

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
196 	**P170**	**W**	29
	MS (m/z): 436.3[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.02-8.27 (m 1H), 7.67-7.91 (m, 2H), 7.16-7.34 (m, 1H), 6.91-7.12 (m, 1H), 6.39-6.53 (m, 1H), 5.69-5.98 (m, 1H), 4.89-5.01 (m, 1H), 3.92-4.06 (m, 2H), 3.58-3.80 (m, 2H), 2.70-2.81 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 3H), 2.28--2.42 (m, 3H), 1.91-2.30 (m, 3H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.10-1.30 (m, 3H)		
시스-5-플루오로-6-메틸-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			

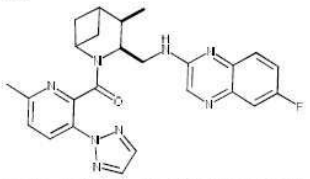
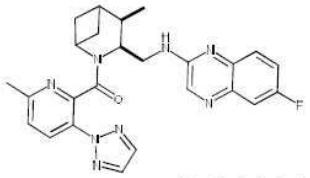
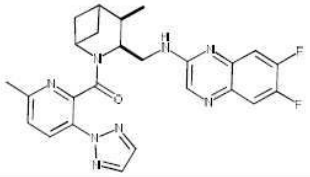
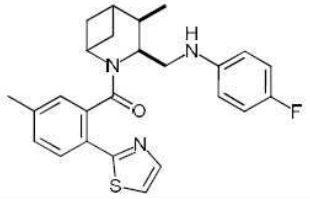
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
197 	**P170**	**T**	14
	MS (m/z): 472.3[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.78- 8.26 (m, 1H), 7.66-7.91 (m, 2H), 7.28-7.46 (m, 2H), 6.58-6.89 (m, 2H), 6.24 (br.s., 1H), 4.88-5.05 (m, 1H), 4.07-4.19 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.69-3.85 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.95-2.45 (m, 5H), 1.21-1.32 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			

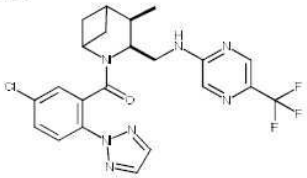
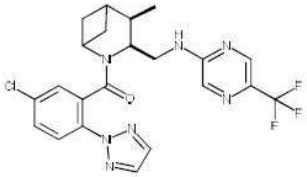
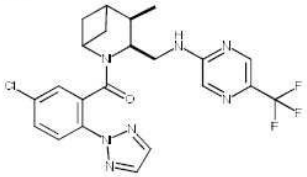
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
198 	**P170**	**T**	18
	MS (m/z): 473.4 [MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.24 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.19 (br.s., 1H), 5.12-5.20 (m, 1H), 3.83-4.23 (m, 3H), 2.77-2.93 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.04-2.50 (m, 5H), 1.29 (d, 3H)		
시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			

분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
	개질제	메탄올 35 %
	유량 (ml/min)	45
	압력 (bar)	120
	온도 (°C)	38
	UV 검출	220 nm
	루프	600 μl
	주사	8.4 mg (각각의 주사)

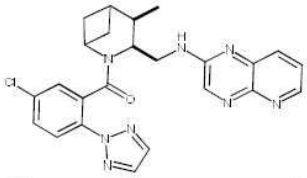
[1491]

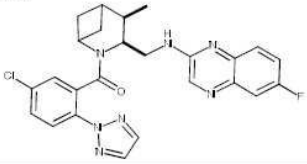
[1492]

199  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 6.5 min	100% *ee*
	MS (m/z): 473.4 $[MH]^+$		
	6-플루오로-N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민		
200  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 9.4 min	100% *ee*
	MS (m/z): 473.4 $[MH]^+$.		
	6-플루오로-N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}퀴녹살린-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
201 	**P170+P139**	**T**	41
	MS (m/z): 491.4$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.24 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.05-2.33 (m, 4H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.29 (d, 3H)		
시스-6,7-디플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
202 	**P179 + p66**	**Q**	47
	MS (m/z): 436.2$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.32-7.89 (m, 3H), 7.07-7.27 (m, 2H), 6.86-6.97 (m, 2H), 6.56-6.73 (m, 2H), 4.99-5.12 (m, 1H), 3.85-4.02 (m, 1H), 3.29-3.76 (m, 2H), 2.51-2.79 (m, 1H), 2.32-2.45 (m, 3H), 1.73-2.25 (m, 4H), 1.42-1.49 (m, 1H), 1.14-1.24 (m, 3H)		
시스-4-플루오로-N-({4-메틸-2-[5-메틸-2-(1,3-티아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)아닐린의 라세미 혼합물			

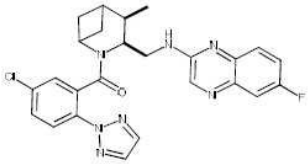
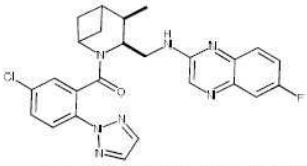
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
203 	**P173**	**T**	44
	MS (m/z): 492.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.31-8.39 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.80-7.96 (m, 1H), 7.32-7.79 (m, 3H), 7.08-7.25 (m, 1H), 5.01-5.13 (m, 1H), 3.96-4.24 (m, 2H), 3.59-3.89 (m, 1H), 2.61-2.85 (m, 1H), 1.81-2.37 (m, 4H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.16-1.27 (m, 3H)		
시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼: Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ 이동상: n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 20/80 % v/v 유량 (ml/min): 17 ml/min DAD 검출: 220 nm 루프: 1000 μl 주사: 15 mg (각각의 주사)		
204  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 4.7min	100% *ee*
	MS (m/z): 492.1 $[MH]^+$		
	N-({(3S,4R) 또는 (3R,4S)2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민		
205  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 8.4min	100% *ee*
	MS (m/z): 492.1 $[MH]^+$		
	N-({(3R,4S) 또는 (3S,4R)2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민		

[1493]

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
206 	**P173**	**T**	47
	MS (m/z): 475.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.71-8.76 (m, 1H), 8.23-8.44 (m, 1H), 7.97-8.09 (m, 2H), 7.46-7.85 (m, 4H), 7.18-7.43 (m, 1H), 7.10-7.36 (m, 1H), 5.08-5.19 (m, 1H), 4.09-4.33 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 3.73-3.95 (m, 1H), 2.64-2.87 (m, 1H), 1.90-2.39 (m, 4H), 1.50-1.56 (m, 1H), 1.23-1.34 (m, 3H)		
시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리도[2,3-b]피라진-2-아민의 라세미 혼합물			

