



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0035984
(43) 공개일자 2020년04월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/14 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) C07D 211/36 (2006.01)
C07D 211/56 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 207/14 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7005501
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월02일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년02월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2018/029696
- (87) 국제공개번호 WO 2019/027058
국제공개일자 2019년02월07일
- (30) 우선권주장
JP-P-2017-150685 2017년08월03일 일본(JP)
JP-P-2017-248495 2017년12월25일 일본(JP)

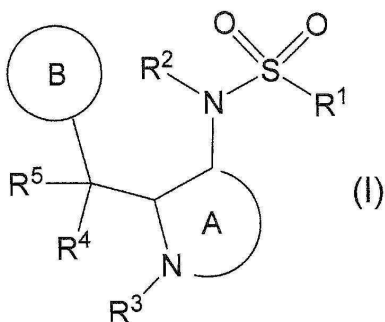
- (71) 출원인
다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1
- (72) 발명자
가지타 유이치
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2초
메 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이
미카미 사토시
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2초
메 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리어나

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 헤테로시클릭 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 오렉신 2 형 수용체 작동 활성을 갖는 헤테로시클릭 화합물을 제공한다.
하기 화학식 (I) 로 표시되는 화합물:



(식 중, 각 기호는 명세서에서 기술하는 바와 같다),
또는 이의 염은 기면증의 예방 치료제로서 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4025 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
C07D 205/04 (2013.01)
C07D 211/36 (2013.01)
C07D 211/56 (2013.01)
C07D 401/06 (2013.01)
C07D 401/10 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/06 (2013.01)

(72) 발명자

미야노하나 유헤이

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

고이케 다츠키

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

다이니 마사키

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

오야부 노리오

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

오기노 마사키

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26반치노 1 가부시키키가이샤 스코히아 파마 나이

다케우치 고헤이

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

이토 요시테루

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

도쿠나가 노리히토

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

스기모토 다카히로

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

미야자키 도루

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

오다 츠넌오

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

호아시 야스타카

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

핫토리 야스시

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

이마무라 게이스케

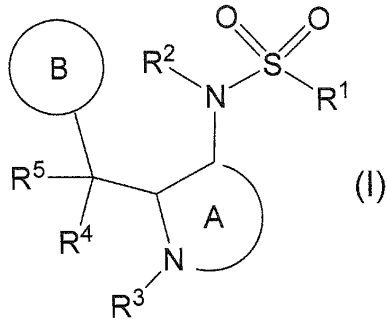
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 염:



[식 중,

R^1 은 치환기이고;

R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 치환기이고;

고리 A 는 임의로 추가로 치환되는 4- 내지 7-원 질소-함유 모노시클릭 포화 헤테로사이클이고;

고리 B 는 임의로 추가로 치환되는 고리이다],

단, N-(2-벤질피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드는 제외됨.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 고리 B 가

- (a) 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기,
 - (b) 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴옥시기,
 - (c) 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기,
 - (d) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기,
 - (e) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알케닐기,
 - (f) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시기,
 - (g) 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기, 또는
 - (h) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기
- 로 추가로 치환되며,
- 추가치환기(들)를 임의로 가지는
- 고리인 화합물 또는 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R^1 이

- (1) (a) 할로젠 원자,
- (b) 시아노기,
- (c) 히드록시기, 및
- (d) C₁₋₆ 알콕시기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기,

- (2) C₂₋₆ 알케닐기,
 - (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬기,
 - (4) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기, 또는
 - (5) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기
- 이고;

R² 가 수소 원자이고;

R³ 이

- (1) 수소 원자,
- (2) (a) 할로젠 원자,
- (b) C₁₋₆ 알콕시기,
- (c) (i) 할로젠 원자, 및
- (ii) C₁₋₆ 알킬기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬기, 및

- (d) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기,

- (3) (a) 할로젠 원자,
- (b) C₃₋₁₀ 시클로알킬기,
- (c) 히드록시기, 및
- (d) C₁₋₆ 알콕시기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기,

- (4) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기,
- (5) N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알콕시-카르바모일기,
- (6) (a) 할로젠 원자,
- (b) (i) 할로젠 원자, 및
- (ii) 히드록시기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기,

- (c) 히드록시기,

(d) C_{1-6} 알콕시기, 및

(e) 시아노기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-10} 시클로알킬은 가교된 고리 기일 수 있다),

(7) (a) 할로젠 원자, 및

(b) C_{1-6} 알킬기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시-카르보닐기,

(8) (a) 할로젠 원자, 및

(b) C_{1-6} 알킬기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리일 수 있다),

(9) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기,

(10) C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기,

(11) C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기,

(12) (i) 할로젠 원자, 및

(ii) C_{1-6} 알킬기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기,

(13) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 또는

(14) 트리- C_{1-6} 알킬히드라지노-카르보닐기

이고;

R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자이고;

고리 A 가

(1) 피롤리딘 고리,

(2) 피페리딘 고리, 또는

(3) 아제티딘 고리

이고;

고리 B 가

(1) (a) 할로젠 원자,

(b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기,

(c) C_{2-6} 알케닐기,

(d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기,

(e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기,

(f) (i) 할로젠 원자,

(ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기, 및

(iii) C_{1-6} 알콕시기

에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기,

(g) C_{6-14} 아릴옥시기,

(h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기,

(i) C_{3-10} 시클로알킬기,

(j) C_{3-10} 시클로알케닐기,

(k) C_{3-10} 시클로알콕시기,

(l) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기, 및

(m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리,

(2) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기,

(b) C_{1-6} 알킬기, 및

(c) C_{2-6} 알케닐기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클, 또는

(3) (a) C_{6-14} 아릴기, 및

(b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클
인 화합물 또는 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R^1 이

(1) (a) 할로겐 원자, 및

(b) C_{1-6} 알콕시기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기,

(2) 1 내지 3 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기, 또는

(3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기

이고;

R^2 가 수소 원자이고;

R^3 이

(1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기,

- (2) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기,
- (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기,
- (4) $N-C_{1-6}$ 알킬- $N-C_{1-6}$ 알콕시-카르바모일기,
- (5) (a) 할로젠 원자,
- (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기,
- (c) 히드록시기,
- (d) C_{1-6} 알콕시기, 및
- (e) 시아노기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기일 수 있다),

- (6) 옥세타닐카르보닐기,
- (7) (a) 할로젠 원자, 및
- (b) C_{1-6} 알킬기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는

- (8) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기

이고;

R^4 및 R^5 가 모두 수소 원자이고;

고리 A 가

- (1) 피롤리딘 고리, 또는
- (2) 피페리딘 고리

이고;

고리 B 가

- (1) (i) 할로젠 원자, 및
- (ii) C_{1-6} 알킬기

에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되고,

1 개의 할로젠 원자로 임의로 추가로 치환되는

벤젠 고리,

- (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리, 또는
- (4) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리

인 화합물 또는 염.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R^1 이

- (1) C_{1-6} 알킬기,
- (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기, 또는
- (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기

이고;

R^2 가 수소 원자이고;

R^3 이

- (1) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기,
- (2) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기,
- (3) $N-C_{1-6}$ 알킬- $N-C_{1-6}$ 알콕시-카르바모일기, 또는
- (4) 아제티딘닐카르보닐기

이고;

R^4 및 R^5 가 모두 수소 원자이고;

고리 A 가 피롤리딘 고리이고;

고리 B 가

- 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되고,
- 1 개의 할로젠 원자로 임의로 추가로 치환되는

벤젠 고리인 화합물 또는 염.

청구항 6

$N-((2S,3S)-2-((2,3'-\text{디플루오로비페닐-3-일})\text{메틸})-1-(2-\text{히드록시-2-메틸프로파노일})\text{피롤리딘-3-일})\text{에탄술폰아미드}$ 또는 이의 염.

청구항 7

$N-((2S,3S)-1-(2-\text{히드록시-2-메틸프로파노일})-2-((2,3',5'-\text{트리플루오로비페닐-3-일})\text{메틸})\text{피롤리딘-3-일})\text{메탄술폰아미드}$ 또는 이의 염.

청구항 8

$N-((2S,3S)-1-(2-\text{히드록시-2-메틸프로파노일})-2-((2,3',5'-\text{트리플루오로비페닐-3-일})\text{메틸})\text{피롤리딘-3-일})\text{에탄술폰아미드}$ 또는 이의 염.

청구항 9

- (1) $N-((2S,3S)-1-(\text{아제티딘-1-일카르보닐})-2-((2,3'-\text{디플루오로비페닐-3-일})\text{메틸})\text{피롤리딘-3-일})\text{메탄술폰아미드}$,
- (2) $N-((2S,3S)-1-(\text{아제티딘-1-일카르보닐})-2-((3',5'-\text{디플루오로비페닐-3-일})\text{메틸})\text{피롤리딘-3-일})\text{에탄술폰아미드}$,
- (3) $N-((2S,3S)-1-(\text{아제티딘-1-일카르보닐})-2-(\text{비페닐-3-일메틸})\text{피롤리딘-3-일})\text{에탄술폰아미드}$,
- (4) $N-((2S,3S)-1-(\text{아제티딘-1-일카르보닐})-2-((2,3'-\text{디플루오로비페닐-3-일})\text{메틸})\text{피롤리딘-3-일})\text{에탄술폰아미드}$

드,

(5) (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,

(6) (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((디메틸술폰파모일)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,

(7) (2S,3S)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복스아미드,

(8) (2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,

(9)

N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드,

(10) N-{(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일}에탄술폰아미드,

(11) (2S,3S)-3-[(에탄술폰닐)아미노]-2-[(3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,

(12) (2S,3S)-3-[(디메틸술폰파모일)아미노]-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,

(13) (2S,3S)-3-[(디메틸술폰파모일)아미노]-N,N-디메틸-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-1-카르복스아미드, 및

(14) (2S,3S)-2-[(3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-3-[(에탄술폰닐)아미노]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드

에서 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 10

제 1 항에 따른 화합물 또는 염을 포함하는 의약.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 오렉신 2 형 수용체 작동제인 의약.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 기면증의 예방 또는 치료제인 의약.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 기면증의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 화합물 또는 염.

청구항 14

제 1 항에 따른 화합물 또는 염의 유효량을 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 오렉신 2 형 수용체의 활성화 방법.

청구항 15

제 1 항에 따른 화합물 또는 염의 유효량을 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 기면증의 예방 또는 치료 방법.

청구항 16

기면증의 예방 또는 치료제의 제조를 위한, 제 1 항에 따른 화합물 또는 염의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 헤테로시클릭 화합물, 특히 오렉신 2 형 수용체 작동 활성을 갖는 헤테로시클릭 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 오렉신은 외측 시상 하부 및 이의 주변 영역에 드문 드문하게 위치하는 특정한 신경 세포에서 특이적으로 생성되는 신경 펩티드이며, 오렉신 A 및 오렉신 B 의 2 개의 하위 유형으로 이루어진다. 오렉신 A 및 오렉신 B 는 모두, 주로 뇌 내에 존재하는 G 단백질-커플링된 수용체인 오렉신 수용체의 내인성 리간드이며, 오렉신 수용체에 대해서는 1 형 및 2 형의 2 종의 하위 유형이 알려져 있다 (비특허문헌 1).

[0003] 오렉신-생성 신경 세포 (오렉신 신경 세포) 는 섭식 중추 근방에 국재하고, 오렉신 펩티드의 뇌실내 투여는 섭식량의 증가를 유도하기 때문에, 초기에 오렉신은 섭식 조절 작용을 갖는 신경 펩티드로서 주목되었다. 그러나, 그후, 개의 기면증의 원인이 오렉신 2 형 수용체의 유전자 변이인 것으로 보고되었으며 (비특허문헌 2), 수면 및 각성의 제어에서의 오렉신의 역할도 주목되었다.

[0004] 변성된 오렉신 신경 세포를 갖는 형질 전환 마우스, 및 이 마우스와 오렉신 과발현 형질 전환 마우스를 교차시켜 수득된 이중 형질 전환 마우스를 사용한 연구로부터, 오렉신 신경 세포의 변성에 의해 나타나는 기면증-유사 증상이 오렉신의 지속적인 발현으로 인해 사라지는 것으로 밝혀졌다. 유사하게, 오렉신 펩티드가, 변성된 오렉신 신경 세포를 갖는 형질 전환 마우스에 뇌실내 투여되었을 때, 기면증-유사 증상의 개선이 또한 관찰되었다 (비특허문헌 3). 오렉신 2 형 수용체 녹아웃 마우스의 연구는, 오렉신 2 형 수용체가 각성을 유지하는데 중요하다는 것을 시사하였다 (비특허문헌 4, 비특허문헌 5). 이러한 배경은, 오렉신 2 형 수용체 작동제가 기면증 치료약 또는 과도한 수면을 나타내는 다른 수면 이상 치료약이 된다는 것을 시사한다 (비특허문헌 6).

[0005] 또한, 오렉신 2 형 수용체에 선택적으로 작용하는 펩타이드 작동제는 마우스의 고지방 식이 부하로 인해 비만을 개선한다는 것이 제안되었다 (비특허문헌 7).

[0006] 또한, 오렉신 펩티드의 뇌실내 투여는 래트의 전신 마취 시간을 단축시킨다는 것이 제안되었다 (비특허문헌 8).

[0007] 또한, 수면시 무호흡 증후군이 있는 환자는 혈장에서 낮은 오렉신 A 농도 수준을 나타낸다는 것이 제안되었다 (비특허문헌 9).

[0008] 또한, 오렉신 펩티드의 뇌실내 투여는 인지 기능 장애를 갖는 노화-촉진 모델 마우스 (SAMP8) 의 기억 보유를 개선한다는 것이 제안되었다 (비특허문헌 10).

[0009] 또한, 오렉신 2 형 수용체 작동제는 심부전 치료약이 될 것이라고 제안되었다 (특허문헌 1, 비특허문헌 11).

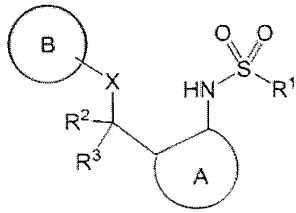
[0010] 또한, 파킨슨 병 환자의 주간 졸음은 오렉신 신경 탈락이 원인이라는 것이 제안되었다 (비특허문헌 12).

[0011] 또한, 오렉신은 골 형성 및 골 감소를 조절하고, 오렉신 2 형 수용체 작동제는 골다공증, 류마티스 관절염 등과 같은 골 감소와 관련된 질환의 치료약이 될 것이라고 제안되었다 (특허문헌 2).

[0012] 또한, 오렉신 수용체 작동제는, 패혈증성 쇼크 모델 마우스에서 말초로부터 오렉신의 단순한 지속적인 투여에 의해 사망률이 현저하게 개선되었기 때문에, 패혈증, 중증 패혈증 및 패혈증 쇼크의 예방 또는 치료에 유용하다는 것이 제안되었다 (특허문헌 3).

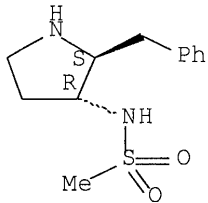
[0013] 그러므로, 오렉신 2 형 수용체 작동 활성을 갖는 화합물은 기면증, 특발성 과면증, 과면증, 수면시 무호흡 증후군, 혼수 등과 같은 의식 장애, 기면증 같은 증상을 수반하는 기면증 증후군, 주간 과다 수면을 수반하는 과면증 증후군 (예를 들어, 파킨슨 병, 길랭-바레 증후군 및 클라인 레빈 증후군), 알츠하이머, 비만, 인슐린 저항성 증후군, 심부전, 골 감소와 관련된 질환, 패혈증 등의 신규 치료약, 추가로, 마취 길항제, 부작용의 예방 또는 치료약으로서 유용한 것으로 기대된다.

[0014] 술폰아미드 유도체로서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물



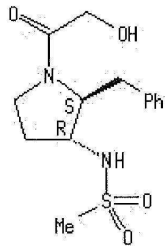
[0015]

[0016] (식 중, 각 기호는 문헌에 기재된 바와 같다) (특허문헌 4), 하기 화학식으로 표시되는 화합물



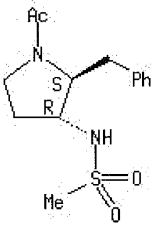
[0017]

[0018] (RN 1422063-50-0) 이 보고되어 있다. 후자의 화합물은 본 발명의 화합물 (I) 로부터 제외되는 "N-(2-벤질피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드" 의 광학 활성 형태이다. 또한, 하기 화학식으로 표시되는 화합물



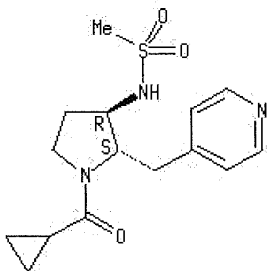
[0019]

(RN 2184459-04-7),



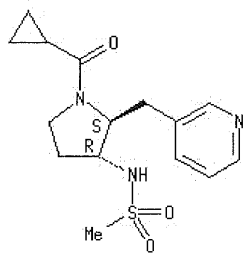
[0020]

(RN 2183943-14-6),

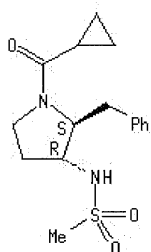


[0021]

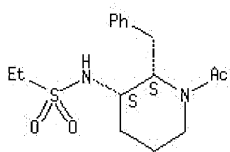
(RN 2183690-03-9),



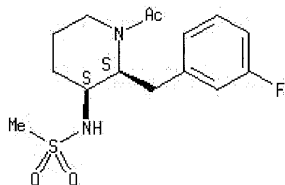
(RN 2181901-07-3),



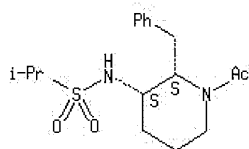
(RN 2181757-12-8),



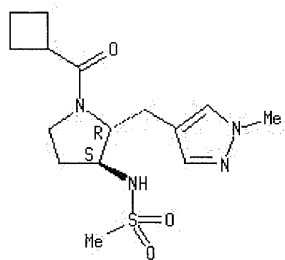
(RN 2127049-50-5),



(RN 2125476-16-4),

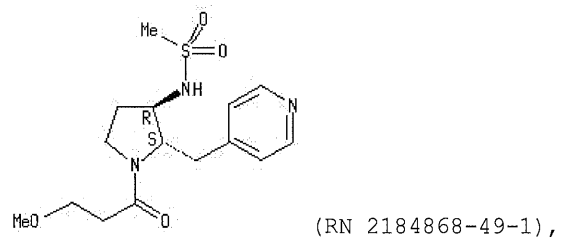
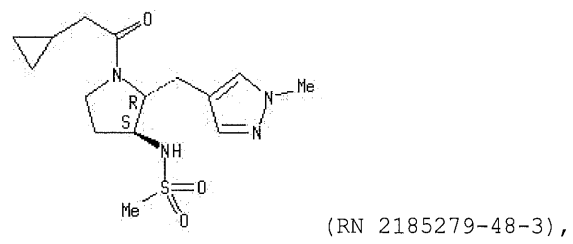
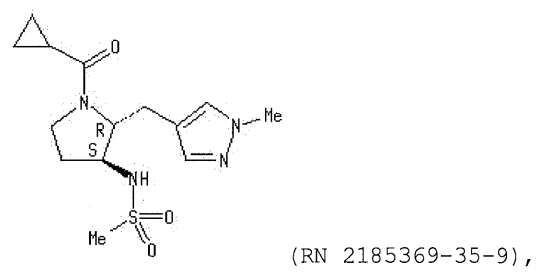
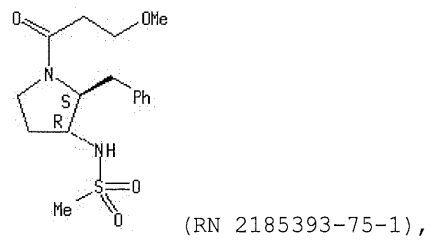
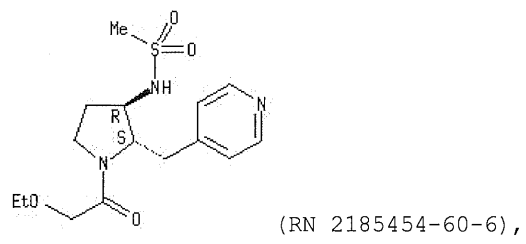


(RN 2125419-42-1),

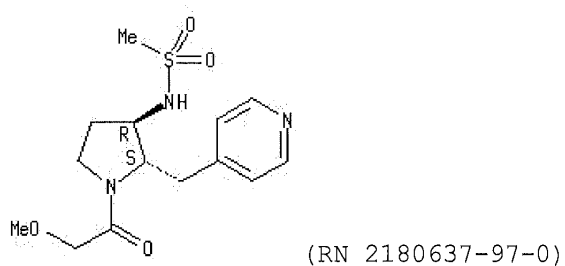
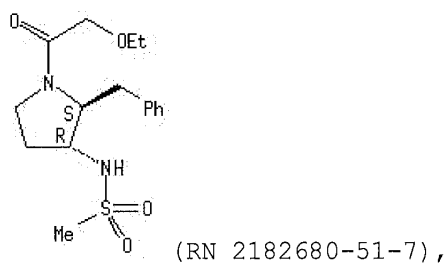
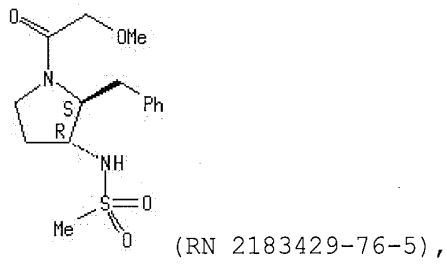
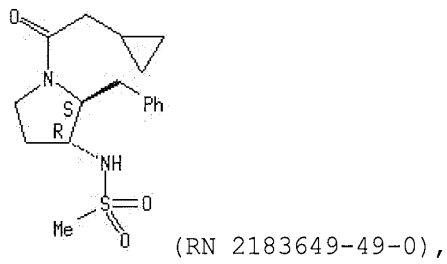


(RN 2185568-62-9),

[0022]



[0023]



[0024]

[0025]

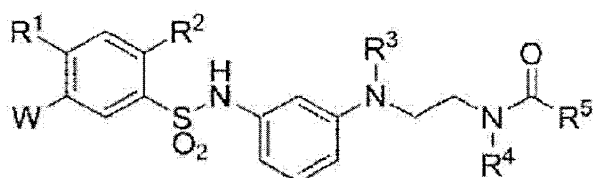
[0026]

[0027]

이 보고되어 있다.

또한, 오렉신 2 형 수용체 작동 활성을 갖는 화합물로서는, 하기의 화합물이 보고되어 있다.

하기 화학식으로 표시되는 화합물

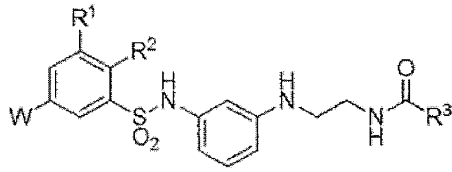


[0028]

[0029]

(식 중, 각 기호는 문헌에 기재된 바와 같다) (특허문헌 5).

[0030] 하기 화학식으로 표시되는 화합물

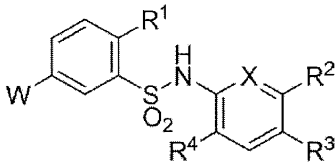


(I)

[0031]

[0032] (식 중, 각 기호는 문헌에 기재된 바와 같다) (특허문헌 6).

[0033] 하기 화학식으로 표시되는 화합물

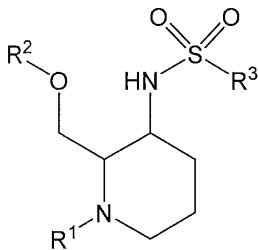


(II)

[0034]

[0035] (식 중, 각 기호는 문헌에 기재된 바와 같다) (특허문헌 7).

[0036] 하기 화학식으로 표시되는 화합물



[0037]

[0038] (식 중, 각 기호는 문헌에 기재된 바와 같다) (특허문헌 8).

[0039] 그러나, 이들 화합물은 활성, 약물동태 또는 안전성 면에서 만족스럽지 않은 것으로 생각되며, 오렉신 2 형 수용체 작동 활성을 갖는 화합물의 개발이 여전히 요구된다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0040] (특허문헌 0001) WO 2015/073707 A1
 (특허문헌 0002) WO 2015/048091 A1
 (특허문헌 0003) WO 2015/147240 A1
 (특허문헌 0004) WO 2012/137982 A9
 (특허문헌 0005) WO 2015/088000 A1
 (특허문헌 0006) WO 2016/133160 A1
 (특허문헌 0007) WO 2016/199906 A1
 (특허문헌 0008) WO 2017/135306 A1

비특허문헌

- [0041] (비특허문헌 0001) Cell, Vol.92, 573-585, 1998
 (비특허문헌 0002) Cell, Vol.98, 365-376, 1999
 (비특허문헌 0003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.101, 4649-4654, 2004
 (비특허문헌 0004) Cell, Vol.98, 437-451, 1999
 (비특허문헌 0005) Neuron, Vol.38, 715-730, 2003
 (비특허문헌 0006) CNS Drugs, Vol.27, 83-90, 2013
 (비특허문헌 0007) Cell Metabolism, Vol.9, 64-76, 2009
 (비특허문헌 0008) Neuroscience, Vol.121, 855-863, 2003
 (비특허문헌 0009) Respiration, Vol.71, 575-579, 2004
 (비특허문헌 0010) Peptides, Vol.23, 1683-1688, 2002
 (비특허문헌 0011) Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, Pages 2522-2533
 (비특허문헌 0012) Brain. Vol. 130, 2007, Pages 1586-1595

발명의 내용

해결하려는 과제

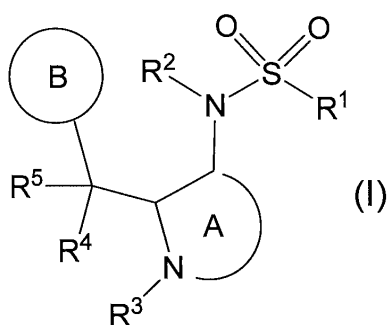
- [0042] 본 발명은 오렉신 2 형 수용체 작동 활성을 갖는 헤테로시클릭 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0043] 본 발명자들은 하기 화학식 (I) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (본 명세서에서 화합물 (I) 이라고 하는 경우도 있다) 이 오렉신 2 형 수용체 작동 활성을 갖는다는 것을 발견하였다. 추가의 연구의 결과로서, 본 발명자들은 본 발명을 완성하였다.

- [0044] 따라서, 본 발명은 다음을 제공한다.

- [0045] [1] 하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 이의 염:



- [0046]
- [0047] [식 중,
- [0048] R^1 은 치환기이고;
- [0049] R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 치환기이고;

- [0050] 고리 A 는 임의로 추가로 치환되는 4- 내지 7-원 질소-함유 모노시클릭 포화 헤테로사이클이고;

- [0051] 고리 B 는 임의로 추가로 치환되는 고리이다],

- [0052] 단, N-(2-벤질피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드는 제외됨.

- [0053] [2] 상기 [1] 에 있어서, 고리 B 가
- [0054] (a) 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기,
- [0055] (b) 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴옥시기,
- [0056] (c) 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기,
- [0057] (d) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기,
- [0058] (e) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알케닐기,
- [0059] (f) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시기,
- [0060] (g) 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기, 또는
- [0061] (h) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기
- [0062] 로 추가로 치환되며,
- [0063] 추가의 치환기를 임의로 가지는
- [0064] 고리인 화합물 또는 염.
- [0065] [3] 상기 [1] 에 있어서,
- [0066] R^1 이
- [0067] (1) (a) 할로젠 원자,
- [0068] (b) 시아노기,
- [0069] (c) 히드록시기, 및
- [0070] (d) C_{1-6} 알콕시기
- [0071] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기,
- [0072] (2) C_{2-6} 알케닐기,
- [0073] (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기,
- [0074] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기, 또는
- [0075] (5) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기
- [0076] 이고;
- [0077] R^2 가 수소 원자이고;
- [0078] R^3 이
- [0079] (1) 수소 원자,
- [0080] (2) (a) 할로젠 원자,
- [0081] (b) C_{1-6} 알콕시기,
- [0082] (c) (i) 할로젠 원자, 및
- [0083] (ii) C_{1-6} 알킬기
- [0084] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기, 및

- [0085] (d) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기
- [0086] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기,
- [0087] (3) (a) 할로젠 원자,
- [0088] (b) C_{3-10} 시클로알킬기,
- [0089] (c) 히드록시기, 및
- [0090] (d) C_{1-6} 알콕시기
- [0091] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기,
- [0092] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기,
- [0093] (5) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기,
- [0094] (6) (a) 할로젠 원자,
- [0095] (b) (i) 할로젠 원자, 및
- [0096] (ii) 히드록시기
- [0097] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기,
- [0098] (c) 히드록시기,
- [0099] (d) C_{1-6} 알콕시기, 및
- [0100] (e) 시아노기
- [0101] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-10} 시클로알킬은 가교된 고리 기일 수 있다),
- [0102] (7) (a) 할로젠 원자, 및
- [0103] (b) C_{1-6} 알킬기
- [0104] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시-카르보닐기,
- [0105] (8) (a) 할로젠 원자, 및
- [0106] (b) C_{1-6} 알킬기
- [0107] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리일 수 있다),
- [0108] (9) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기,
- [0109] (10) C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기,
- [0110] (11) C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기,
- [0111] (12) (i) 할로젠 원자, 및
- [0112] (ii) C_{1-6} 알킬기
- [0113] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기,
- [0114] (13) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 또는
- [0115] (14) 트리- C_{1-6} 알킬히드라지노-카르보닐기

- [0116] 이고;
- [0117] R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자이고;
- [0118] 고리 A 가
- [0119] (1) 피롤리딘 고리,
- [0120] (2) 피페리딘 고리, 또는
- [0121] (3) 아제티딘 고리
- [0122] 이고;
- [0123] 고리 B 가
- [0124] (1) (a) 할로젠 원자,
- [0125] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기,
- [0126] (c) C_{2-6} 알케닐기,
- [0127] (d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기,
- [0128] (e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기,
- [0129] (f) (i) 할로젠 원자,
- [0130] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기, 및
- [0131] (iii) C_{1-6} 알콕시기
- [0132] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기,
- [0133] (g) C_{6-14} 아릴옥시기,
- [0134] (h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기,
- [0135] (i) C_{3-10} 시클로알킬기,
- [0136] (j) C_{3-10} 시클로알케닐기,
- [0137] (k) C_{3-10} 시클로알콕시기,
- [0138] (1) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기, 및
- [0139] (m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기
- [0140] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리,
- [0141] (2) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기,
- [0142] (b) C_{1-6} 알킬기, 및
- [0143] (c) C_{2-6} 알케닐기
- [0144] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클, 또는
- [0145] (3) (a) C_{6-14} 아릴기, 및
- [0146] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기
- [0147] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클

- [0148] 인 화합물 또는 염.
- [0149] [4] 상기 [1] 에 있어서,
- [0150] R^1 이
- [0151] (1) (a) 할로겐 원자, 및
- [0152] (b) C_{1-6} 알콕시기
- [0153] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기,
- [0154] (2) 1 내지 3 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기, 또는
- [0155] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기
- [0156] 이고;
- [0157] R^2 가 수소 원자이고;
- [0158] R^3 이
- [0159] (1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기,
- [0160] (2) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기,
- [0161] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기,
- [0162] (4) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기,
- [0163] (5) (a) 할로겐 원자,
- [0164] (b) 1 내지 3 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기,
- [0165] (c) 히드록시기,
- [0166] (d) C_{1-6} 알콕시기, 및
- [0167] (e) 시아노기
- [0168] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기일 수 있다),
- [0169] (6) 옥세타닐카르보닐기,
- [0170] (7) (a) 할로겐 원자, 및
- [0171] (b) C_{1-6} 알킬기
- [0172] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는
- [0173] (8) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기
- [0174] 이고;
- [0175] R^4 및 R^5 가 모두 수소 원자이고;
- [0176] 고리 A 가
- [0177] (1) 피롤리딘 고리, 또는
- [0178] (2) 피페리딘 고리

- [0179] 이고;
- [0180] 고리 B 가
- [0181] (1) (i) 할로젠 원자, 및
- [0182] (ii) C₁₋₆ 알킬기
- [0183] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되고,
- [0184] 1 개의 할로젠 원자로 임의로 추가로 치환되는
- [0185] 벤젠 고리,
- [0186] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [0187] (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리, 또는
- [0188] (4) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리
- [0189] 인 화합물 또는 염.
- [0190] [5] 상기 [1] 에 있어서,
- [0191] R¹ 이
- [0192] (1) C₁₋₆ 알킬기,
- [0193] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 C₃₋₆ 시클로알킬기, 또는
- [0194] (3) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기
- [0195] 이고;
- [0196] R² 가 수소 원자이고;
- [0197] R³ 이
- [0198] (1) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기,
- [0199] (2) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기,
- [0200] (3) N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알콕시-카르바모일기, 또는
- [0201] (4) 아제티디닐카르보닐기
- [0202] 이고;
- [0203] R⁴ 및 R⁵ 가 모두 수소 원자이고;
- [0204] 고리 A 가 피롤리딘 고리이고;
- [0205] 고리 B 가
- [0206] 1 내지 3 개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되고,
- [0207] 1 개의 할로젠 원자로 임의로 추가로 치환되는
- [0208] 벤젠 고리인 화합물 또는 염.
- [0209] [6] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄숴
폰아미드 또는 이의 염.
- [0210] [7] N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)
메탄숴폰아미드 또는 이의 염.