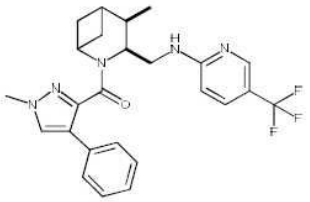
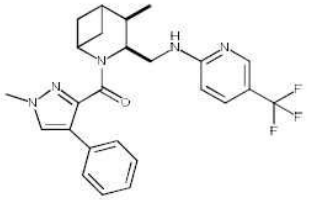
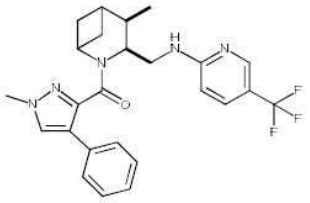
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
207 	**P173**	**T**	35
	MS (m/z): 492.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.04-8.25 (m, 1H), 7.94-8.0 (m, 1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.45-7.82 (m, 4H), 6.99-7.40 (m, 2H), 6.67-7.07 (br. s., 1H), 5.07-5.16 (m, 1H), 3.67-4.32 (m, 3H), 2.62-2.85 (m, 1H), 2.04-2.36 (m, 3H), 1.89-2.00 (m, 1H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.22-1.33 (m, 3H)		
시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-플루오로퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			

분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 3.0 cm), 5 μ
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 20/80 % v/v
	유량 (ml/min)	40 ml/min
	DAD 검출	220 nm
	루프	2500 μl
	주사	24 mg (각각의 주사)

208  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 7.0min	100% *ee*
	MS (m/z): 492.4 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3r,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-6-플루오로퀴녹살린-2-아민		
209  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 17.6min	100% *ee*
	MS (m/z): 492.4 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4R) 또는 (3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-6-플루오로퀴녹살린-2-아민		

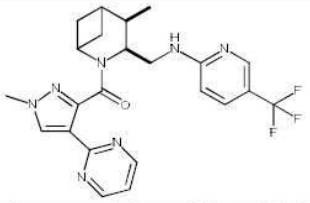
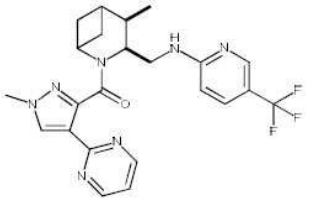
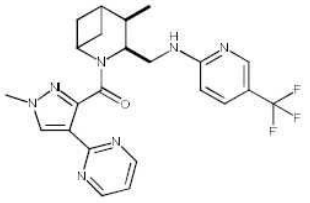
[1494]

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)

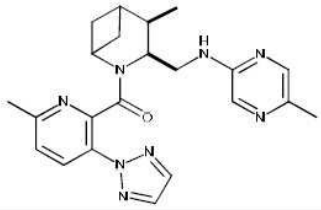
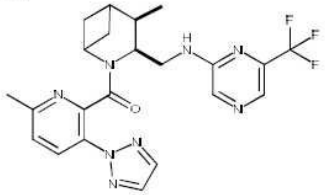
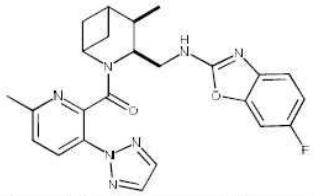
210 	**P176**	**U**	54
	MS (m/z): 470.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.26-8.41 (m, 1H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H), 6.78 (br. s., 1H), 6.47 (d, 1H), 5.12 (dt, 1H), 4.20 (q, 1H), 3.85-3.99 (m, 4H), 3.67-3.82 (m, 1H), 2.67 (quin, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.01 (td, 1H), 1.87 (t, 1H), 1.14-1.28 (m, 4H)		
시스-N-{[4-메틸-2-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	개질제	메탄올 20 %	
	유량 (ml/min)	45	
	압력 (bar)	120	
	온도 (°C)	38	
	UV 검출	220 nm	
	루프	500 μl	
	주사	27 mg (각각의 주사)	
211  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 9.3 min	100% *ee*
	MS (m/z): 470.4 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4R)-4-메틸-2-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민		
212  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 11.6 min	99 % *ee*
	MS (m/z): 470.4 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
213	**P177**	**U**	21
	MS (m/z): 472.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.48-8.70 (m, 2H), 8.24-8.40 (m, 1H), 7.97-8.14 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.97-7.13 (m, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 6.28-6.54 (m, 1H), 5.02-5.23 (m, 1H), 4.10-4.39 (m, 2H), 3.86-4.02 (m, 3H), 3.68-3.82 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 1H), 1.93-2.53 (m, 4H), 1.57 (t, 1H), 1.06-		

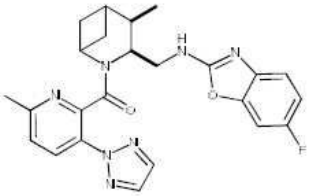
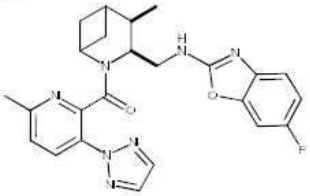
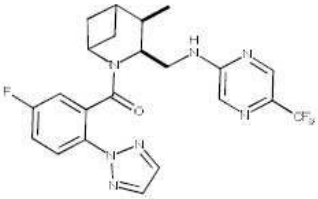
[1495]

[1496]