- [0211] [8] N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 또는 이의 염.
- [0212] [9] (1) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드,
- [0213] (2) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드,
- [0214] (3) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드,
- [0215] (4) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드,
- [0216] (5) (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [0217] (6) (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((디메틸술폰)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [0218] (7) (2S,3S)-3-((에틸술폰)아미노)-N,N-디메틸-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [0219] (8) (2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((에틸술폰)아미노)-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [0220] (9)
N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드,
- [0221] (10) N-{(2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일}에탄술폰아미드,
- [0222] (11) (2S,3S)-3-[(에탄술폰)아미노]-2-[(3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [0223] (12) (2S,3S)-3-[(디메틸술폰)아미노]-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [0224] (13) (2S,3S)-3-[(디메틸술폰)아미노]-N,N-디메틸-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-1-카르복스아미드, 및
- [0225] (14) (2S,3S)-2-[(3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-3-[(에탄술폰)아미노]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드
- [0226] 에서 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0227] [10] 상기 [1]-[9] 의 화합물 또는 염을 포함하는 의약.
- [0228] [11] 상기 [10] 에 있어서, 오렉신 2 형 수용체 작동제인 의약.
- [0229] [12] 상기 [10] 에 있어서, 기면증의 예방 또는 치료제인 의약.
- [0230] [13] 상기 [1]-[9] 에 있어서, 기면증의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 화합물 또는 염.
- [0231] [14] 상기 [1]-[9] 의 화합물 또는 염의 유효량을 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 오렉신 2 형 수용체의 활성화 방법.
- [0232] [15] 상기 [1]-[9] 의 화합물 또는 염의 유효량을 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 기면증의 예방 또는 치료 방법.
- [0233] [16] 기면증의 예방 또는 치료제의 제조를 위한, 상기 [1]-[9] 의 화합물 또는 염의 용도.

발명의 효과

[0234] 본 발명의 화합물은 오렉신 2 형 수용체 작동 활성을 가지며, 기면증의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0235] 이하에서, 본 명세서에서 사용되는 각각의 치환기의 정의에 대해 상세히 설명한다. 달리 명시하지 않는 한, 각각의 치환기는 하기의 정의를 가진다.

[0236] 본 명세서에 있어서, "할로젠 원자" 의 예는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

[0237] 본 명세서에 있어서, " C_{1-6} 알킬기" 의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸 및 2-에틸부틸을 포함한다.

[0238] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로젠화되는 C_{1-6} 알킬기" 의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로젠 원자를 임의로 가지는 C_{1-6} 알킬기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 메틸, 클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2-브로모에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 테트라플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 프로필, 2,2-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 이소프로필, 부틸, 4,4,4-트리플루오로부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 5,5,5-트리플루오로펜틸, 헥실 및 6,6,6-트리플루오로헥실을 포함한다.

[0239] 본 명세서에 있어서, " C_{2-6} 알케닐기" 의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-헥세닐, 3-헥세닐 및 5-헥세닐을 포함한다.

[0240] 본 명세서에 있어서, " C_{2-6} 알키닐기" 의 예는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐 및 4-메틸-2-펜티닐을 포함한다.

[0241] 본 명세서에 있어서, " C_{3-10} 시클로알킬기" 의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[3.2.1]옥틸 및 아다만틸을 포함한다.

[0242] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로젠화되는 C_{3-10} 시클로알킬기" 의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로젠 원자를 임의로 가지는 C_{3-10} 시클로알킬기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 시클로프로필, 2,2-디플루오로시클로프로필, 2,3-디플루오로시클로프로필, 시클로부틸, 디플루오로시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다.

[0243] 본 명세서에 있어서, " C_{3-10} 시클로알케닐기" 의 예는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다.

[0244] 본 명세서에 있어서, " C_{6-14} 아릴기" 의 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트릴, 2-안트릴 및 9-안트릴을 포함한다.

[0245] 본 명세서에 있어서, " C_{7-16} 아르알킬기" 의 예는 벤질, 페네틸, 나프틸메틸 및 페닐프로필을 포함한다.

[0246] 본 명세서에 있어서, " C_{1-6} 알콕시기" 의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다.

[0247] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로젠화되는 C_{1-6} 알콕시기" 의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로젠 원자를 임의로 가지는 C_{1-6} 알콕시기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 4,4,4-트리플루오로부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다.

[0248] 본 명세서에 있어서, " C_{3-10} 시클로알킬옥시기" 의 예는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시, 시클로헵틸옥시 및 시클로옥틸옥시를 포함한다.

- [0249] 본 명세서에 있어서, " C_{1-6} 알킬티오기"의 예는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 펜틸티오 및 헥실티오를 포함한다.
- [0250] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로젠화되는 C_{1-6} 알킬티오기"의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로젠 원자를 임의로 가지는 C_{1-6} 알킬티오기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 메틸티오, 디플루오로메틸티오, 트리플루오로메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 4,4,4-트리플루오로부틸티오, 펜틸티오 및 헥실티오를 포함한다.
- [0251] 본 명세서에 있어서, " C_{1-6} 알킬-카르보닐기"의 예는 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 2-메틸프로파노일, 펜타노일, 3-메틸부타노일, 2-메틸부타노일, 2,2-디메틸프로파노일, 헥사노일 및 헵타노일을 포함한다.
- [0252] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로젠화되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기"의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로젠 원자를 임의로 가지는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 아세틸, 클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프로파노일, 부타노일, 펜타노일 및 헥사노일을 포함한다.
- [0253] 본 명세서에 있어서, " C_{1-6} 알콕시-카르보닐기"의 예는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐 및 헥실옥시카르보닐을 포함한다.
- [0254] 본 명세서에 있어서, " C_{6-14} 아릴-카르보닐기"의 예는 벤조일, 1-나프토일 및 2-나프토일을 포함한다.
- [0255] 본 명세서에 있어서, " C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기"의 예는 페닐아세틸 및 페닐프로피오닐을 포함한다.
- [0256] 본 명세서에 있어서, "5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기"의 예는 니코티노일, 이소니코티노일, 테노일 및 푸로일을 포함한다.
- [0257] 본 명세서에 있어서, "3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기"의 예는 모르폴리닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐 및 피롤리디닐카르보닐을 포함한다.
- [0258] 본 명세서에 있어서, "모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기"의 예는 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일 및 N-에틸-N-메틸카르바모일을 포함한다.
- [0259] 본 명세서에 있어서, "모노- 또는 디- C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기"의 예는 벤질카르바모일 및 페넬카르바모일을 포함한다.
- [0260] 본 명세서에 있어서, " C_{1-6} 알킬술폰닐기"의 예는 메틸술폰닐, 에틸술폰닐, 프로필술폰닐, 이소프로필술폰닐, 부틸술폰닐, sec-부틸술폰닐 및 tert-부틸술폰닐을 포함한다.
- [0261] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로젠화되는 C_{1-6} 알킬술폰닐기"의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로젠 원자를 임의로 가지는 C_{1-6} 알킬술폰닐기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 메틸술폰닐, 디플루오로메틸술폰닐, 트리플루오로메틸술폰닐, 에틸술폰닐, 프로필술폰닐, 이소프로필술폰닐, 부틸술폰닐, 4,4,4-트리플루오로부틸술폰닐, 펜틸술폰닐 및 헥실술폰닐을 포함한다.
- [0262] 본 명세서에 있어서, " C_{6-14} 아릴술폰닐기"의 예는 페닐술폰닐, 1-나프틸술폰닐 및 2-나프틸술폰닐을 포함한다.
- [0263] 본 명세서에 있어서, "치환기"의 예는 할로젠 원자, 시아노기, 니트로기, 임의로 치환되는 탄화수소기, 임의로 치환되는 헤테로시클릭 기, 아실기, 임의로 치환되는 아미노기, 임의로 치환되는 카르바모일기, 임의로 치환되는 티오카르바모일기, 임의로 치환되는 술파모일기, 임의로 치환되는 히드록시기, 임의로 치환되는 술파닐 (SH) 기 및 임의로 치환되는 실릴기를 포함한다.
- [0264] 본 명세서에 있어서, "탄화수소기" ("임의로 치환되는 탄화수소기"의 "탄화수소기"를 포함)의 예는 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{2-6} 알키닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{3-10} 시클로알케닐기, C_{6-14} 아릴기 및 C_{7-16} 아르알킬기를 포함한다.

- [0265] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 탄화수소기" 의 예는 하기의 치환기 군 A 에서 선택되는 치환기를 임의로 가지는 탄화수소기를 포함한다.
- [0266] [치환기 군 A]
- [0267] (1) 할로겐 원자,
- [0268] (2) 니트로기,
- [0269] (3) 시아노기,
- [0270] (4) 옥소기,
- [0271] (5) 히드록시기,
- [0272] (6) 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알콕시기,
- [0273] (7) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시, 나프톡시),
- [0274] (8) C_{7-16} 아르알킬옥시기 (예를 들어, 벤질옥시),
- [0275] (9) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴옥시기 (예를 들어, 피리딜옥시),
- [0276] (10) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시기 (예를 들어, 모르폴리닐옥시, 피페리디닐옥시),
- [0277] (11) C_{1-6} 알킬-카르보닐옥시기 (예를 들어, 아세톡시, 프로파노일옥시),
- [0278] (12) C_{6-14} 아릴-카르보닐옥시기 (예를 들어, 벤조일옥시, 1-나프토일옥시, 2-나프토일옥시),
- [0279] (13) C_{1-6} 알콕시-카르보닐옥시기 (예를 들어, 메톡시카르보닐옥시, 에톡시카르보닐옥시, 프로폭시카르보닐옥시, 부톡시카르보닐옥시),
- [0280] (14) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일옥시기 (예를 들어, 메틸카르바모일옥시, 에틸카르바모일옥시, 디메틸카르바모일옥시, 디에틸카르바모일옥시),
- [0281] (15) C_{6-14} 아릴-카르바모일옥시기 (예를 들어, 페닐카르바모일옥시, 나프틸카르바모일옥시),
- [0282] (16) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐옥시기 (예를 들어, 니코티노일옥시),
- [0283] (17) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐옥시기 (예를 들어, 모르폴리닐카르보닐옥시, 피페리디닐카르보닐옥시),
- [0284] (18) 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬술포닐옥시기 (예를 들어, 메틸술포닐옥시, 트리플루오로메틸술포닐옥시),
- [0285] (19) C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴술포닐옥시기 (예를 들어, 페닐술포닐옥시, 톨루엔술포닐옥시),
- [0286] (20) 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬티오기,
- [0287] (21) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기,
- [0288] (22) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기,
- [0289] (23) 포르밀기,
- [0290] (24) 카르복시기,
- [0291] (25) 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기,
- [0292] (26) C_{6-14} 아릴-카르보닐기,
- [0293] (27) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기,
- [0294] (28) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기,

- [0295] (29) C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기,
- [0296] (30) C₆₋₁₄ 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페닐옥시카르보닐, 1-나프틸옥시카르보닐, 2-나프틸옥시카르보닐),
- [0297] (31) C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 페네틸옥시카르보닐),
- [0298] (32) 카르바모일기,
- [0299] (33) 티오카르바모일기,
- [0300] (34) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기,
- [0301] (35) C₆₋₁₄ 아릴-카르바모일기 (예를 들어, 페닐카르바모일),
- [0302] (36) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 피리딜카르바모일, 티에닐카르바모일),
- [0303] (37) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 모르폴리닐카르바모일, 피페리디닐카르바모일),
- [0304] (38) 임의로 할로젠화되는 C₁₋₆ 알킬술폰닐기,
- [0305] (39) C₆₋₁₄ 아릴술폰닐기,
- [0306] (40) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴술폰닐기 (예를 들어, 피리딜술폰닐, 티에닐술폰닐),
- [0307] (41) 임의로 할로젠화되는 C₁₋₆ 알킬술폰피닐기,
- [0308] (42) C₆₋₁₄ 아릴술폰피닐기 (예를 들어, 페닐술폰피닐, 1-나프틸술폰피닐, 2-나프틸술폰피닐),
- [0309] (43) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴술폰피닐기 (예를 들어, 피리딜술폰피닐, 티에닐술폰피닐),
- [0310] (44) 아미노기,
- [0311] (45) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 부틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디부틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노),
- [0312] (46) 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴아미노기 (예를 들어, 페닐아미노),
- [0313] (47) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴아미노기 (예를 들어, 피리딜아미노),
- [0314] (48) C₇₋₁₆ 아르알킬아미노기 (예를 들어, 벤질아미노),
- [0315] (49) 포르밀아미노기,
- [0316] (50) C₁₋₆ 알킬-카르보닐아미노기 (예를 들어, 아세틸아미노, 프로파노일아미노, 부타노일아미노),
- [0317] (51) (C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬-카르보닐) 아미노기 (예를 들어, N-아세틸-N-메틸아미노),
- [0318] (52) C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐아미노기 (예를 들어, 페닐카르보닐아미노, 나프틸카르보닐아미노),
- [0319] (53) C₁₋₆ 알콕시-카르보닐아미노기 (예를 들어, 메톡시카르보닐아미노, 에톡시카르보닐아미노, 프로폭시카르보닐아미노, 부톡시카르보닐아미노, tert-부톡시카르보닐아미노),
- [0320] (54) C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐아미노기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐아미노),
- [0321] (55) C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기 (예를 들어, 메틸술폰닐아미노, 에틸술폰닐아미노),
- [0322] (56) C₁₋₆ 알킬기로 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴술폰닐아미노기 (예를 들어, 페닐술폰닐아미노, 톨루엔술폰닐아미노),
- [0323] (57) 임의로 할로젠화되는 C₁₋₆ 알킬기,

- [0324] (58) C_{2-6} 알케닐기,
- [0325] (59) C_{2-6} 알킬닐기,
- [0326] (60) C_{3-10} 시클로알킬기,
- [0327] (61) C_{3-10} 시클로알케닐기, 및
- [0328] (62) C_{6-14} 아릴기.
- [0329] "임의로 치환되는 탄화수소기" 에서의 상기에서 언급한 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.
- [0330] 본 명세서에 있어서, "헤테로시클릭 기" ("임의로 치환되는 헤테로시클릭 기" 의 "헤테로시클릭 기" 를 포함) 의 예는, 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 각각 함유하는, (i) 방향족 헤테로시클릭 기, (ii) 비-방향족 헤테로시클릭 기 및 (iii) 7- 내지 10-원 가교 헤테로시클릭 기를 포함한다.
- [0331] 본 명세서에 있어서, "방향족 헤테로시클릭 기" ("5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기" 를 포함) 의 예는, 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유하는, 5- 내지 14-원 (바람직하게는 5- 내지 10-원) 방향족 헤테로시클릭 기를 포함한다.
- [0332] "방향족 헤테로시클릭 기" 의 바람직한 예는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 등과 같은 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기; 및
- [0333] 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 이미다조피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피리디닐, 피롤로피리디닐, 피라졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 이미다조피라지닐, 이미다조피리미디닐, 티에노피리미디닐, 푸로피리미디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 피라졸로트리아지닐, 나프토 [2,3-b]티에닐, 페녹사티이닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 1H-인다졸릴, 푸리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 카르바졸릴, β -카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 등과 같은 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기를 포함한다.
- [0334] 본 명세서에 있어서, "비-방향족 헤테로시클릭 기" ("3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기" 를 포함) 의 예는, 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유하는, 3- 내지 14-원 (바람직하게는 4- 내지 10-원) 비-방향족 헤테로시클릭 기를 포함한다.
- [0335] "비-방향족 헤테로시클릭 기" 의 바람직한 예는 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로이소티아졸릴, 테트라히드로옥사졸릴, 테트라히드로이소옥사졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리디닐, 디히드로티오피라닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로피리다지닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 아제파닐, 디아제파닐, 아제피닐, 옥세파닐, 아조카닐, 디아조카닐 등과 같은 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기; 및
- [0336] 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤즈이미다졸릴, 디히드로벤족사졸릴, 디히드로벤조티아졸릴, 디히드로벤즈이소티아졸릴, 디히드로나프토[2,3-b]티에닐, 테트라히드로이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 4H-퀴놀리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리디닐, 테트라히드로벤즈아제피닐, 테트라히드로퀴녹살리닐, 테트라히드로페난트리디닐, 헥사히드로페노티아지닐, 헥사히드로페녹사지닐, 테트라히드로프탈라지닐, 테트라히드로나프티리디닐, 테트라히드로퀴나졸리닐, 테트라히드로신놀리닐, 테트라히드로카르바졸릴, 테트라히드로- β -카르볼리닐, 테트라히드로아크리디닐, 테트라히드로페나지닐, 테트라히드로티옥산테닐, 옥타히드로이소퀴놀릴 등과 같은 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기를 포함한다.