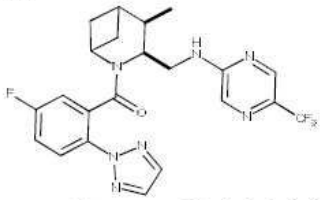
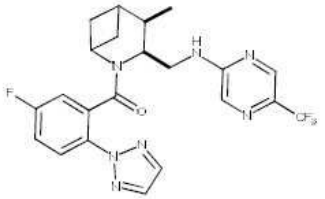
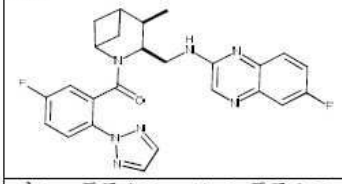
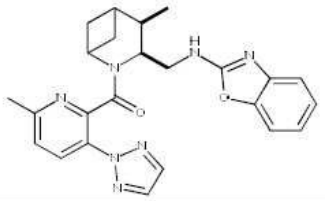
	1.27 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼 개질제 유량 (ml/min) 압력 (bar) 온도 (°C) UV 검출 루프 주사	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ 메탄올 20 % 45 120 38 220 nm 700 μl 21.5 mg (각각의 주사)	
214  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 7.3 min	100% *ee*
	MS (m/z): 472.4 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민		
215  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 14.1 min	100% *ee*
	MS (m/z): 472.4 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민		
실시예	개시 물질	**Gen.** 절차	수율 (%)
216	**P170**	**X**	15
	MS (m/z): 419.2 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.23 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 5.02-5.14 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 1H), 2.57-2.69 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.98-2.30 (m, 4H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.13-1.26 (m, 3H)		

[1497]

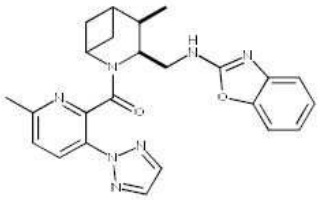
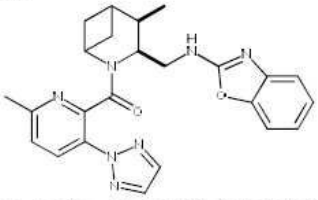
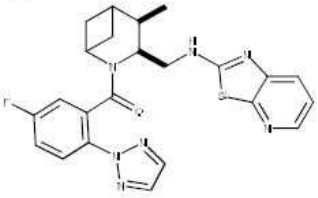
			
시스-5-메틸-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
217 	**P170**	**T**	35
	MS (m/z): 473.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.24 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 5.06 (td, 1H), 3.74-4.12 (m, 3H), 2.79 (dt, 1H), 2.53-2.63 (m, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 1.99-2.19 (m, 3H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.15-1.27 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
218 	**P170**	**A1**	32
	MS (m/z): 462.3 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.14-8.31 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 1H), 6.85-7.03 (m, 2H), 4.86-5.19 (m, 1H), 3.67-4.14 (m, 3H), 2.74-2.95 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 3H), 1.97-2.47 (m, 4H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.24 (d, 3H)		
시스-6-플루오로-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤즈옥사졸-2-아민의 라세미 혼합물			

라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 90/10 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	500 μl	
	주사	10.8 mg (각각의 주사)	
219  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 9.2 min	100% *ee*
	MS (m/z): 462.3 $[MH]^+$		
	6-플루오로-N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민		
220  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 12.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 462.3 $[MH]^+$		
	6-플루오로-N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
221 	**P171**	**T**	69
	MS (m/z): 476.3 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.32-8.37 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.49-7.96 (m, 3H), 6.82-7.27 (m, 3H), 5.00-5.12 (m, 1H), 3.57-4.21 (m, 3H), 2.57-2.83 (m, 1H), 1.80-2.37 (m, 4H), 1.15-1.26 (m, 3H), 0.72-1.54 (m, 1H),		
시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ	
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 40/60 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	

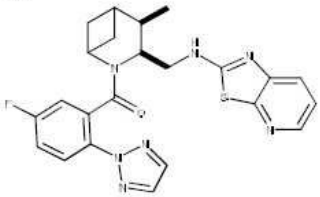
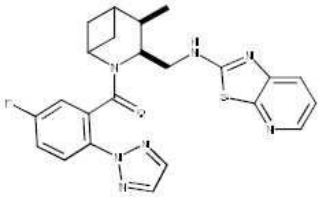
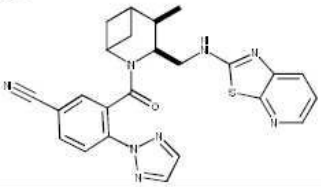
[1498]

	루프 700 µl 주사 25 mg (각각의 주사)		
222  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 4.7min	100% *ee*
	MS (m/z): 476.3[MH]$^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민		
223  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 8.3 min	100% *ee*
	MS (m/z): 476.3[MH]$^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
224 	**P171**	**B1**	48
	MS (m/z): 476.4 [MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.04-8.26 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.51-7.76 (m, 2H), 7.41-7.88 (m, 2H), 7.17-7.38 (m, 2H), 6.77-7.10 (m, 2H), 5.11 (td, 1H), 3.62-4.32 (m, 3H), 2.60-2.85 (m, 1H), 1.90-2.38 (m, 4H), 1.22-1.32 (m, 3H), 0.76-1.54 (m, 1H)		
시스-6-플루오로-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)퀴녹살린-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
224 	**P170**	**T**	82
	MS (m/z): 444.5[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.13-8.30 (m, 1H), 7.67-7.89 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 2H), 6.99-7.27 (m, 4H), 4.87-5.19 (m, 1H), 3.69-4.17 (m, 3H), 2.76-2.95 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 3H), 1.97-2.46 (m, 4H), 1.73 (t, 1H), 1.14-1.27 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-1,3-벤즈옥사졸-2-아민의 라세미 혼합물			

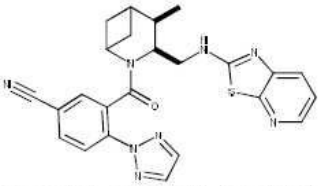
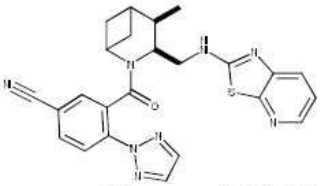
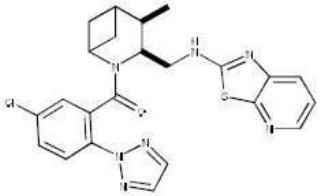
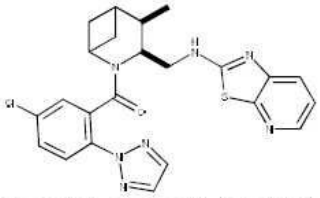
[1499]

라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼 개질제 유량 (ml/min) 압력 (bar) 온도 (°C) UV 검출 루프 주사	Whelk O1 (R,R) (25 x 2.0 cm), 10μ 메탄올 25 % 45 120 38 220 nm 500 μl 13.8 mg (각각의 주사)	
226  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 9.7 min	100% *ee*
	MS (m/z): 444.5 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,3S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민		
227  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 12min	92.8% *ee*
	MS (m/z): 444.5 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-1,3-벤즈옥사졸-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
228 	**P171**	**T**	68
	MS (m/z): 464.3$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.18-8.23 (m, 1H), 7.95-8.05 (m, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.61-7.84 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 6.96-7.10 (m, 1H), 5.04-5.14 (m, 1H), 3.75-4.30 (m, 3H), 2.58-2.85 (m, 1H), 1.84-2.37 (m, 4H), 0.71-1.56 (m, 1H), 1.19-1.29 (m, 3H)		
시스-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼 이동상 유량 (ml/min) DAD 검출	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 70/30 % v/v 17 ml/min 220 nm	

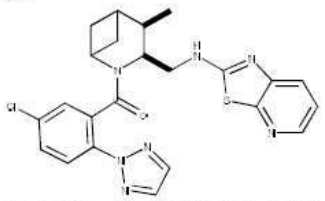
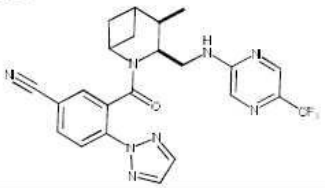
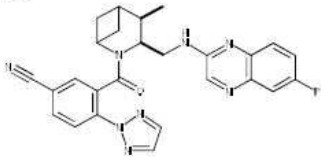
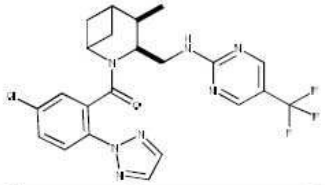
[1500]

	루프	12500 µl	
	주사	45 mg (각각의 주사)	
229  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 8.2 min	100% *ee*
	MS (m/z): 464.3 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민		
230  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 18 min	100% *ee*
	MS (m/z): 464.3 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민		
실시예	개시 물질	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
231 	**P175**	**T**	47
	MS (m/z): 471.4$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.18-8.31 (m, 2H), 7.73-7.87 (m, 2H), 7.71-7.92 (m, 2H), 7.47-7.64 (m, 1H), 7.01-7.40 (br. s., 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 5.08-5.16 (m, 1H), 3.85-4.34 (m, 3H), 2.66-2.91 (m, 1H), 1.92-2.41 (m, 4H), 1.08-1.57 (m, 1H), 1.21-1.31 (m, 3H)		
시스-3-{4-메틸-3-[({[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일}아미노)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐}-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 µ	
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 70/30 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	1000 µl	
	주사	25 mg (각각의 주사)	
232	**거울상이성질체 1**	Rt: 11.4 min	100% *ee*
	MS (m/z): 471.4 $[MH]^+$		
	3-[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-3-[({[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일}아미노)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴		

[1501]

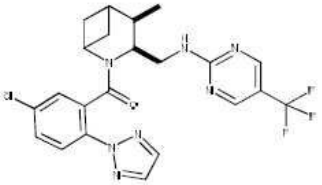
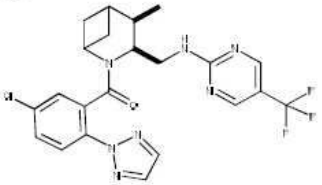
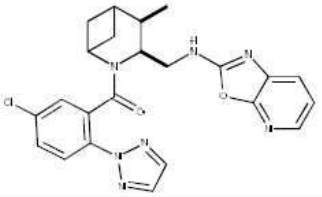
 *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*			
233  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 17.7 min	100% *ee*
	MS (m/z): 471.4 $[MH]^+$		
	3-[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-3-[({[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일}아미노)메틸]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
234 	**P173**	**T**	84
	MS (m/z): 480.3$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.18-8.22 (m, 1H), 7.96-8.04 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.64-7.86 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 2H), 7.18-7.45 (br. s., 1H), 5.10 (m, 1H), 3.79-4.32 (m, 3H), 2.61-2.84 (m, 1H), 1.98-2.37 (m, 3H), 1.87-1.95 (m, 1H), 0.8-1.56 (m, 1H), 1.19-1.30 (m, 3H).		
시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 70/30 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	1250 μl	
	주사	25 mg (각각의 주사)	
235  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 9.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 480.3 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민		

[1502]

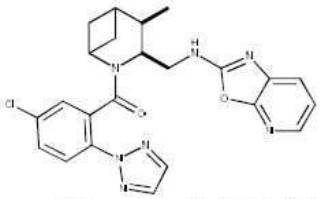
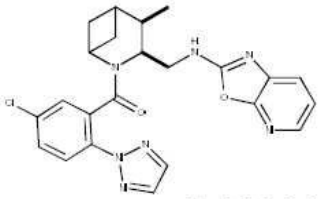
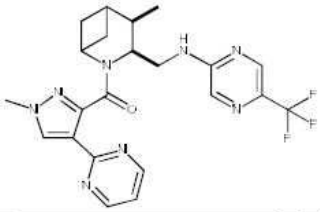
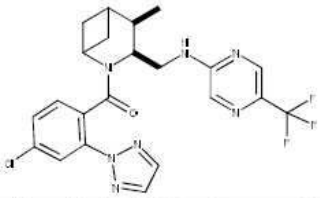
236  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 17 min	100% *ee*
	MS (m/z): 480.3 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
237 	**P175**	**T**	40
	MS (m/z): 483.4 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.24-8.38 (m, 2H), 7.49-7.97 (m, 5H), 7.03-7.22 (br.s., 1H), 5.03-5.12 (m, 1H), 3.67-4.25 (m, 3H), 2.67-2.88 (m, 1H), 1.87-2.40 (m, 4H), 0.98-1.57 (m, 1H), 1.19-1.29 (m, 3H)		
시스-3-[4-메틸-3-({[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]아미노}메틸)-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐]-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
238 	**P175**	**B1**	20
	MS (m/z): 483.4$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.17-8.29 (m, 1H), 8.03-8.22 (m, 1H), 7.75-7.86 (m, 1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.52-7.91 (m, 2 H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 1 H), 6.53-7.08 (m, 1 H), 5.06-5.16 (m, 1H), 4.05-4.35 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.73-3.99 (m, 1H), 2.67-2.88 (m, 1H), 1.91-2.41 (m, 4H), 1.27-1.33 (m, 3H), 0.96-1.57 (m, 1H)		
시스-3-(3-{[(6-플루오로퀴녹살린-2-일)아미노]메틸}-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-카보닐)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
239 	**P173**	**T**	65
	MS (m/z): 492.0$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.40-8.62 (m, 2H), 7.92-8.09 (m, 1H), 7.73-7.85 (m, 2H), 7.43-7.55 (m, 1H), 7.07-7.34 (m, 1H), 6.76-7.16 (br.s., 1H), 4.94-5.13 (m, 1H), 3.68-4.35 (m, 3H), 2.56-2.82 (m, 1H), 1.79-2.38 (m, 4H), 0.82-1.55 (m, 1H), 1.16-1.25 (m, 3H)		
시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			