- [0337] 본 명세서에 있어서, "7- 내지 10-원 가교 헤테로시클릭 기" 의 바람직한 예는 퀴누클리디닐 및 7-아자비시클로 [2.2.1]헵타닐을 포함한다.
- [0338] 본 명세서에 있어서, "질소-함유 헤테로시클릭 기" 의 예는, 고리 구성 원자로서 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 "헤테로시클릭 기" 를 포함한다.
- [0339] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 헤테로시클릭 기" 의 예는, 상기에서 언급한 치환기 군 A 에서 선택되는 치환기를 임의로 가지는 헤테로시클릭 기를 포함한다.
- [0340] "임의로 치환되는 헤테로시클릭 기" 에서의 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.
- [0341] 본 명세서에 있어서, "아실기" 의 예는, "할로젠 원자, 임의로 할로젠화되는 C_{1-6} 알콕시기, 히드록시기, 니트로기, 시아노기, 아미노기 및 카르바모일기에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{3-10} 시클로알케닐기, C_{6-14} 아릴기, C_{7-16} 아르알킬기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 및 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 각각 임의로 가지는, 포르밀기, 카르복시기, 카르바모일기, 티오카르바모일기, 술피노기, 술포기, 술포모일기 및 포스포노기를 포함한다.
- [0342] "아실기" 의 예는 또한 탄화수소-술포닐기, 헤테로시클릴술포닐기, 탄화수소-술피닐기 및 헤테로시클릴술피닐기를 포함한다.
- [0343] 여기에서, 탄화수소-술포닐기는 탄화수소기-결합된 술포닐기를 의미하고, 헤테로시클릴술포닐기는 헤테로시클릭기-결합된 술포닐기를 의미하며, 탄화수소-술피닐기는 탄화수소기-결합된 술피닐기를 의미하고, 헤테로시클릴술피닐기는 헤테로시클릭기-결합된 술피닐기를 의미한다.
- [0344] "아실기" 의 바람직한 예는 포르밀기, 카르복시기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기, C_{2-6} 알케닐-카르보닐기 (예를 들어, 크로토노일), C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (예를 들어, 시클로부탄카르보닐, 시클로펜탄카르보닐, 시클로헥산카르보닐, 시클로헵탄카르보닐), C_{3-10} 시클로알케닐-카르보닐기 (예를 들어, 2-시클로헥센카르보닐), C_{6-14} 아릴-카르보닐기, C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C_{1-6} 알콕시-카르보닐기, C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페닐옥시카르보닐, 나프틸옥시카르보닐), C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 페네틸옥시카르보닐), 카르바모일기, 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디- C_{2-6} 알케닐-카르바모일기 (예를 들어, 디알릴카르바모일), 모노- 또는 디- C_{3-10} 시클로알킬-카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필카르바모일), 모노- 또는 디- C_{6-14} 아릴-카르바모일기 (예를 들어, 페닐카르바모일), 모노- 또는 디- C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 피리딜카르바모일), 티오카르바모일기, 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 메틸티오카르바모일, N-에틸-N-메틸티오카르바모일), 모노- 또는 디- C_{2-6} 알케닐-티오카르바모일기 (예를 들어, 디알릴티오카르바모일), 모노- 또는 디- C_{3-10} 시클로알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필티오카르바모일, 시클로헥실티오카르바모일), 모노- 또는 디- C_{6-14} 아릴-티오카르바모일기 (예를 들어, 페닐티오카르바모일), 모노- 또는 디- C_{7-16} 아르알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 벤질티오카르바모일, 페네틸티오카르바모일), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴티오카르바모일기 (예를 들어, 피리딜티오카르바모일), 술피노기, C_{1-6} 알킬술피닐기 (예를 들어, 메틸술피닐, 에틸술피닐), 술포기, C_{1-6} 알킬술포닐기, C_{6-14} 아릴술포닐기, 포스포노기 및 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬포스포노기 (예를 들어, 디메틸포스포노, 디에틸포스포노, 디이소프로필포스포노, 디부틸포스포노) 를 포함한다.
- [0345] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 아미노기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, C_{7-16} 아르알킬기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기, C_{6-14} 아릴-카르보닐기, C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C_{1-6} 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭

기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기, C₁₋₆ 알킬술폰닐기 및 C₆₋₁₄ 아릴술폰닐기에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 가지는 아미노기를 포함한다.

[0346] 임의로 치환되는 아미노기의 바람직한 예는 아미노기, 모노- 또는 디-(임의로 할로겐화되는 C₁₋₆ 알킬) 아미노기 (예를 들어, 메틸아미노, 트리플루오로메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 프로필아미노, 디부틸아미노), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐아미노기 (예를 들어, 디알릴아미노), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬아미노기 (예를 들어, 시클로프로필아미노, 시클로헥실아미노), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴아미노기 (예를 들어, 페닐아미노), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬아미노기 (예를 들어, 벤질아미노, 디벤질아미노), 모노- 또는 디-(임의로 할로겐화되는 C₁₋₆ 알킬)-카르보닐아미노기 (예를 들어, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐아미노기 (예를 들어, 벤조일아미노), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐아미노기 (예를 들어, 벤질카르보닐아미노), 모노- 또는 디-5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐아미노기 (예를 들어, 니코티노일아미노, 이소니코티노일아미노), 모노- 또는 디-3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐아미노기 (예를 들어, 피페리딘카르보닐아미노), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알콕시-카르보닐아미노기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐아미노), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴아미노기 (예를 들어, 피리딜아미노), 카르바모일아미노기, (모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일) 아미노기 (예를 들어, 메틸카르바모일아미노), (모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일) 아미노기 (예를 들어, 벤질카르바모일아미노), C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기 (예를 들어, 메틸술폰닐아미노, 에틸술폰닐아미노), C₆₋₁₄ 아릴술폰닐아미노기 (예를 들어, 페닐술폰닐아미노), (C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬-카르보닐) 아미노기 (예를 들어, N-아세틸-N-메틸아미노) 및 (C₁₋₆ 알킬)(C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐) 아미노기 (예를 들어, N-벤조일-N-메틸아미노) 를 포함한다.

[0347] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 카르바모일기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 가지는 카르바모일기를 포함한다.

[0348] 임의로 치환되는 카르바모일기의 바람직한 예는 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-카르바모일기 (예를 들어, 디알릴카르바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필카르바모일, 시클로헥실카르바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카르바모일기 (예를 들어, 페닐카르바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르보닐-카르바모일기 (예를 들어, 아세틸카르바모일, 프로피오닐카르바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐-카르바모일기 (예를 들어, 벤조일카르바모일) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 피리딜카르바모일) 를 포함한다.

[0349] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 티오카르바모일기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 가지는 티오카르바모일기를 포함한다.

[0350] 임의로 치환되는 티오카르바모일기의 바람직한 예는 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 메틸티오카르바모일, 에틸티오카르바모일, 디메틸티오카르바모일, 디에틸티오카르바모일, N-에틸-N-메틸티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-티오카르바모일기 (예를 들어, 디알릴티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필티오카르바모일, 시클로헥실티오카르

바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-티오펜카르바모일기 (예를 들어, 페닐티오펜카르바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-티오펜카르바모일기 (예를 들어, 벤질티오펜카르바모일, 페네틸티오펜카르바모일), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르보닐-티오펜카르바모일기 (예를 들어, 아세틸티오펜카르바모일, 프로피오닐티오펜카르바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐-티오펜카르바모일기 (예를 들어, 벤조일티오펜카르바모일) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭티오펜카르바모일기 (예를 들어, 피리디닐티오펜카르바모일) 를 포함한다.

[0351] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 술포닐기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 가지는 술포닐기를 포함한다.

[0352] 임의로 치환되는 술포닐기의 바람직한 예는 술포닐기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-술포닐기 (예를 들어, 메틸술포닐, 에틸술포닐, 디메틸술포닐, 디에틸술포닐, N-에틸-N-메틸술포닐), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-술포닐기 (예를 들어, 디알릴술포닐), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-술포닐기 (예를 들어, 시클로프로필술포닐, 시클로헥실술포닐), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-술포닐기 (예를 들어, 페닐술포닐), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-술포닐기 (예를 들어, 벤질술포닐, 페네틸술포닐), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르보닐-술포닐기 (예를 들어, 아세틸술포닐, 프로피오닐술포닐), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐-술포닐기 (예를 들어, 벤조일술포닐) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭술포닐기 (예를 들어, 피리디닐술포닐) 를 포함한다.

[0353] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 히드록시기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기, C₁₋₆ 알킬술포닐기 및 C₆₋₁₄ 아릴술포닐기에서 선택되는 치환기" 를 임의로 가지는 히드록시기를 포함한다.

[0354] 임의로 치환되는 히드록시기의 바람직한 예는 히드록시기, C₁₋₆ 알콕시기, C₂₋₆ 알케닐옥시기 (예를 들어, 알릴옥시, 2-부틸옥시, 2-펜틸옥시, 3-헥세닐옥시), C₃₋₁₀ 시클로알킬옥시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시), C₆₋₁₄ 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시, 나프틸옥시), C₇₋₁₆ 아르알킬옥시기 (예를 들어, 벤질옥시, 페네틸옥시), C₁₋₆ 알킬-카르보닐옥시기 (예를 들어, 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, 부틸옥시, 이소부틸옥시, 피발로일옥시), C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐옥시기 (예를 들어, 벤조일옥시), C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐옥시기 (예를 들어, 벤질카르보닐옥시), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭카르보닐옥시기 (예를 들어, 니코티노일옥시), 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭카르보닐옥시기 (예를 들어, 피페리디닐카르보닐옥시), C₁₋₆ 알콕시-카르보닐옥시기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐옥시), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭옥시기 (예를 들어, 피리디닐옥시), 카르바모일옥시기, C₁₋₆ 알킬-카르바모일옥시기 (예를 들어, 메틸카르바모일옥시), C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일옥시기 (예를 들어, 벤질카르바모일옥시), C₁₋₆ 알킬술포닐옥시기 (예를 들어, 메틸술포닐옥시, 에틸술포닐옥시) 및 C₆₋₁₄ 아릴술포닐옥시기 (예를 들어, 페닐술포닐옥시) 를 포함한다.

[0355] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 술포닐기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기에서 선택되는 치환기" 를 임의로 가지는 술포닐기 및 할로젠화된 술포닐기를 포함한다.

- [0356] 임의로 치환되는 술폰닐기의 바람직한 예는 술폰닐 (-SH) 기, C₁₋₆ 알킬티오기, C₂₋₆ 알케닐티오기 (예를 들어, 알릴티오, 2-부테닐티오, 2-펜테닐티오, 3-헥세닐티오), C₃₋₁₀ 시클로알킬티오기 (예를 들어, 시클로헥실티오), C₆₋₁₄ 아릴티오기 (예를 들어, 페닐티오, 나프틸티오), C₇₋₁₆ 아르알킬티오기 (예를 들어, 벤질티오, 페네틸티오), C₁₋₆ 알킬-카르보닐티오기 (예를 들어, 아세틸티오, 프로피오닐티오, 부티릴티오, 이소부티릴티오, 피발로일티오), C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐티오기 (예를 들어, 벤조일티오), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴티오기 (예를 들어, 피리디닐티오) 및 할로젠화된 티오기 (예를 들어, 펜타플루오로티오) 를 포함한다.
- [0357] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 실릴기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기 및 C₇₋₁₆ 아르알킬기에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기" 를 임의로 가지는 실릴기를 포함한다.
- [0358] 임의로 치환되는 실릴기의 바람직한 예는 트리-C₁₋₆ 알킬실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴, tert-부틸(디메틸)실릴) 를 포함한다.
- [0359] 본 명세서에 있어서, "탄화수소 고리" 의 예는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소 고리, C₃₋₁₀ 시클로알칸 및 C₃₋₁₀ 시클로알켄을 포함한다.
- [0360] 본 명세서에 있어서, "C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소 고리" 의 예는 벤젠 및 나프탈렌을 포함한다.
- [0361] 본 명세서에 있어서, "C₃₋₁₀ 시클로알칸" 의 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄 및 시클로옥탄을 포함한다.
- [0362] 본 명세서에 있어서, "C₃₋₁₀ 시클로알켄" 의 예는 시클로프로펜, 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헵텐 및 시클로옥텐을 포함한다.
- [0363] 본 명세서에 있어서, "헤테로사이클" 의 예는 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 각각 함유하는, 방향족 헤테로사이클 및 비-방향족 헤테로사이클을 포함한다.
- [0364] 본 명세서에 있어서, "방향족 헤테로사이클" 의 예는 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유하는, 5- 내지 14-원 (바람직하게는 5- 내지 10-원) 방향족 헤테로사이클을 포함한다. "방향족 헤테로사이클" 의 바람직한 예는 티오펜, 푸란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 트리아졸, 테트라졸, 트리아진 등과 같은 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클; 및
- [0365] 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 벤즈사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 벤조트리아졸, 이미다조피리딘, 티에노피리딘, 푸로피리딘, 피롤로피리딘, 피라졸로피리딘, 옥사졸로피리딘, 티아졸로피리딘, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 티에노피리미딘, 푸로피리미딘, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 옥사졸로피리미딘, 티아졸로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 피라졸로트리아진, 나프토[2,3-b]티오펜, 페녹사티인, 인돌, 이소인돌, 1H-인다졸, 푸린, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 카르바졸, β-카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페나진, 페노티아진, 페녹사진 등과 같은 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로사이클을 포함한다.
- [0366] 본 명세서에 있어서, "비-방향족 헤테로사이클" 의 예는 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유하는, 3- 내지 14-원 (바람직하게는 4- 내지 10-원) 비-방향족 헤테로사이클을 포함한다. "비-방향족 헤테로사이클" 의 바람직한 예는 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘, 테트라히드로이소티아졸, 테트라히드로옥사졸, 테트라히드로이속사졸, 피페리딘, 피페라진, 테트라히드로피리딘, 디히드로피리딘, 디히드로티오피란, 테트라히드로피리미딘, 테트라히드로피리다진, 디히드로피란, 테트라히드로피란, 테트라히드로티오피란, 모르폴린, 티오모르폴린, 아제판, 디아제판, 아제핀, 아조칸, 디아조칸, 옥세판 등과 같은 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클; 및

- [0367] 디히드로벤조푸란, 디히드로벤즈이미다졸, 디히드로벤족사졸, 디히드로벤조티아졸, 디히드로벤즈이소티아졸, 디히드로나프토[2,3-b]티오펜, 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 4H-퀴놀리진, 인돌린, 이소인돌린, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘, 테트라히드로벤즈아제핀, 테트라히드로퀴녹살린, 테트라히드로페난트리딘, 헥사히드로페노티아진, 헥사히드로페녹사진, 테트라히드로프탈라진, 테트라히드로나프티리딘, 테트라히드로퀴나졸린, 테트라히드로신놀린, 테트라히드로카르바졸, 테트라히드로-β-카르볼린, 테트라히드로아크리딘, 테트라히드로페나진, 테트라히드로티오킴산텐, 옥타히드로이소퀴놀린 등과 같은 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로사이클을 포함한다.
- [0368] 본 명세서에 있어서, "질소-함유 헤테로사이클" 의 예는 "헤테로사이클" 중에서, 고리 구성 원자로서 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클을 포함한다.
- [0369] 본 명세서에 있어서, "4- 내지 7-원 질소-함유 모노시클릭 포화 헤테로사이클" 의 예는 "3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클" 중에서, 고리 구성 원자로서 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 포함한다.
- [0370] 본 명세서에 있어서, "고리" 의 예는 "탄화수소 고리" 및 "헤테로사이클" 을 포함한다.
- [0371] 이하에서, 화학식 (I) 에서의 각 기호의 정의를 상세히 설명한다.
- [0372] R^1 은 치환기이다.
- [0373] R^1 은 바람직하게는
- [0374] (1) 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [0375] (2) 임의로 치환되는 C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [0376] (3) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [0377] (4) 임의로 치환되는 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는
- [0378] (5) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐))
- [0379] 이다.
- [0380] 상기에서 언급한 "임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기", "임의로 치환되는 C_{2-6} 알케닐기", "임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기", "임의로 치환되는 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기" 및 "임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기" 의 치환기의 예는 치환기 군 A 에서 선택되는 치환기를 포함한다. 치환기의 수는 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.
- [0381] R^1 은 보다 바람직하게는
- [0382] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [0383] (b) 시아노기,
- [0384] (c) 히드록시기, 및
- [0385] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0386] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [0387] (2) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [0388] (3) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [0389] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는