분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 30/70 % v/v
	유량 (ml/min)	17 ml/min
	DAD 검출	220 nm

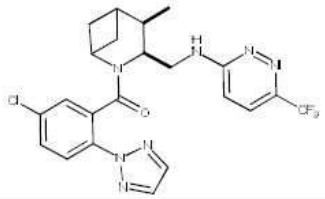
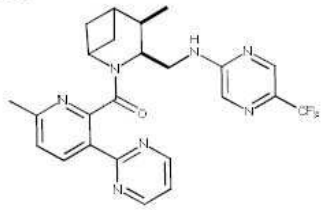
[1503]

	루프	1900 µl	
	주사	20.3 mg (각각의 주사)	
240  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 5.9 min	100% *ee*
	MS (m/z): 492.0 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		
241  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 8.2 min	100% *ee*
	MS (m/z): 492.0 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
242 	**P173+P142**	**T**	86
	MS (m/z): 464.0$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.94-8.07 (m, 2H), 7.73-7.85 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 5.03-5.15 (m, 1H), 3.80-4.26 (m, 3H), 2.59-2.88 (m, 1H), 1.85-2.38 (m, 4H), 0.67-1.58 (m, 1H), 1.16-1.29 (m, 3H)		
시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 µ	
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 60/40 % v/v	
	유량 (ml/min)	17 ml/min	
	DAD 검출	220 nm	
	루프	2000 µl	
	주사	34.4 mg (각각의 주사)	
243	**거울상이성질체 1**	Rt: 9.0min	100% *ee*
	MS (m/z): 464.0 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-아민		

[1504]

 *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*			
244  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 14.3min	100% *ee*
	MS (m/z): 464.0 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-[1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
245 	**P177**	**B1**	44
	MS (m/z): 473.1$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.47-8.71 (m, 2H), 8.21-8.36 (m, 1H), 7.93-8.17 (m, 1H), 7.75-7.90 (m, 1H), 6.75-7.61 (br. s., 1H), 6.99-7.15 (m, 1H), 5.04-5.30 (m, 1H), 4.12-4.48 (m, 2H), 3.86-4.02 (m, 3H), 3.70-3.85 (m, 1H), 2.69-2.85 (m, 1H), 1.90-2.54 (m, 4H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.06-1.30 (m, 3H)		
시스-N-({4-메틸-2-[1-메틸-4-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-3-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
246 	**P181+P182**	**Q**	65
	MS (m/z): 492.0$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.28-8.40 (m, 1H), 8.04-8.13 (m, 1H), 7.74-7.94 (m, 1H,) 7.53-7.86 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 1H), 7.10-7.31 (m, 1H), 6.98-7.31 (m, 1H), 5.01-5.15 (m, 1H), 3.44-4.21 (m, 3H), 2.60-2.84 (m, 1H), 1.82-2.36 (m, 4H), 1.16-1.25 (m, 3H), 0.74-1.52 (m, 1H)		
시스-N-({2-[4-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
247	**P173**	**T**	65
	MS (m/z): 492.1$[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.93-8.02 (m, 1H), 7.53-7.85 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 1 H), 7.03-7.33 (m, 1H), 6.72-6.98 (m, 1H), 6.63-6.85 (m, 1H), 4.99-5.14 (m, 1H), 3.69-4.43 (m, 3H), 2.59-2.84 (m, 1H), 1.78-2.36 (m,		

[1505]

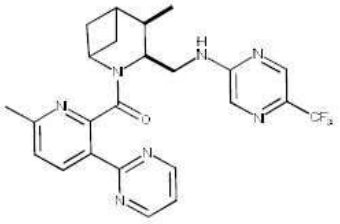
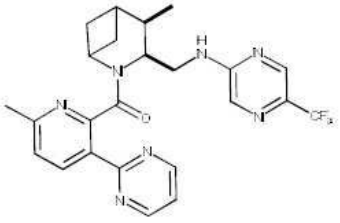
	4H) 1.16-1.29 (m, 3H) 0.78-1.52 (m, 1H)		
시스-N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
248	**P184**	**T**	20
	**MS (m/z):** 484.1[MH]$^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.50-8.84 (m, 2H), 8.39-8.60 (m, 1H), 8.20-8.36 (m, 1H), 7.71-7.88 (m, 1 H), 7.66-7.87 (m, 1 H), 7.21-7.36 (m, 1H), 7.05-7.31 (m, 1H), 4.85-5.20 (m, 1H), 3.53-4.19 (m, 3H), 2.71-2.98 (m, 1H), 2.55-2.68 (m, 3H), 1.87-2.49 (m, 4H), 1.18-1.81 (m, 1 H), 1.13-1.28 (m, 3 H)		
시스-N-({4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			

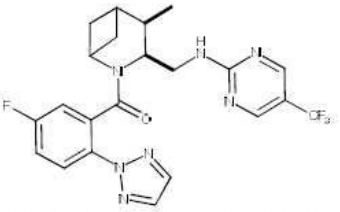
[1506]

[1507] **일반적인 절차 C1:**

[1508] 1,4-디옥산 (~10 vol) 중 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (예를 들어 **p171** 및 **p173**, 1 eq)의 용액에 적절한 아릴 할라이드 (예를 들어 **p187**, 1.1 eq), $Pd_2(dba)_3$ (0.1 eq), 디사이클로헥실-[2-[2,4,6-트리(프로판-2-일)페닐]페닐]포스핀 (0.2 eq), 및 나트륨 tert-부톡시드 (1.1 eq)을 첨가했다. 혼합물을 110 ℃에서 O/N 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc로 희석하고 물로 세정했다. 유기층을 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상 FC 및/또는 NH 칼럼 (용출 혼합물 Cy/AcOEt) 및/또는 C18 칼럼 (물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산의 용출액)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

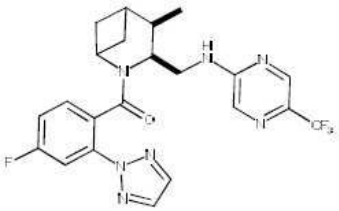
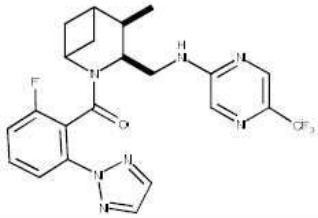
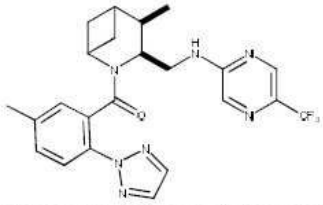
실시예 248 의 라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다		
분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AS-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
	개질제	(Mehanol + 0.1% 이소프로필아민) 20%
	유량 (ml/min)	45 ml/min
	압력 (bar)	120
	온도 (ºC)	38
	UV 검출	220 nm
	루프	700μl
	주사	9 mg (각각의 주사)

249  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 6.2min	100% *ee*
	MS (m/z): 484.1 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민		
250  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 10.4min	100% *ee*
	MS (m/z): 484.1 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민		

실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
251 	**P171**	**T**	76
	MS (m/z): 476.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.45-8.59 (m, 2H), 7.94-8.05 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 1H), 6.81-7.12 (m, 2H), 4.93-5.12 (m, 1H), 3.64-4.34 (m, 3H), 2.56-2.81 (m, 1H), 1.74-2.33 (m, 4H), 1.13-1.23 (m, 3H), 0.70-1.53 (m, 1H)		

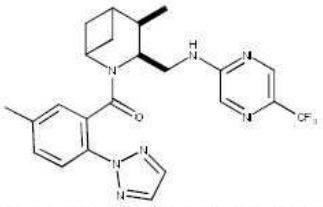
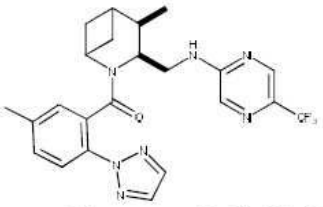
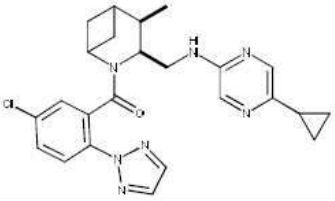
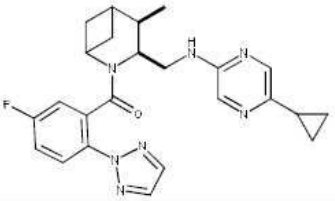
시스 N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물

[1509]

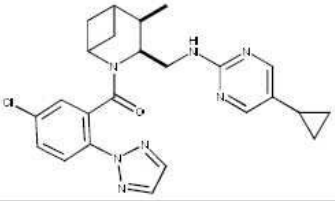
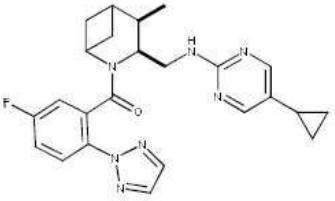
실시예	개시 물질	Gen. 절차	수율 (%)
252 	**P181+P185**	**Q**	60
	MS (m/z): 476.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.30-8.38 (m, 1H), 7.75-7.95 (m, 2H), 7.51-7.85 (m, 2H), 7.07-7.38 (m, 3H), 5.04-5.17 (m, 1H), 3.63-4.21 (m, 3H), 2.62-2.85 (m, 1H), 1.84-2.36 (m, 4H), 1.16-1.27 (m, 3H), 0.75-1.50 (m, 1H)		
시스 N-({2-[4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
253 	**P181+P186**	**Q**	72
	MS (m/z): 476.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 6.69 - 8.43 (m, 8 H), 3.37 - 5.35 (m, 4 H), 2.56 - 2.94 (m, 1 H), 1.27 - 2.52 (m, 5 H), 0.97 - 1.26 (m, 3 H)		
시스 N-({2-[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
254 	**P181+P62**	**Q**	83
	MS (m/z): 472.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.29-8.36 (m, 1H), 7.79-7.96 (m, 2H), 7.46-7.78 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 6.85-7.18 (m, 1H), 5.04-5.12 (m, 1H), 3.54-4.19 (m, 3H), 2.56-2.83 (m, 1H), 2.34-2.46 (m, 3H), 1.77-2.32 (m, 4H),.15-1.24 (m, 3H), 0.64-1.48 (m, 1H)		
시스 N-({4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			
라세미 혼합물은 분취 키랄 HPLC 에 의해 단일 거울상이성질체로 분리되었다			

분취 키랄 크로마토그래피 프로토콜:	칼럼	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
	이동상	n-헥산/(에탄올 + 메탄올 1/1) 55/45 % v/v
	유량 (ml/min)	17 ml/min
	DAD 검출	220 nm
	루프	2000 μl
	주사	31 mg (각각의 주사)

[1510]

255  *3S,4R 또는 3R,4S 거울상이성질체*	**거울상이성질체 1**	Rt: 5.9min	100% *ee*
	MS (m/z): 472.1 $[MH]^+$		
	N-{[(3S,4R) 또는 (3R,4S)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민		
256  *3R,4S 또는 3S,4R 거울상이성질체*	**거울상이성질체 2**	Rt: 11.7min	100% *ee*
	MS (m/z): 472.1 $[MH]^+$		
	N-{[(3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-메틸-2-[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]메틸}-5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민		
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
257 	**P173+P187**	**C1**	11
	MS (m/z): 464.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.89-8.00 (m, 2H), 7.71-7.85 (m, 1H), 7.54-7.83 (m, 2H), 7.42-7.53 (m, 1H), 7.01-7.34 (m, 1H), 5.85-6.22 (m, 1H), 4.94-5.11 (m, 1H), 3.51-4.15 (m, 3H), 2.58-2.80 (m, 1H), 1.83-2.33 (m, 5H), 1.15-1.25 (m, 3H), 0.87-0.95 (m, 4H), 0.80-1.54 (m, 1H)		
시스 N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-사이클로프로필피라진-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
258 	**P171+P187**	**C1**	19
	MS (m/z): 448.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 7.53-8.00 (m, 5H), 7.42-7.53 (m, 1H), 7.01-7.34 (m, 1H), 5.85-6.19 (m, 1H), 4.95-5.08 (m, 1H), 3.51-4.14 (m, 3H), 2.56-2.81 (m, 1H), 1.83-2.33 (m, 5H), 1.17-1.25 (m, 3H), 0.87-0.96 (m, 4H), 0.8-1.53 (m, 1H).		
시스 5-사이클로프로필-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피라진-2-아민의 라세미 혼합물			