- [0390] (5) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐))
- [0391] 이다.
- [0392] R^1 은 더욱 바람직하게는
- [0393] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [0394] (b) 시아노기,
- [0395] (c) 히드록시기, 및
- [0396] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0397] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [0398] (2) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [0399] (3) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [0400] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는
- [0401] (5) 옥세타닐기
- [0402] 이다.
- [0403] R^1 은 더욱 바람직하게는
- [0404] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0405] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0406] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필),
- [0407] (2) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필), 또는
- [0408] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노)
- [0409] 이다.
- [0410] R^1 은 특히 바람직하게는
- [0411] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0412] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0413] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸), 또는
- [0414] (2) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필)
- [0415] 이다.
- [0416] 또다른 구현예로서, R^1 은 보다 바람직하게는
- [0417] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [0418] (b) 시아노기,
- [0419] (c) 히드록시기, 및
- [0420] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

- [0421] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [0422] (2) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [0423] (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [0424] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는
- [0425] (5) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐))
- [0426] 이다.
- [0427] 이 구현예에 있어서, R^1 은 더욱 바람직하게는
- [0428] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [0429] (b) 시아노기,
- [0430] (c) 히드록시기, 및
- [0431] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0432] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [0433] (2) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [0434] (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [0435] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는
- [0436] (5) 옥세타닐기
- [0437] 이다.
- [0438] 이 구현예에 있어서, R^1 은 더욱 바람직하게는
- [0439] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0440] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0441] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필),
- [0442] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필), 또는
- [0443] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노)
- [0444] 이다.
- [0445] 이 구현예에 있어서, R^1 은 더욱 바람직하게는
- [0446] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0447] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0448] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸),

- [0449] (2) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필), 또는
- [0450] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노)
- [0451] 이다.
- [0452] 이 구현예에 있어서, R^1 은 특히 바람직하게는
- [0453] (1) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸),
- [0454] (2) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필), 또는
- [0455] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노)
- [0456] 이다.
- [0457] 또는, R^1 은 특히 바람직하게는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸) 이다.
- [0458] R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 치환기이다.
- [0459] R^2 는 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0460] R^3 은 바람직하게는 수소 원자, 또는 아실기이다.
- [0461] R^3 은 보다 바람직하게는
- [0462] (1) 수소 원자,
- [0463] (2) 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [0464] (3) 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [0465] (4) 임의로 치환되는 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일),
- [0466] (5) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-10} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [0467] (6) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [0468] (7) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티디닐카르보닐, 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐일 수 있다)),
- [0469] (8) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로피라닐옥시카르보닐)),
- [0470] (9) 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐), 또는

- [0471] (10) 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐)
- [0472] 이다.
- [0473] 상기에서 언급한 "임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기", "임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기", "임의로 치환되는 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기", "임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기", "임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시-카르보닐기", "임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기", "임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기", "임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기" 및 "임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기" 의 치환기의 예는 각각 상기에서 언급한 "치환기" 를 포함한다. 치환기의 수는 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.
- [0474] R^3 은 더욱 바람직하게는
- [0475] (1) 수소 원자,
- [0476] (2) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0477] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),
- [0478] (c) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0479] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0480] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), 및
- [0481] (d) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸릴))
- [0482] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [0483] (3) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0484] (b) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필)
- [0485] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [0486] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일),
- [0487] (5) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0488] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0489] (c) 히드록시기,
- [0490] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0491] (e) 시아노기
- [0492] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-10} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),

- [0493] (6) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0494] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0495] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [0496] (7) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0497] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0498] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에 서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티디닐카르보닐, 5-아자스피로 [2.3]헥실카르보닐일 수 있다)),
- [0499] (8) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로 피라닐옥시카르보닐)),
- [0500] (9) C₆₋₁₄ 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐), 또는
- [0501] (10) C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐)
- [0502] 이다.
- [0503] R³ 은 더욱 바람직하게는
- [0504] (1) 수소 원자,
- [0505] (2) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0506] (b) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),
- [0507] (c) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0508] (ii) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0509] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),
- [0510] (d) 옥세타닐기, 및
- [0511] (e) 테트라히드로푸릴기
- [0512] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [0513] (3) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0514] (b) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필)
- [0515] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [0516] (4) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일),
- [0517] (5) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자),

- [0518] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0519] (c) 히드록시기,
- [0520] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0521] (e) 시아노기
- [0522] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [0523] (6) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0524] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0525] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [0526] (7) 옥세타닐카르보닐기,
- [0527] (8) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0528] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0529] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기,
- [0530] (9) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기,
- [0531] (10) 옥세타닐옥시카르보닐기,
- [0532] (11) 테트라히드로푸릴옥시카르보닐기,
- [0533] (12) 테트라히드로피라닐옥시카르보닐기,
- [0534] (13) 페녹시카르보닐기, 또는
- [0535] (14) 벤질옥시카르보닐기
- [0536] 이다.
- [0537] R^3 은 더욱 바람직하게는
- [0538] (1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),
- [0539] (2) C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 2-메틸프로파노일, 피발로일),
- [0540] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일),
- [0541] (4) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0542] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0543] (c) 히드록시기,
- [0544] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0545] (e) 시아노기
- [0546] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),

- [0547] (5) C₃₋₆ 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐),
- [0548] (6) 페녹시카르보닐기,
- [0549] (7) 옥세타닐카르보닐기,
- [0550] (8) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0551] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0552] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는
- [0553] (9) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기
- [0554] 이다.
- [0555] R³ 은 특히 바람직하게는
- [0556] (1) C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),
- [0557] (2) C₁₋₆ 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 2-메틸프로파노일, 피발로일),
- [0558] (3) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0559] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0560] (c) 히드록시기,
- [0561] (d) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0562] (e) 시아노기
- [0563] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₆ 시클로알킬-카르보닐기 (C₃₋₆ 시클로알킬-카르보닐기에서의 C₃₋₆ 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [0564] (4) 옥세타닐카르보닐기,
- [0565] (5) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0566] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0567] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는
- [0568] (6) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기
- [0569] 이다.
- [0570] 또다른 구현예로서, R³ 은 보다 바람직하게는
- [0571] (1) 수소 원자,
- [0572] (2) 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [0573] (3) 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [0574] (4) 임의로 치환되는 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),

- [0575] (5) 임의로 치환되는 N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [0576] (6) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르보닐기 (C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르보닐기에서의 C₃₋₁₀ 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [0577] (7) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [0578] (8) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티딘카르보닐, 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐일 수 있다)),
- [0579] (9) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로피라닐옥시카르보닐)),
- [0580] (10) 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐), 또는
- [0581] (11) 임의로 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐)
- [0582] 이다.
- [0583] 상기에서 언급한 "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기", "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기", "임의로 치환되는 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기", "임의로 치환되는 N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알콕시-카르바모일기", "임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르보닐기", "임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알콕시-카르보닐기", "임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기", "임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기", "임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴옥시-카르보닐기" 및 "임의로 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐기"의 치환기의 예는 각각 상기에서 언급한 "치환기"를 포함한다. 치환기의 수는 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.
- [0584] 이 구현예에 있어서, R³ 은 더욱 바람직하게는
- [0585] (1) 수소 원자,
- [0586] (2) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0587] (b) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),
- [0588] (c) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0589] (ii) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0590] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), 및
- [0591] (d) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸릴))
- [0592] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [0593] (3) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0594] (b) C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [0595] (c) 히드록시기, 및

- [0596] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0597] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [0598] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),
- [0599] (5) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [0600] (6) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0601] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0602] (c) 히드록시기,
- [0603] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0604] (e) 시아노기
- [0605] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-10} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [0606] (7) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0607] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0608] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [0609] (8) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0610] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0611] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티디닐카르보닐, 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐일 수 있다)),
- [0612] (9) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로피라닐옥시카르보닐)),
- [0613] (10) C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐), 또는
- [0614] (11) C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐)
- [0615] 이다.
- [0616] 이 구현예에 있어서, R^3 은 더욱 바람직하게는
- [0617] (1) 수소 원자,
- [0618] (2) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0619] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),
- [0620] (c) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

- [0621] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0622] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),
- [0623] (d) 옥세타닐기, 및
- [0624] (e) 테트라히드로푸릴기
- [0625] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [0626] (3) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0627] (b) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [0628] (c) 히드록시기, 및
- [0629] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0630] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [0631] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),
- [0632] (5) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [0633] (6) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0634] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0635] (c) 히드록시기,
- [0636] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0637] (e) 시아노기
- [0638] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [0639] (7) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0640] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0641] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [0642] (8) 옥세타닐카르보닐기,
- [0643] (9) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0644] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0645] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기,
- [0646] (10) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기,
- [0647] (11) 옥세타닐옥시카르보닐기,

- [0648] (12) 테트라히드로푸릴옥시카르보닐기,
- [0649] (13) 테트라히드로피라닐옥시카르보닐기,
- [0650] (14) 페녹시카르보닐기, 또는
- [0651] (15) 벤질옥시카르보닐기
- [0652] 이다.
- [0653] 이 구현예에 있어서, R^3 은 더욱 바람직하게는
- [0654] (1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),
- [0655] (2) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 2-메틸프로파노일, 피발로일),
- [0656] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일),
- [0657] (4) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0658] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0659] (c) 히드록시기,
- [0660] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0661] (e) 시아노기
- [0662] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]헵틸카르보닐일 수 있다),
- [0663] (5) C_{3-6} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐),
- [0664] (6) 페녹시카르보닐기,
- [0665] (7) 옥세타닐카르보닐기,
- [0666] (8) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0667] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0668] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는
- [0669] (9) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기
- [0670] 이다.
- [0671] 이 구현예에 있어서, R^3 은 특히 바람직하게는
- [0672] (1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),
- [0673] (2) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 2-메틸프로파노일, 피발로일),
- [0674] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일),
- [0675] (4) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0676] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0677] (c) 히드록시기,

- [0678] (d) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0679] (e) 시아노기
- [0680] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₆ 시클로알킬-카르보닐기 (C₃₋₆ 시클로알킬-카르보닐기에서의 C₃₋₆ 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [0681] (5) 옥세타닐카르보닐기,
- [0682] (6) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0683] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0684] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는
- [0685] (7) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기
- [0686] 이다.
- [0687] 또다른 구현예로서, R³ 은 보다 바람직하게는
- [0688] (1) 수소 원자,
- [0689] (2) 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [0690] (3) 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [0691] (4) 임의로 치환되는 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),
- [0692] (5) 임의로 치환되는 N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [0693] (6) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르보닐기 (C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르보닐기에서의 C₃₋₁₀ 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [0694] (7) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [0695] (8) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티디닐카르보닐, 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐, 이속사줄리디닐카르보닐일 수 있다)),
- [0696] (9) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로피라닐옥시카르보닐)),
- [0697] (10) 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐),
- [0698] (11) 임의로 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐),
- [0699] (12) 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 이미다졸릴, 피리다지닐)),
- [0700] (13) 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭

방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (예를 들어, 피라졸릴카르보닐, 푸릴카르보닐)), 또는

[0701] (14) 임의로 치환되는 트리-C₁₋₆ 알킬히드라지노-카르보닐기 (예를 들어, 트리메틸히드라지노카르보닐)

[0702] 이다.

[0703] 상기에서 언급한 "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기", "임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기", "임의로 치환되는 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기", "임의로 치환되는 N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알콕시-카르바모일기", "임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르보닐기", "임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알콕시-카르보닐기", "임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기", "임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기", "임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴옥시-카르보닐기", "임의로 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐기", "임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기", "임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기" 및 "트리-C₁₋₆ 알킬히드라지노-카르보닐기" 의 치환기의 예는 각각 상기에서 언급한 "치환기" 를 포함한다. 치환기의 수는 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0704] 이 구현예에 있어서, R³ 은 더욱 바람직하게는

[0705] (1) 수소 원자,

[0706] (2) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),

[0707] (b) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),

[0708] (c) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[0709] (ii) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)

[0710] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), 및

[0711] (d) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸릴))

[0712] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),

[0713] (3) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),

[0714] (b) C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),

[0715] (c) 히드록시기, 및

[0716] (d) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

[0717] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),

[0718] (4) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),

[0719] (5) N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),

[0720] (6) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),

[0721] (b) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[0722] (ii) 히드록시기

- [0723] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0724] (c) 히드록시기,
- [0725] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0726] (e) 시아노기
- [0727] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-10} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [0728] (7) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0729] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0730] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [0731] (8) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0732] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0733] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티디닐카르보닐, 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐, 이속사졸리디닐카르보닐일 수 있다)),
- [0734] (9) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로피라닐옥시카르보닐)),
- [0735] (10) C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐),
- [0736] (11) C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐),
- [0737] (12) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 염소 원자), 및
- [0738] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸)
- [0739] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 이미다졸릴, 피리다지닐)),
- [0740] (13) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (예를 들어, 피라졸릴카르보닐, 푸릴카르보닐)), 또는
- [0741] (14) 트리- C_{1-6} 알킬히드라지노-카르보닐기 (예를 들어, 트리메틸히드라지노카르보닐)
- [0742] 이다.
- [0743] 이 구현예에 있어서, R^3 은 더욱 바람직하게는
- [0744] (1) 수소 원자,
- [0745] (2) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0746] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),
- [0747] (c) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

- [0748] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0749] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),
- [0750] (d) 옥세타닐기, 및
- [0751] (e) 테트라히드로푸릴기
- [0752] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [0753] (3) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0754] (b) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [0755] (c) 히드록시기, 및
- [0756] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0757] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [0758] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),
- [0759] (5) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [0760] (6) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0761] (b) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0762] (ii) 히드록시기
- [0763] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0764] (c) 히드록시기,
- [0765] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0766] (e) 시아노기
- [0767] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [0768] (7) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0769] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0770] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [0771] (8) 옥세타닐카르보닐기,
- [0772] (9) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0773] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0774] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기,

- [0775] (10) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기,
- [0776] (11) 옥세타닐옥시카르보닐기,
- [0777] (12) 테트라히드로푸릴옥시카르보닐기,
- [0778] (13) 테트라히드로피라닐옥시카르보닐기,
- [0779] (14) 페녹시카르보닐기,
- [0780] (15) 벤질옥시카르보닐기,
- [0781] (16) 이속사졸리디닐카르보닐기,
- [0782] (17) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 피라졸릴카르보닐기,
- [0783] (18) 푸릴카르보닐기,
- [0784] (19) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸) 로 임의로 치환되는 이미다졸릴기,
- [0785] (20) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 염소 원자), 및
- [0786] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0787] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 피리다지닐기, 또는
- [0788] (21) 트리- C_{1-6} 알킬히드라지노-카르보닐기 (예를 들어, 트리메틸히드라지노카르보닐)
- [0789] 이다.
- [0790] 이 구현예에 있어서, R^3 은 더욱 바람직하게는
- [0791] (1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),
- [0792] (2) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 2-메틸프로파노일, 피발로일),
- [0793] (3) 노노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일),
- [0794] (4) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [0795] (5) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0796] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0797] (c) 히드록시기,
- [0798] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0799] (e) 시아노기
- [0800] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [0801] (6) C_{3-6} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐),
- [0802] (7) 페녹시카르보닐기,
- [0803] (8) 옥세타닐카르보닐기,
- [0804] (9) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0805] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)

- [0806] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는
- [0807] (10) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기
- [0808] 이다.
- [0809] 이 구현예에 있어서, R^3 은 더욱 바람직하게는
- [0810] (1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),
- [0811] (2) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 2-메틸프로파노일, 피발로일),
- [0812] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일),
- [0813] (4) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [0814] (5) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0815] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [0816] (c) 히드록시기,
- [0817] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [0818] (e) 시아노기
- [0819] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]헵틸카르보닐일 수 있다),
- [0820] (6) 옥세타닐카르보닐기,
- [0821] (7) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0822] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0823] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는
- [0824] (8) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기
- [0825] 이다.
- [0826] 이 구현예에 있어서, R^3 은 특히 바람직하게는
- [0827] (1) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 2-메틸프로파노일),
- [0828] (2) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일),
- [0829] (3) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일), 또는
- [0830] (4) 아제티디닐카르보닐기
- [0831] 이다.
- [0832] 또는, R^3 은 특히 바람직하게는 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 2-메틸프로파노일) 이다.
- [0833] R^4 및 R^5 는 바람직하게는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 이다.
- [0834] R^4 및 R^5 는 특히 바람직하게는 모두 수소 원자이다.