[1511]

실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
259 	**P173+P188**	**T**	38
	MS (m/z): 464.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.13 (s, 2H), 7.89-8.03 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.05-7.34 (m, 1H), 5.88-6.33 (m, 1H), 4.88-5.09 (m, 1H), 3.63-4.25 (m, 3H), 2.57-2.79 (m, 1H), 1.69-2.31 (m, 5H), 1.17-1.24 (m, 3H), 0.89-0.96 (m, 2H), 0.81-1.52 (m, 1H), 0.58-0.66 (m, 2H)		
시스 N-({2-[5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)-5-사이클로프로필피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물			
실시예	**개시 물질**	**Gen. 절차**	**수율 (%)**
260 	**P171+P188**	**T**	35
	MS (m/z): 448.1 $[MH]^+$		
	NMR (^{1}H, $CDCl_3$-*d*) δ: 8.08-8.18 (m, 2H), 7.89-8.03 (m, 1H), 7.70-7.84 (m, 2H), 7.13-7.26 (m, 1H), 6.68-7.09(m, 1H), 5.91-6.32 (m, 1H), 4.88-5.06 (m, 1H), 3.59-4.25 (m, 3H), 2.54-2.78 (m, 1H), 1.68-2.28 (m, 5H), 1.14-1.24 (m, 3H), 0.87-0.96 (m, 2H), 0.76-1.50 (m, 1H), 0.58-0.64 (m, 2H)		
시스 5-사이클로프로필-N-({2-[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일]-4-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}메틸)피리미딘-2-아민의 라세미 혼합물			

[1512]

[1513] 실시예 261:

[1514] 실시예의 화합물은 상기에 기재된 섬광 근접 검정 및 세포내 칼슘 측정 방법을 사용하여 그것의 오렉신 1형 및 2형 수용체 결합 활성에 대해 분석되었다. 결과는 표 1에 나타나 있다.

[1515] 표 1: 대표적인 예에 대한 OX_1 및 OX_2 결합 및 기능성 길항제 값.

실시예	OX1 pKi (SPA 결합)	OX2 pKi (SPA 결합)	OX1 fpKi (FLIPR)	OX2 fpKi (FLIPR)
1	8.14	6.97	8.20	6.53
3			8.63	7.09
4			8.24	6.79
6			8.29	7.03
7			8.15	6.85
9			8.4	7.1
10			7.83	6.46
12			7.56	5.98
13			8.11	6.77
15			8.39	7.28
16			7.54	6.27
17			7.82	6.45
19			7.04	6.01
20			7.64	6.41
22			7.46	6.76
24			7.33	6.12
25			7.52	6.68
26			7.74	6.74
29			7.33	6.21
31			7.01	6.11
32			7.14	6.29
33			7.62	6.96
35			7.13	6.2
36			7.17	6.7
38	7.61	6.9		
39	7.64	6.19		
40	7.33	6.19		
41			7.65	6.65
42			7.74	6.97
44	7.15	6.38		
45	7.22	7.12		
46	7.62	6.51		
47	7.61	6.91		
48	7.45	6.53		
49	7.88	6.81		
50	7.66	6.52		
51	7.22	ND		
52	7.71	6.79		
53	7.58	7.13		
54	7.77	7.03		
55	7.38	6.49		
56	7.98	7.12		
57	7.35	6.86		
58	7.4	6.76		
59	8.1	7.46		
60	8.27	7.39		
61	9.12	8.03		
63	8.06	6.37		

[1516]

[1517]

실시예	OX1 pKi (SPA 결합)	OX2 pKi (SPA 결합)	OX1 fpKi (FLIPR)	OX2 fpKi (FLIPR)
64			8.5	6.55
67			8.86	6.25
68			9.13	6.86
69			7.89	6.53
70			7.87	5.61
71			8.47	7.05
74			7.54	6.23
75			7.98	6.98
77			7.66	<6
78			7.45	6.63
81			8.01	7.23
82			8	5.65
83			8.46	7.33
84			7.12	5.73
85			8.2	5.98
86	7.05	5.89		
88	7.92	6.56		
89	8.86	6		
91	8.46	7.45		
93	8.71	6.39		
94	8.04	6.35		
95	8.09	6.6		
96	8.18	6.88		
97	7.74	6.51		
98	7.86	6.75		
99	7.37	6.18		
100	7.03	5.96		
101	8.02	6.15		
102	7.23	5.71		
103	8	5.6		
105	8.2	5.88		
106	8.16	6.12		
108	8.49	6.39		
109	7.51	5.89		
110	7	6.06		
111	7.53	5.99		
112	7.83	5.92		

[1518] ND: 결정되지 않음

[1519] **실시예 262:**

[1520] 실시예의 화합물은 상기에 기재된 섬광 근접 검정을 사용하여 그것의 오렉신 1형 및 2형 수용체 결합에 대해 분석되었다. 결과는 표 2에 나타나 있다.

[1521] 표 2: 대표적인 예에 대한 OX_1 및 OX_2 결합 값.