- [0835] 고리 A 는 임의로 추가로 치환되는 4- 내지 7-원 질소-함유 모노시클릭 포화 헤테로사이클이다.
- [0836] 고리 A 는 화학식 (I) 에서의 R^3 , $-NR^2SO_2R^1$ 및 $-CR^4R^5$ -고리 B 이외에, 임의로 치환기를 가진다. 치환기의 예는 상기에서 언급한 "치환기" 를 포함한다. 치환기의 수는 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.
- [0837] 고리 A 는 바람직하게는
- [0838] (1) 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [0839] (2) 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는
- [0840] (3) 임의로 추가로 치환되는 아제티딘 고리
- [0841] 이다.
- [0842] 고리 A 는 보다 바람직하게는
- [0843] (1) 피롤리딘 고리,
- [0844] (2) 피페리딘 고리, 또는
- [0845] (3) 아제티딘 고리
- [0846] 이다.
- [0847] 고리 A 는 더욱 바람직하게는
- [0848] (1) 피롤리딘 고리, 또는
- [0849] (2) 피페리딘 고리
- [0850] 이다.
- [0851] 고리 B 는 임의로 추가로 치환되는 고리이다.
- [0852] 고리 B 는 화학식 (I) 에서의 $-CR^4R^5$ -고리 A 이외에, 임의로 치환기를 가진다. 치환기의 예는 상기에서 언급한 "치환기" 를 포함한다. 치환기의 수는 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.
- [0853] 고리 B 는 바람직하게는
- [0854] (1) 임의로 추가로 치환되는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌),
- [0855] (2) 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸)), 또는
- [0856] (3) 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비-또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 디벤조푸란))
- [0857] 이다.
- [0858] 고리 B 는 보다 바람직하게는
- [0859] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [0860] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [0861] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [0862] (d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),

- [0863] (e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트라이소프로필실릴옥시),
- [0864] (f) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [0865] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
및
- [0866] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0867] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [0868] (g) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [0869] (h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [0870] (i) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [0871] (j) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [0872] (k) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [0873] (1) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 및
- [0874] (m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [0875] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌),
- [0876] (2) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [0877] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필), 및
- [0878] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [0879] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸)), 또는
- [0880] (3) (a) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [0881] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [0882] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 디벤조푸란))
- [0883] 이다.
- [0884] 고리 B 는 더욱 바람직하게는
- [0885] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [0886] (b) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이

소프로필),

- [0887] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [0888] (d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),
- [0889] (e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아소프로필실릴옥시),
- [0890] (f) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [0891] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
및
- [0892] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0893] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [0894] (g) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [0895] (h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [0896] (i) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [0897] (j) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [0898] (k) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [0899] (l) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 및
- [0900] (m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리딘)), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [0901] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [0902] (2) 나프탈렌 고리,
- [0903] (3) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [0904] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 이소프로필), 및
- [0905] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [0906] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [0907] (4) 1 또는 2 개의 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [0908] (5) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [0909] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0910] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [0911] (6) 1 또는 2 개의 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,

- [0912] (7) 1 내지 3 개의 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [0913] (8) (a) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [0914] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [0915] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는
- [0916] (9) 디벤조푸란 고리
- [0917] 이다.
- [0918] 고리 B 는 더욱 바람직하게는
- [0919] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [0920] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [0921] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [0922] (d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),
- [0923] (e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),
- [0924] (f) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [0925] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [0926] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [0927] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [0928] (g) 페녹시기,
- [0929] (h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [0930] (i) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [0931] (j) C_{3-6} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [0932] (k) C_{3-6} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [0933] (l) 피리딜기,
- [0934] (m) 티에닐기,
- [0935] (n) 피리미디닐기,
- [0936] (o) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 피라졸릴기,
- [0937] (p) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기,
- [0938] (q) 피롤리디닐기, 및
- [0939] (r) 디히드로인돌릴기
- [0940] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [0941] (2) 나프탈렌 고리,
- [0942] (3) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기,

- [0943] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 이소프로필), 및
- [0944] (c) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [0945] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [0946] (4) 1 또는 2 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [0947] (5) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기, 및
- [0948] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0949] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [0950] (6) 1 또는 2 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [0951] (7) 1 내지 3 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [0952] (8) (a) 페닐기, 및
- [0953] (b) 피리미디닐기
- [0954] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는
- [0955] (9) 디벤조푸란 고리
- [0956] 이다.
- [0957] 고리 B 는 더욱 바람직하게는
- [0958] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [0959] (b) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일),
- [0960] (c) 트리-C₁₋₆ 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),
- [0961] (d) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0962] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [0963] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [0964] (e) 페녹시기,
- [0965] (f) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [0966] (g) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로부틸),
- [0967] (h) C₃₋₆ 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [0968] (i) 티에닐기,
- [0969] (j) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기, 및
- [0970] (k) 피롤리디닐기
- [0971] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [0972] (2) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기, 및
- [0973] (b) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [0974] 에서 선택되는 1 개의 치환기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [0975] (3) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [0976] (4) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는

티아졸 고리,

[0977] (5) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는

[0978] (6) 디벤조푸란 고리

[0979] 이다.

[0980] 고리 B 는 특히 바람직하게는

[0981] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[0982] (b) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및

[0983] (ii) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)

[0984] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기

[0985] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 추가로 치환되는 벤젠 고리,

[0986] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,

[0987] (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리, 또는

[0988] (4) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리

[0989] 이다.

[0990] 또다른 구현예로서, 고리 B 는 바람직하게는

[0991] (1) 임의로 추가로 치환되는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌),

[0992] (2) 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 벤조푸란)), 또는

[0993] (3) 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 디벤조푸란))

[0994] 이다.

[0995] 이 구현예에 있어서, 고리 B 는 보다 바람직하게는

[0996] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),

[0997] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),

[0998] (c) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),

[0999] (d) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),

[1000] (e) 트리-C₁₋₆ 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리이소프로필실릴옥시),

[1001] (f) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),

[1002] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및

[1003] (iii) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

- [1004] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1005] (g) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [1006] (h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [1007] (i) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1008] (j) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1009] (k) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1010] (1) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 및
- [1011] (m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [1012] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌),
- [1013] (2) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1014] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필), 및
- [1015] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [1016] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 벤조푸란)), 또는
- [1017] (3) (a) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [1018] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [1019] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 디벤조푸란))
- [1020] 이다.
- [1021] 이 구현예에 있어서, 고리 B 는 더욱 바람직하게는
- [1022] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [1023] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [1024] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [1025] (d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),
- [1026] (e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),

- [1027] (f) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1028] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
및
- [1029] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1030] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1031] (g) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [1032] (h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [1033] (i) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1034] (j) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1035] (k) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1036] (1) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 및
- [1037] (m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리딘)), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [1038] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [1039] (2) 나프탈렌 고리,
- [1040] (3) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1041] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 이소프로필), 및
- [1042] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [1043] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1044] (4) 1 또는 2 개의 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [1045] (5) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [1046] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1047] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [1048] (6) 1 또는 2 개의 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [1049] (7) 1 내지 3 개의 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [1050] (8) (a) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [1051] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [1052] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리,

- [1053] (9) 디벤조푸란 고리, 또는
- [1054] (10) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 이소프로필) 로 임의로 추가로 치환되는 벤조푸란 고리
- [1055] 이다.
- [1056] 이 구현예에 있어서, 고리 B 는 더욱 바람직하게는
- [1057] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [1058] (b) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [1059] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [1060] (d) 노노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),
- [1061] (e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리이소프로필실릴옥시),
- [1062] (f) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1063] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [1064] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1065] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [1066] (g) 페녹시기,
- [1067] (h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [1068] (i) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1069] (j) C_{3-6} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1070] (k) C_{3-6} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1071] (l) 피리딜기,
- [1072] (m) 티에닐기,
- [1073] (n) 피리미디닐기,
- [1074] (o) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 피라졸릴기,
- [1075] (p) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기,
- [1076] (q) 피롤리디닐기, 및
- [1077] (r) 디히드로인돌릴기
- [1078] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [1079] (2) 나프탈렌 고리,
- [1080] (3) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기,
- [1081] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 이소프로필), 및
- [1082] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [1083] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피리딘 고리,

- [1084] (4) 1 또는 2 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [1085] (5) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기, 및
- [1086] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1087] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [1088] (6) 1 또는 2 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [1089] (7) 1 내지 3 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [1090] (8) (a) 페닐기, 및
- [1091] (b) 피리미디닐기
- [1092] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리,
- [1093] (9) 디벤조푸란 고리, 또는
- [1094] (10) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 이소프로필) 로 임의로 추가로 치환되는 벤조푸란 고리
- [1095] 이다.
- [1096] 이 구현예에 있어서, 고리 B 는 더욱 바람직하게는
- [1097] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1098] (b) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일),
- [1099] (c) 트리-C₁₋₆ 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),
- [1100] (d) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [1101] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1102] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [1103] (e) 페녹시기,
- [1104] (f) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [1105] (g) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로부틸),
- [1106] (h) C₃₋₆ 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1107] (i) 티에닐기,
- [1108] (j) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기, 및
- [1109] (k) 피롤리디닐기
- [1110] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [1111] (2) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기, 및
- [1112] (b) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [1113] 에서 선택되는 1 개의 치환기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1114] (3) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [1115] (4) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [1116] (5) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는

- [1117] (6) 디벤조푸란 고리
- [1118] 이다.
- [1119] 또다른 구현예로서, 고리 B 는 바람직하게는
- [1120] (a) 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴기,
- [1121] (b) 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴옥시기,
- [1122] (c) 임의로 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬기,
- [1123] (d) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬기,
- [1124] (e) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알케닐기,
- [1125] (f) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알콕시기,
- [1126] (g) 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기, 또는
- [1127] (h) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기
- [1128] 로 추가로 치환되며,
- [1129] 추가의 치환기를 임의로 가지는
- [1130] 고리이다.
- [1131] 이 구현예에 있어서, 고리 B 는 보다 바람직하게는
- [1132] (1) (a) 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1133] (b) 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [1134] (c) 임의로 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [1135] (d) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1136] (e) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1137] (f) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1138] (g) 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 또는
- [1139] (h) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리디닐), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [1140] 로 추가로 치환되며,
- [1141] 추가의 치환기를 임의로 가지는
- [1142] C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠),
- [1143] (2) 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되며,
- [1144] 추가의 치환기를 임의로 가지는
- [1145] 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸)), 또는

- [1146] (3) (a) 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 또는
- [1147] (b) 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [1148] 로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘))
- [1149] 이다.
- [1150] 이 구현예에 있어서, 고리 B 는 더욱 바람직하게는
- [1151] (1) (a) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1152] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [1153] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1154] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1155] (b) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [1156] (c) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [1157] (d) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1158] (e) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1159] (f) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1160] (g) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 또는
- [1161] (h) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리딘)), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [1162] 로 추가로 치환되며,
- [1163] (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1164] (j) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1165] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는
- [1166] C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠),
- [1167] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되며,
- [1168] 1 또는 2 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 추가로 치환되는
- [1169] 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸)), 또는
- [1170] (3) (a) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 또는
- [1171] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기

(예를 들어, 피리미디닐))

- [1172] 로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘))
- [1173] 이다.
- [1174] 이 구현예에 있어서, 고리 B 는 더욱 바람직하게는
- [1175] (1) (a) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1176] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [1177] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1178] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1179] (b) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [1180] (c) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [1181] (d) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1182] (e) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1183] (f) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1184] (g) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 또는
- [1185] (h) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리딘)), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [1186] 로 추가로 치환되며,
- [1187] (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1188] (j) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1189] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는
- [1190] 벤젠 고리,
- [1191] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1192] (3) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [1193] (4) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되며,
- [1194] 1 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 추가로 치환되는
- [1195] 티아졸 고리,
- [1196] (5) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,

- [1197] (6) C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리, 또는
- [1198] (7) (a) C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [1199] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [1200] 로 추가로 치환되는 피페리딘 고리
- [1201] 이다.
- [1202] 이 구현예에 있어서, 고리 B 는 더욱 바람직하게는
- [1203] (1) (a) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1204] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [1205] (iii) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1206] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [1207] (b) 페녹시기,
- [1208] (c) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [1209] (d) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1210] (e) C₃₋₆ 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1211] (f) C₃₋₆ 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1212] (g) 피리딜기,
- [1213] (h) 티에닐기,
- [1214] (i) 피리미디닐기,
- [1215] (j) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 피라졸릴기,
- [1216] (k) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기,
- [1217] (l) 피롤리디닐기, 또는
- [1218] (m) 디히드로인돌릴기
- [1219] 로 추가로 치환되며,
- [1220] (o) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1221] (p) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1222] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는
- [1223] 벤젠 고리,
- [1224] (2) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1225] (3) 페닐기로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [1226] (4) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기로 추가로 치환되며,
- [1227] 1 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 추가로 치환되는

- [1228] 티아졸 고리,
- [1229] (5) 페닐기로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [1230] (6) 페닐기로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리, 또는
- [1231] (7) (a) 페닐기, 또는
- [1232] (b) 피리미디닐기
- [1233] 로 추가로 치환되는 피페리딘 고리
- [1234] 이다.
- [1235] 이 구현예에 있어서, 고리 B 는 더욱 바람직하게는
- [1236] (1) (a) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [1237] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1238] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [1239] (b) 폐녹시기,
- [1240] (c) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [1241] (d) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로부틸),
- [1242] (e) C_{3-6} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1243] (f) 티에닐기,
- [1244] (g) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기, 또는
- [1245] (h) 피롤리디닐기
- [1246] 로 추가로 치환되며,
- [1247] 1 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 추가로 치환되는
- [1248] 벤젠 고리,
- [1249] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1250] (3) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [1251] (4) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리, 또는
- [1252] (5) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리
- [1253] 이다.
- [1254] 이 구현예에 있어서, 고리 B 는 특히 바람직하게는
- [1255] (1) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [1256] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1257] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되며,
- [1258] 1 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 추가로 치환되는
- [1259] 벤젠 고리,
- [1260] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는

피리딘 고리,

[1261] (3) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리, 또는

[1262] (4) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리

[1263] 이다.

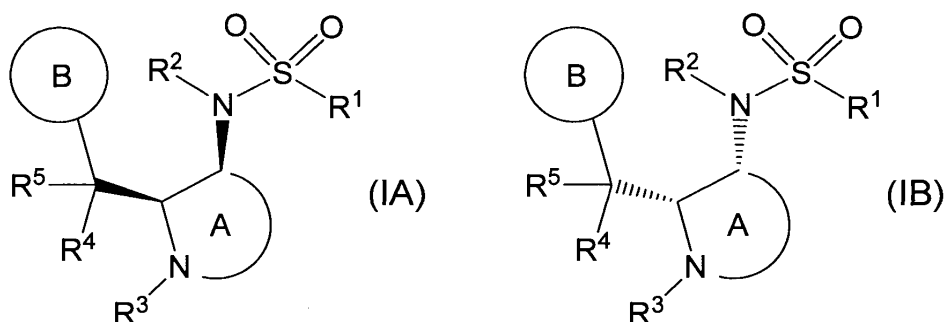
[1264] 이 구현예에 있어서, 고리 B 는 가장 바람직하게는

[1265] 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되며,

[1266] 1 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 추가로 치환되는

[1267] 벤젠 고리이다.

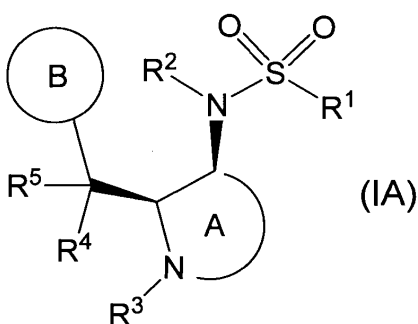
[1268] 화합물 (I) 의 고리 A 에 대해, $-NR^2SO_2R^1$ 이 결합하는 탄소 원자 및 $-CR^4R^5$ -고리 B 가 결합하는 탄소 원자에 기초한 구성 (예를 들어, 고리 A 가 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리인 경우, 2- 및 3-위치에 기초한 구성) 은 바람직하게는 시스-형태이다. 즉, 화합물 (I) 은 바람직하게는 하기 화학식 (IA) 또는 (IB) 로 표시되며:



[1269]

[1270] (식 중, 각 기호는 상기에서 정의한 바와 같다),

[1271] 보다 바람직하게는 하기 화학식 (IA) 로 표시된다:



[1272]

[1273] (식 중, 각 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[1274] 화합물 (I) 의 바람직한 예는 하기의 화합물을 포함한다. 이들 화합물은 바람직하게는 상기 화학식 (IA) 또는 (IB) 로 표시되며, 보다 바람직하게는 화학식 (IA) 로 표시된다.

[1275] [화합물 A-1]

[1276] R^1 이

[1277] (1) 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),

[1278] (2) 임의로 치환되는 C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),

[1279] (3) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),

- [1280] (4) 임의로 치환되는 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는
- [1281] (5) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐))
- [1282] 이고;
- [1283] R² 가 수소 원자이고;
- [1284] R³ 이
- [1285] (1) 수소 원자,
- [1286] (2) 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [1287] (3) 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [1288] (4) 임의로 치환되는 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일),
- [1289] (5) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르보닐기 (C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르보닐기에서의 C₃₋₁₀ 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [1290] (6) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [1291] (7) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티딘카르보닐, 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐일 수 있다)),
- [1292] (8) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로피라닐옥시카르보닐)),
- [1293] (9) 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐), 또는
- [1294] (10) 임의로 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐)
- [1295] 이고;
- [1296] R⁴ 및 R⁵ 가 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 이고;
- [1297] 고리 A 가
- [1298] (1) 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [1299] (2) 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는
- [1300] (3) 임의로 추가로 치환되는 아제티딘 고리
- [1301] 이고;
- [1302] 고리 B 가
- [1303] (1) 임의로 추가로 치환되는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌),
- [1304] (2) 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향

족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸)), 또는

[1305] (3) 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 디벤조푸란))

[1306] 인 화합물 (I).

[1307] [화합물 B-1]

[1308] R^1 이

[1309] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),

[1310] (b) 시아노기,

[1311] (c) 히드록시기, 및

[1312] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

[1313] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),

[1314] (2) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),

[1315] (3) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),

[1316] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는

[1317] (5) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐))

[1318] 이고;

[1319] R^2 가 수소 원자이고;

[1320] R^3 이

[1321] (1) 수소 원자,

[1322] (2) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자),

[1323] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),

[1324] (c) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[1325] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)

[1326] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), 및

[1327] (d) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸릴))

[1328] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),

[1329] (3) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[1330] (b) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필)

- [1331] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [1332] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일),
- [1333] (5) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1334] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [1335] (c) 히드록시기,
- [1336] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [1337] (e) 시아노기
- [1338] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-10} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [1339] (6) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1340] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1341] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [1342] (7) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1343] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1344] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티딘카르보닐, 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐일 수 있다)),
- [1345] (8) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로피라닐옥시카르보닐)),
- [1346] (9) C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐), 또는
- [1347] (10) C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐)
- [1348] 이고;
- [1349] R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 이고;
- [1350] 고리 A 가
- [1351] (1) 피롤리딘 고리,
- [1352] (2) 피페리딘 고리, 또는
- [1353] (3) 아제티딘 고리
- [1354] 이고;
- [1355] 고리 B 가
- [1356] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),

- [1357] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [1358] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [1359] (d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),
- [1360] (e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),
- [1361] (f) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1362] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [1363] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1364] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1365] (g) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [1366] (h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [1367] (i) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1368] (j) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1369] (k) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1370] (l) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 및
- [1371] (m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [1372] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌),
- [1373] (2) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1374] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필), 및
- [1375] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [1376] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸)), 또는
- [1377] (3) (a) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [1378] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [1379] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 디벤조푸란))

- [1380] 인 화합물 (I).
- [1381] [화합물 C-1]
- [1382] 고리 B 가
- [1383] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [1384] (b) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [1385] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [1386] (d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),
- [1387] (e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),
- [1388] (f) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1389] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [1390] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1391] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1392] (g) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [1393] (h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [1394] (i) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1395] (j) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1396] (k) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1397] (1) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 및
- [1398] (m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리딘)), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴)
- [1399] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [1400] (2) 나프탈렌 고리,
- [1401] (3) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1402] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 이소프로필), 및
- [1403] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [1404] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1405] (4) 1 또는 2 개의 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [1406] (5) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어,

페닐), 및

- [1407] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1408] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [1409] (6) 1 또는 2 개의 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [1410] (7) 1 내지 3 개의 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [1411] (8) (a) C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [1412] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [1413] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는
- [1414] (9) 디벤조푸란 고리
- [1415] 인 상기에서 언급한 화합물 B-1.
- [1416] [화합물 D-1]
- [1417] R¹ 이
- [1418] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1419] (b) 시아노기,
- [1420] (c) 히드록시기, 및
- [1421] (d) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1422] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [1423] (2) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [1424] (3) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [1425] (4) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는
- [1426] (5) 옥세타닐기
- [1427] 이고;
- [1428] R² 가 수소 원자이고;
- [1429] R³ 이
- [1430] (1) 수소 원자,
- [1431] (2) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1432] (b) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),
- [1433] (c) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1434] (ii) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1435] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),

- [1436] (d) 옥세타닐기, 및
- [1437] (e) 테트라히드로푸릴기
- [1438] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [1439] (3) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1440] (b) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필)
- [1441] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [1442] (4) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일),
- [1443] (5) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1444] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [1445] (c) 히드록시기,
- [1446] (d) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [1447] (e) 시아노기
- [1448] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₆ 시클로알킬-카르보닐기 (C₃₋₆ 시클로알킬-카르보닐기에서의 C₃₋₆ 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]헵틸카르보닐일 수 있다),
- [1449] (6) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1450] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1451] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₆ 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [1452] (7) 옥세타닐카르보닐기,
- [1453] (8) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1454] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1455] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기,
- [1456] (9) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기,
- [1457] (10) 옥세타닐옥시카르보닐기,
- [1458] (11) 테트라히드로푸릴옥시카르보닐기,
- [1459] (12) 테트라히드로피라닐옥시카르보닐기,
- [1460] (13) 페녹시카르보닐기, 또는
- [1461] (14) 벤질옥시카르보닐기
- [1462] 이고;
- [1463] R⁴ 및 R⁵ 가 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 이고;

- [1464] 고리 A 가
- [1465] (1) 피롤리딘 고리,
- [1466] (2) 피페리딘 고리, 또는
- [1467] (3) 아제티딘 고리
- [1468] 이고;
- [1469] 고리 B 가
- [1470] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [1471] (b) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [1472] (c) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [1473] (d) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),
- [1474] (e) 트리-C₁₋₆ 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리이소프로필실릴옥시),
- [1475] (f) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1476] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [1477] (iii) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1478] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [1479] (g) 페녹시기,
- [1480] (h) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [1481] (i) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1482] (j) C₃₋₆ 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1483] (k) C₃₋₆ 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1484] (l) 피리딜기,
- [1485] (m) 티에닐기,
- [1486] (n) 피리미디닐기,
- [1487] (o) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 피라졸릴기,
- [1488] (p) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기,
- [1489] (q) 피롤리디닐기, 및
- [1490] (r) 디히드로인돌릴기
- [1491] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [1492] (2) 나프탈렌 고리,
- [1493] (3) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기,
- [1494] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 이소프로필), 및

- [1495] (c) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [1496] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1497] (4) 1 또는 2 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [1498] (5) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기, 및
- [1499] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1500] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [1501] (6) 1 또는 2 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [1502] (7) 1 내지 3 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [1503] (8) (a) 페닐기, 및
- [1504] (b) 피리미디닐기
- [1505] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는
- [1506] (9) 디벤조푸란 고리
- [1507] 인 화합물 (I).
- [1508] [화합물 E-1]
- [1509] R¹ 이
- [1510] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [1511] (b) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1512] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필),
- [1513] (2) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필), 또는
- [1514] (3) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노)
- [1515] 이고;
- [1516] R² 가 수소 원자이고;
- [1517] R³ 이
- [1518] (1) C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),
- [1519] (2) C₁₋₆ 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 2-메틸프로파노일, 피발로일),
- [1520] (3) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일),
- [1521] (4) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1522] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [1523] (c) 히드록시기,
- [1524] (d) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [1525] (e) 시아노기
- [1526] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₆ 시클로알킬-카르보닐기 (C₃₋₆ 시클로알킬-카르보닐
기에서의 C₃₋₆ 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로

[1.1.1] 펜틸카르보닐일 수 있다),

[1527] (5) C₃₋₆ 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐),

[1528] (6) 페녹시카르보닐기,

[1529] (7) 옥세타닐카르보닐기,

[1530] (8) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[1531] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)

[1532] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는

[1533] (9) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기

[1534] 이고;

[1535] R⁴ 및 R⁵ 가 모두 수소 원자이고;

[1536] 고리 A 가

[1537] (1) 피롤리딘 고리, 또는

[1538] (2) 피페리딘 고리

[1539] 이고;

[1540] 고리 B 가

[1541] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자),

[1542] (b) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일),

[1543] (c) 트리-C₁₋₆ 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),

[1544] (d) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[1545] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)

[1546] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,

[1547] (e) 페녹시기,

[1548] (f) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,

[1549] (g) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로부틸),

[1550] (h) C₃₋₆ 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),

[1551] (i) 티에닐기,

[1552] (j) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기, 및

[1553] (k) 피롤리디닐기

[1554] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 추가로 치환되는 벤젠 고리,

[1555] (2) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기, 및

[1556] (b) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)

[1557] 에서 선택되는 1 개의 치환기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,

[1558] (3) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피라졸 고리,

[1559] (4) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는

티아졸 고리,

[1560] (5) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는

[1561] (6) 디벤조푸란 고리

[1562] 인 화합물 (I).

[1563] [화합물 F-1]

[1564] R^1 이

[1565] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[1566] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

[1567] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸), 또는

[1568] (2) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필)

[1569] 이고;

[1570] R^2 가 수소 원자이고;

[1571] R^3 이

[1572] (1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),

[1573] (2) C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 2-메틸프로파노일, 피발로일),

[1574] (3) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),

[1575] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),

[1576] (c) 히드록시기,

[1577] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및

[1578] (e) 시아노기

[1579] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로 [1.1.1] 펜틸카르보닐일 수 있다),

[1580] (4) 옥세타닐카르보닐기,

[1581] (5) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[1582] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)

[1583] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는

[1584] (6) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기

[1585] 이고;

[1586] R^4 및 R^5 가 모두 수소 원자이고;

[1587] 고리 A 가

[1588] (1) 피롤리딘 고리, 또는

[1589] (2) 피페리딘 고리

- [1590] 이고;
- [1591] 고리 B 가
- [1592] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1593] (b) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1594] (ii) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1595] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기
- [1596] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [1597] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1598] (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리, 또는
- [1599] (4) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리
- [1600] 인 화합물 (I).
- [1601] [화합물 A-2]
- [1602] R¹ 이
- [1603] (1) 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [1604] (2) 임의로 치환되는 C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [1605] (3) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [1606] (4) 임의로 치환되는 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는
- [1607] (5) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐))
- [1608] 이고;
- [1609] R² 가 수소 원자이고;
- [1610] R³ 이
- [1611] (1) 수소 원자,
- [1612] (2) 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [1613] (3) 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [1614] (4) 임의로 치환되는 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),
- [1615] (5) 임의로 치환되는 N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [1616] (6) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르보닐기 (C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르보닐기에서의 C₃₋₁₀ 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),

- [1617] (7) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [1618] (8) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티디닐카르보닐, 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐일 수 있다)),
- [1619] (9) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로피라닐옥시카르보닐)),
- [1620] (10) 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐), 또는
- [1621] (11) 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐)
- [1622] 이고;
- [1623] R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 이고;
- [1624] 고리 A 가
- [1625] (1) 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [1626] (2) 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는
- [1627] (3) 임의로 추가로 치환되는 아제티딘 고리
- [1628] 이고;
- [1629] 고리 B 가
- [1630] (1) 임의로 추가로 치환되는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌),
- [1631] (2) 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸)), 또는
- [1632] (3) 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비-또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 디벤조푸란))
- [1633] 인 화합물 (I).
- [1634] [화합물 B-2]
- [1635] R^1 이
- [1636] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1637] (b) 시아노기,
- [1638] (c) 히드록시기, 및
- [1639] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1640] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [1641] (2) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [1642] (3) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [1643] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는

- [1644] (5) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐))
- [1645] 이고;
- [1646] R^2 가 수소 원자이고;
- [1647] R^3 이
- [1648] (1) 수소 원자,
- [1649] (2) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1650] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),
- [1651] (c) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1652] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1653] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), 및
- [1654] (d) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸릴))
- [1655] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [1656] (3) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1657] (b) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [1658] (c) 히드록시기, 및
- [1659] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1660] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [1661] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),
- [1662] (5) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [1663] (6) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1664] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [1665] (c) 히드록시기,
- [1666] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [1667] (e) 시아노기
- [1668] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-10} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [1669] (7) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

- [1670] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1671] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [1672] (8) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1673] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1674] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티디닐카르보닐, 5-아자스피로 [2.3]헥실카르보닐일 수 있다)),
- [1675] (9) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로피라닐옥시카르보닐)),
- [1676] (10) C₆₋₁₄ 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐), 또는
- [1677] (11) C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐)
- [1678] 이고;
- [1679] R⁴ 및 R⁵ 가 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 이고;
- [1680] 고리 A 가
- [1681] (1) 피롤리딘 고리,
- [1682] (2) 피페리딘 고리, 또는
- [1683] (3) 아제티딘 고리
- [1684] 이고;
- [1685] 고리 B 가
- [1686] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [1687] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [1688] (c) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [1689] (d) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),
- [1690] (e) 트리-C₁₋₆ 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),
- [1691] (f) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1692] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [1693] (iii) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1694] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1695] (g) C₆₋₁₄ 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [1696] (h) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),

- [1697] (i) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1698] (j) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1699] (k) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1700] (1) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 및
- [1701] (m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리딘)), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [1702] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌),
- [1703] (2) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1704] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필), 및
- [1705] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [1706] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸)), 또는
- [1707] (3) (a) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [1708] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [1709] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 디벤조푸란))
- [1710] 인 화합물 (I).
- [1711] [화합물 C-2]
- [1712] 고리 B 가
- [1713] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [1714] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [1715] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [1716] (d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),
- [1717] (e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리이소프로필실릴옥시),
- [1718] (f) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1719] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [1720] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

- [1721] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1722] (g) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [1723] (h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [1724] (i) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1725] (j) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1726] (k) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1727] (1) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 및
- [1728] (m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리디닐), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [1729] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [1730] (2) 나프탈렌 고리,
- [1731] (3) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [1732] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 이소프로필), 및
- [1733] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [1734] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1735] (4) 1 또는 2 개의 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [1736] (5) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [1737] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1738] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [1739] (6) 1 또는 2 개의 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [1740] (7) 1 내지 3 개의 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [1741] (8) (a) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [1742] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [1743] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는
- [1744] (9) 디벤조푸란 고리
- [1745] 인 상기에서 언급한 화합물 B-2.
- [1746] [화합물 D-2]
- [1747] R^1 이

- [1748] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1749] (b) 시아노기,
- [1750] (c) 히드록시기, 및
- [1751] (d) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1752] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [1753] (2) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [1754] (3) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [1755] (4) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는
- [1756] (5) 옥세타닐기
- [1757] 이고;
- [1758] R² 가 수소 원자이고;
- [1759] R³ 이
- [1760] (1) 수소 원자,
- [1761] (2) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1762] (b) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),
- [1763] (c) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1764] (ii) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1765] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),
- [1766] (d) 옥세타닐기, 및
- [1767] (e) 테트라히드로푸릴기
- [1768] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [1769] (3) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1770] (b) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [1771] (c) 히드록시기, 및
- [1772] (d) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1773] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [1774] (4) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),
- [1775] (5) N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),

- [1776] (6) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1777] (b) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [1778] (c) 히드록시기,
- [1779] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [1780] (e) 시아노기
- [1781] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [1782] (7) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1783] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1784] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [1785] (8) 옥세타닐카르보닐기,
- [1786] (9) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1787] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1788] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기,
- [1789] (10) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기,
- [1790] (11) 옥세타닐옥시카르보닐기,
- [1791] (12) 테트라히드로푸릴옥시카르보닐기,
- [1792] (13) 테트라히드로피라닐옥시카르보닐기,
- [1793] (14) 페녹시카르보닐기, 또는
- [1794] (15) 벤질옥시카르보닐기
- [1795] 이고;
- [1796] R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 이고;
- [1797] 고리 A 가
- [1798] (1) 피롤리딘 고리,
- [1799] (2) 피페리딘 고리, 또는
- [1800] (3) 아제티딘 고리
- [1801] 이고;
- [1802] 고리 B 가
- [1803] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [1804] (b) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [1805] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [1806] (d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),

- [1807] (e) 트리-C₁₋₆ 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트라이소프로필실릴옥시),
- [1808] (f) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1809] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸),
및
- [1810] (iii) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1811] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [1812] (g) 페녹시기,
- [1813] (h) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [1814] (i) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [1815] (j) C₃₋₆ 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [1816] (k) C₃₋₆ 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1817] (l) 피리딜기,
- [1818] (m) 티에닐기,
- [1819] (n) 피리미디닐기,
- [1820] (o) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 피라졸릴기,
- [1821] (p) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기,
- [1822] (q) 피롤리디닐기, 및
- [1823] (r) 디히드로인돌릴기
- [1824] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [1825] (2) 나프탈렌 고리,
- [1826] (3) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기,
- [1827] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 이소프로필), 및
- [1828] (c) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [1829] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1830] (4) 1 또는 2 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [1831] (5) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기, 및
- [1832] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1833] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [1834] (6) 1 또는 2 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [1835] (7) 1 내지 3 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [1836] (8) (a) 페닐기, 및
- [1837] (b) 피리미디닐기
- [1838] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는
- [1839] (9) 디벤조푸란 고리