실시예	OX1 pKi (SPA 결합)	OX2 pKi (SPA 결합)
113	8.21	5.72
115	8.5	5.93
116	7.32	5.26
117	7.13	5.47
118	7.39	5.75
119	7.08	5.77
120	8	5.98
121	7.36	5.54
122	7.22	5.4
123	8.02	6.12
124	8.43	6.3
126	7.39	5.7
127	7.91	6.1
128	6.85	5.61
129	6.81	5.14
130	6.9	6.08
131	7.02	6.1
132	7.97	6.72
133	7.25	6.79
134	7.85	7.03
135	7.78	6.39
136	7.26	5.92
137	7.97	6.34
138	8.08	7.05
139	7.85	6.18
140	7.49	6.22
141	6.91	6.45
142	7	6.33
143	7.14	5.93
144	7.96	6.83
145	7.03	5.62
146	6.88	5.53
147	7.57	6.66
148	6.85	5.62
149	6.82	5.72
150	7.5	6.14
151	7.59	5.42
152	8.68	6.1
154	9.06	6.23
155	7.71	5.49
156	7.53	5.35
157	7.84	5.63
158	8.4	5.74
159	6.84	4.59
160	8.68	5.98
161	7.32	5.2
162	8.83	5.59
164	8.93	5.68
165	7.63	4.83

[1522]

[1523]

실시예	OX1 pKi (SPA 결합)	OX2 pKi (SPA 결합)
166	6.99	4.29
167	8.12	5.13
168	8.46	5.88
170	8.86	5.99
171	8.9	6.32
173	9.36	6.53
174	8.82	7.06
175	8.41	6.02
177	8.95	6.46
178	8.52	5.63
180	8.78	5.58
181	8.09	5.09
183	8.31	5.26
184	8.08	5.07
186	8.42	5.36
187	8.19	5.63
189	8.51	5.92
190	7.8	4.98
192	8.13	5.19
193	7.57	4.64
194	7.51	4.66
196	7.65	5.74
197	6.99	5.76
198	8.07	6.27
200	8.24	6.37
201	7.97	6.55
202	6.71	6.02
203	8.17	5.05
205	8.59	5.34
206	7.79	5.06
207	8.46	6.44
209	8.74	6.8
210	8.69	5.84
211	8.91	6.25
213	7.91	4.39
215	8.15	4.79
216	6.94	4.62
217	6.85	5.29
218	8.33	5.47
219	8.71	5.79
221	7.73	4.94
223	8.13	4.98
224	8.04	6.19
225	8.32	5.22
226	8.46	5.39
227	7.11	4.9
228	7.94	5.04
230	8.46	5.32
231	8.2	5.21
233	8.41	5.11
234	8.45	5.46

[1524]

실시예	OX1 pKi (SPA 결합)	OX2 pKi (SPA 결합)
236	8.99	5.7
237	7.33	4.82
238	7.98	6.32
239	8.04	5.51
241	8.27	5.59
242	8.1	5.14
244	8.25	5.18
245	7.55	4.49
246	7.57	5.61
247	6.74	4.88
248	7.76	4.58
249	5.12	<4.5
250	7.9	4.85
251	7.65	4.69
252	7.19	4.95
253	7.88	5
254	8.37	5.12
256	8.75	5.18
257	7.58	5.41
258	7.07	5.35
259	7.66	5.32
260	7.45	4.89

[1525] **실시예 263 -미결합된 분획**

[1526] <u>미결합된 뇌 분획의 측정 (평형 투석)</u>

[1527] 미결합된 뇌 분획은 Kalvass and Maurer, 2002에서 기재된 바와 같이 96-웰 형식으로 평형 투석을 사용하여 결정되었다. 뇌 균질물은 2 ml/g CSF 대리물 (7.30 g/l NaCl, 186.4 mg/l KCl, 239.9 mg/l $MgCl_2$, 185.2 mg/l $CaCl_2$, 및 536.0 mg/l $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$, pH 7.4)를 사용하여 제조되었다. Spectrum Laboratories Inc. (Rancho Dominguez, CA)로부터 수득된 투석 막 (12-14-kDA 컷오프)는 물 (HPLC 등급)에서 60분 동안, 이어서 20% 에탄올에서 20 분, 그리고 CSF 대리물에서 15 분 동안 컨디셔닝되었다.

[1528] 검정 화합물 농도는 5 μM이었다. 희석된 뇌 균질물은 관심의 화합물로 스파이킹되었고, 150-μl 분취액은 96-웰 평형 투석 장치에 장입되었고 동등 용적의 CSF 대리물에 대해 투석되었다. 평형은, 125 rpm으로 회전식 진탕기를 사용하여, 5시간 동안 37 ℃에 온도-제어된 인큐베이터에서 96-웰 평형 투석 장치를 인큐베이팅함으로써 달성되었다. 인큐베이션 기간의 끝에, 50-μl 분취액의 뇌 균질물 및 완충액은 96-웰 플레이트로 이전되었고, 각각의 튜브에서 조성물은 대조군 유체와 균형을 이뤄 뇌 및 완충액 용적을 동등하게 하였다. 샘플 추출은 내부 표준 (롤리프람)을 함유하는 400 μl의 아세토니트릴의 첨가에 의해 수행되었다. 샘플은 그 다음 와동-혼합 및 원심분리되었고, 100 μl의 상청액은 96-웰 플레이트로 이전되었고, 200 μl의 16% 아세토니트릴/물로 희석되었고, 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분광분석법 (LC-MS/MS)로 분석되었다.

[1529] 뇌 미결합된 분획 (FU 뇌)는, 미결합된 분획에서 조직 희석의 효과를 설명하는, 방정식 (1)을 사용하여 완충액 대 뇌 균질물 샘플에서 결정된 피분석물의 비/내부 표준 피크 면적 비로부터 계산되었다 (Kalvass 및 Maurer, 2002):

[1530]
$$f_{u\text{-미희석}} = \frac{1/D}{(1/f_{u\text{-희석}} - 1) + 1/D} \qquad (1)$$

[1531] (식중 D는 뇌 균질물에서 희석 인자이고 푸-희석된(fu-diluted)은 희석된 뇌 조직의 측정된 유리 분획이다).

[1532] <u>결과</u>

[1533] 뇌 분획 미결합된 데이터는 표 3에서 보고된다:

[1534] 표 3:

실시예 화합물	FU 뇌 (%, 랫트)
230	4.38
233	6.6
186	14.7
213	8.76
183	2.56
167	5.93
215	7.61
223	2.20
165	4.77
205	0.89
115	1.51
105	1.16
93	2.58

[1535]

[1536] 이들 결과는, 본 발명의 화합물이 뇌에서 적절한 유리 분획을 나타냄을 입증한다.