- [1840] 인 화합물 (I).
- [1841] [화합물 E-2]
- [1842] R^1 이
- [1843] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [1844] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1845] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필),
- [1846] (2) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필), 또는
- [1847] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노)
- [1848] 이고;
- [1849] R^2 가 수소 원자이고;
- [1850] R^3 이
- [1851] (1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),
- [1852] (2) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 2-메틸프로파노일, 피발로일),
- [1853] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일),
- [1854] (4) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1855] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [1856] (c) 히드록시기,
- [1857] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [1858] (e) 시아노기
- [1859] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로 [1.1.1]헵틸카르보닐일 수 있다),
- [1860] (5) C_{3-6} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐),
- [1861] (6) 페녹시카르보닐기,
- [1862] (7) 옥세타닐카르보닐기,
- [1863] (8) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1864] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1865] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는
- [1866] (9) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기
- [1867] 이고;
- [1868] R^4 및 R^5 가 모두 수소 원자이고;
- [1869] 고리 A 가

- [1870] (1) 피롤리딘 고리, 또는
- [1871] (2) 피페리딘 고리
- [1872] 이고;
- [1873] 고리 B 가
- [1874] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1875] (b) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일),
- [1876] (c) 트리-C₁₋₆ 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),
- [1877] (d) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [1878] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1879] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [1880] (e) 페녹시기,
- [1881] (f) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [1882] (g) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로부틸),
- [1883] (h) C₃₋₆ 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [1884] (i) 티에닐기,
- [1885] (j) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기, 및
- [1886] (k) 피롤리디닐기
- [1887] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [1888] (2) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기, 및
- [1889] (b) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [1890] 에서 선택되는 1 개의 치환기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1891] (3) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [1892] (4) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [1893] (5) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는
- [1894] (6) 디벤조푸란 고리
- [1895] 인 화합물 (I).
- [1896] [화합물 F-2]
- [1897] R¹ 이
- [1898] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1899] (b) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1900] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸), 또는
- [1901] (2) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필)
- [1902] 이고;

- [1903] R^2 가 수소 원자이고;
- [1904] R^3 이
- [1905] (1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),
- [1906] (2) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 2-메틸프로파노일, 피발로일),
- [1907] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일),
- [1908] (4) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [1909] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [1910] (c) 히드록시기,
- [1911] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [1912] (e) 시아노기
- [1913] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [1914] (5) 옥세타닐카르보닐기,
- [1915] (6) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1916] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1917] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는
- [1918] (7) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기
- [1919] 이고;
- [1920] R^4 및 R^5 가 모두 수소 원자이고;
- [1921] 고리 A 가
- [1922] (1) 피롤리딘 고리, 또는
- [1923] (2) 피페리딘 고리
- [1924] 이고;
- [1925] 고리 B 가
- [1926] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [1927] (b) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [1928] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [1929] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기
- [1930] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [1931] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [1932] (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리, 또는

- [1933] (4) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리
- [1934] 인 화합물 (I).
- [1935] [화합물 A-3]
- [1936] R^1 이
- [1937] (1) 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [1938] (2) 임의로 치환되는 C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [1939] (3) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [1940] (4) 임의로 치환되는 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는
- [1941] (5) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐))
- [1942] 이고;
- [1943] R^2 가 수소 원자이고;
- [1944] R^3 이
- [1945] (1) 수소 원자,
- [1946] (2) 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [1947] (3) 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [1948] (4) 임의로 치환되는 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),
- [1949] (5) 임의로 치환되는 N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [1950] (6) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-10} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [1951] (7) 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [1952] (8) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티딘카르보닐, 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐, 이속사줄리디닐카르보닐일 수 있다)),
- [1953] (9) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로피라닐옥시카르보닐)),
- [1954] (10) 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐),
- [1955] (11) 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐),
- [1956] (12) 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족

헤테로시클릭 기 (예를 들어, 이미다졸릴, 피리다지닐)),

[1957] (13) 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭카르보닐기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭카르보닐기 (예를 들어, 피라졸릴카르보닐, 푸릴카르보닐)), 또는

[1958] (14) 임의로 치환되는 트리-C₁₋₆ 알킬히드라지노-카르보닐기 (예를 들어, 트리메틸히드라지노카르보닐)

[1959] 이고;

[1960] R⁴ 및 R⁵ 가 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 이고;

[1961] 고리 A 가

[1962] (1) 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,

[1963] (2) 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는

[1964] (3) 임의로 추가로 치환되는 아제티딘 고리

[1965] 이고;

[1966] 고리 B 가

[1967] (1) 임의로 추가로 치환되는 C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌),

[1968] (2) 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 벤조푸란)), 또는

[1969] (3) 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 디벤조푸란))

[1970] 인 화합물 (I).

[1971] [화합물 Aa-3]

[1972] 고리 B 가

[1973] (1) (a) 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐),

[1974] (b) 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),

[1975] (c) 임의로 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),

[1976] (d) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),

[1977] (e) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),

[1978] (f) 임의로 치환되는 C₃₋₁₀ 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),

[1979] (g) 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 또는

[1980] (h) 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))

[1981] 로 추가로 치환되고,

[1982] 추가의 치환기를 임의로 가지는

- [1983] C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠),
- [1984] (2) 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되고,
- [1985] 추가의 치환기를 임의로 가지는
- [1986] 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸)), 또는
- [1987] (3) (a) 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 또는
- [1988] (b) 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [1989] 로 추가로 치환되는
- [1990] 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘))
- [1991] 인 상기에서 언급한 화합물 A-3.
- [1992] [화합물 B-3]
- [1993] R^1 이
- [1994] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [1995] (b) 시아노기,
- [1996] (c) 히드록시기, 및
- [1997] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [1998] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [1999] (2) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [2000] (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [2001] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는
- [2002] (5) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐))
- [2003] 이고;
- [2004] R^2 가 수소 원자이고;
- [2005] R^3 이
- [2006] (1) 수소 원자,
- [2007] (2) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [2008] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),
- [2009] (c) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2010] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2011] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부

틸, 시클로펜틸), 및

- [2012] (d) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸릴))
- [2013] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [2014] (3) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [2015] (b) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [2016] (c) 히드록시기, 및
- [2017] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [2018] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [2019] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),
- [2020] (5) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [2021] (6) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [2022] (b) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2023] (ii) 히드록시기
- [2024] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [2025] (c) 히드록시기,
- [2026] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [2027] (e) 시아노기
- [2028] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-10} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [2029] (7) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2030] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2031] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [2032] (8) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2033] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2034] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기 (비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기에서의 비-방향족 헤테로사이클은 스피로 고리, 예를 들어, 옥세타닐카르보닐, 아제티딘카르보닐, 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐, 이속사졸리딘카르보닐일 수 있다)),
- [2035] (9) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 옥세타닐옥시카르보닐, 테트라히드로푸릴옥시카르보닐, 테트라히드로

피라닐옥시카르보닐)),

[2036] (10) C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페녹시카르보닐),

[2037] (11) C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐),

[2038] (12) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 염소 원자), 및

[2039] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸)

[2040] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 이미다졸릴, 피리다지닐)),

[2041] (13) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭카르보닐기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭카르보닐기 (예를 들어, 피라졸릴카르보닐, 푸릴카르보닐)), 또는

[2042] (14) 트리- C_{1-6} 알킬히드라지노-카르보닐기 (예를 들어, 트리메틸히드라지노카르보닐)

[2043] 이고;

[2044] R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 이고;

[2045] 고리 A 가

[2046] (1) 피롤리딘 고리,

[2047] (2) 피페리딘 고리, 또는

[2048] (3) 아제티딘 고리

[2049] 이고;

[2050] 고리 B 가

[2051] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),

[2052] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),

[2053] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),

[2054] (d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),

[2055] (e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),

[2056] (f) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),

[2057] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및

[2058] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

[2059] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),

[2060] (g) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),

[2061] (h) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),

[2062] (i) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),

[2063] (j) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),

- [2064] (k) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [2065] (1) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 및
- [2066] (m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리디닐), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [2067] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠, 나프탈렌),
- [2068] (2) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [2069] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필), 및
- [2070] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [2071] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 벤조푸란)), 또는
- [2072] (3) (a) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [2073] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [2074] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 디벤조푸란))
- [2075] 인 화합물 (I).
- [2076] [화합물 Ba-3]
- [2077] 고리 B 가
- [2078] (1) (a) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [2079] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [2080] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [2081] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [2082] (b) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [2083] (c) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [2084] (d) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [2085] (e) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [2086] (f) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),

- [2087] (g) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 또는
- [2088] (h) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리디닐), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [2089] 로 추가로 치환되고,
- [2090] (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2091] (j) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2092] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는
- [2093] C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리 (예를 들어, 벤젠),
- [2094] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되고,
- [2095] 1 또는 2 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 추가로 치환되는
- [2096] 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸)), 또는
- [2097] (3) (a) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 또는
- [2098] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [2099] 로 추가로 치환되는
- [2100] 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘))
- [2101] 인 상기에서 언급한 화합물 B-3.
- [2102] [화합물 C-3]
- [2103] 고리 B 가
- [2104] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [2105] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [2106] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [2107] (d) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),
- [2108] (e) 트리- C_{1-6} 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리이소프로필실릴옥시),
- [2109] (f) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [2110] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [2111] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

- [2112] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [2113] (g) C₆₋₁₄ 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [2114] (h) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [2115] (i) C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [2116] (j) C₃₋₁₀ 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [2117] (k) C₃₋₁₀ 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [2118] (1) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 인다졸릴)), 및
- [2119] (m) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리디닐), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [2120] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [2121] (2) 나프탈렌 고리,
- [2122] (3) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [2123] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 이소프로필), 및
- [2124] (c) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [2125] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [2126] (4) 1 또는 2 개의 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [2127] (5) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [2128] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2129] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [2130] (6) 1 또는 2 개의 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [2131] (7) 1 내지 3 개의 C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [2132] (8) (a) C₆₋₁₄ 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [2133] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐))
- [2134] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리,
- [2135] (9) 디벤조푸란 고리, 또는
- [2136] (10) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 이소프로필) 로 임의로 추가로 치환되는 벤조푸란 고리
- [2137] 인 상기에서 언급한 화합물 B-3.
- [2138] [화합물 Ca-3]

- [2139] 고리 B 가
- [2140] (1) (a) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [2141] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
및
- [2142] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [2143] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),
- [2144] (b) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시),
- [2145] (c) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질),
- [2146] (d) C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [2147] (e) C_{3-10} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [2148] (f) C_{3-10} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [2149] (g) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기
(바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딘, 티에닐, 피라졸릴, 피리
미디닐), 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기 (예를
들어, 인다졸릴)), 또는
- [2150] (h) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭
기 (예를 들어, 피롤리딘)), 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리-시클릭) 비-방향족
헤테로시클릭 기 (예를 들어, 디히드로인돌릴))
- [2151] 로 추가로 치환되고,
- [2152] (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2153] (j) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2154] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는
- [2155] 벤젠 고리,
- [2156] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로
추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [2157] (3) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [2158] (4) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로
추가로 치환되고,
- [2159] 1 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 추가로 치환되는
- [2160] 티아졸 고리,
- [2161] (5) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [2162] (6) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐) 로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리, 또는
- [2163] (7) (a) C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐), 및
- [2164] (b) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기
(예를 들어, 피리미디닐))

- [2165] 로 추가로 치환되는 피페리딘 고리
- [2166] 인 상기에서 언급한 화합물 B-3.
- [2167] [화합물 D-3]
- [2168] R^1 이
- [2169] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [2170] (b) 시아노기,
- [2171] (c) 히드록시기, 및
- [2172] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [2173] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸),
- [2174] (2) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 알릴),
- [2175] (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [2176] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노), 또는
- [2177] (5) 옥세타닐기
- [2178] 이고;
- [2179] R^2 가 수소 원자이고;
- [2180] R^3 이
- [2181] (1) 수소 원자,
- [2182] (2) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [2183] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시),
- [2184] (c) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2185] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2186] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),
- [2187] (d) 옥세타닐기, 및
- [2188] (e) 테트라히드로푸릴기
- [2189] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐),
- [2190] (3) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [2191] (b) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필),
- [2192] (c) 히드록시기, 및
- [2193] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

- [2194] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 2-메틸부타노일, 3-메틸부타노일, 피발로일),
- [2195] (4) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N-이소프로필-N-메틸카르바모일),
- [2196] (5) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [2197] (6) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [2198] (b) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2199] (ii) 히드록시기
- [2200] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [2201] (c) 히드록시기,
- [2202] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [2203] (e) 시아노기
- [2204] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [2205] (7) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2206] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2207] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐),
- [2208] (8) 옥세타닐카르보닐기,
- [2209] (9) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2210] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2211] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기,
- [2212] (10) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기,
- [2213] (11) 옥세타닐옥시카르보닐기,
- [2214] (12) 테트라히드로푸릴옥시카르보닐기,
- [2215] (13) 테트라히드로피라닐옥시카르보닐기,
- [2216] (14) 페녹시카르보닐기,
- [2217] (15) 벤질옥시카르보닐기,
- [2218] (16) 이속사졸리디닐카르보닐기,
- [2219] (17) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 피라졸릴카르보닐기,
- [2220] (18) 푸릴카르보닐기,
- [2221] (19) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸) 로 임의로 치환되는 이미다졸릴기,
- [2222] (20) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 염소 원자), 및
- [2223] (ii) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)

- [2224] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 피리다지닐기, 또는
- [2225] (21) 트리-C₁₋₆ 알킬히드라지노-카르보닐기 (예를 들어, 트리메틸히드라지노카르보닐)
- [2226] 이고;
- [2227] R⁴ 및 R⁵ 가 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 이고;
- [2228] 고리 A 가
- [2229] (1) 피롤리딘 고리,
- [2230] (2) 피페리딘 고리, 또는
- [2231] (3) 아제티딘 고리
- [2232] 이고;
- [2233] 고리 B 가
- [2234] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자),
- [2235] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 이소프로필),
- [2236] (c) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 비닐, 프로펜-2-일),
- [2237] (d) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노),
- [2238] (e) 트리-C₁₋₆ 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),
- [2239] (f) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [2240] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [2241] (iii) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [2242] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [2243] (g) 페녹시기,
- [2244] (h) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [2245] (i) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [2246] (j) C₃₋₆ 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [2247] (k) C₃₋₆ 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [2248] (l) 피리딜기,
- [2249] (m) 티에닐기,
- [2250] (n) 피리미디닐기,
- [2251] (o) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 피라졸릴기,
- [2252] (p) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기,
- [2253] (q) 피롤리디닐기, 및
- [2254] (r) 디히드로인돌릴기

- [2255] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [2256] (2) 나프탈렌 고리,
- [2257] (3) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기,
- [2258] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 이소프로필), 및
- [2259] (c) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [2260] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [2261] (4) 1 또는 2 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [2262] (5) (a) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기, 및
- [2263] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2264] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [2265] (6) 1 또는 2 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [2266] (7) 1 내지 3 개의 페닐기로 임의로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리,
- [2267] (8) (a) 페닐기, 및
- [2268] (b) 피리미디닐기
- [2269] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는 피페리딘 고리,
- [2270] (9) 디벤조푸란 고리, 또는
- [2271] (10) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 이소프로필) 로 임의로 추가로 치환되는 벤조푸란 고리
- [2272] 인 화합물 (I).
- [2273] [화합물 Da-3]
- [2274] 고리 B 가
- [2275] (1) (a) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자),
- [2276] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및
- [2277] (iii) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [2278] 에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [2279] (b) 페녹시기,
- [2280] (c) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [2281] (d) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸),
- [2282] (e) C_{3-6} 시클로알케닐기 (예를 들어, 시클로펜텐-1-일, 시클로헥센-1-일),
- [2283] (f) C_{3-6} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [2284] (g) 피리딜기,
- [2285] (h) 티에닐기,
- [2286] (i) 피리미디닐기,
- [2287] (j) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 피라졸릴기,

- [2288] (k) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기,
- [2289] (l) 피롤리디닐기, 또는
- [2290] (m) 디히드로인돌릴기
- [2291] 로 추가로 치환되고,
- [2292] (o) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2293] (p) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2294] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의로 추가로 치환되는
- [2295] 벤젠 고리,
- [2296] (2) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [2297] (3) 페닐기로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [2298] (4) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기로 추가로 치환되고,
- [2299] 1 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 추가로 치환되는
- [2300] 티아졸 고리,
- [2301] (5) 페닐기로 추가로 치환되는 옥사졸 고리,
- [2302] (6) 페닐기로 추가로 치환되는 피롤리딘 고리, 또는
- [2303] (7) (a) 페닐기, 또는
- [2304] (b) 피리미디닐기
- [2305] 로 추가로 치환되는 피페리딘 고리
- [2306] 인 상기에서 언급한 화합물 D-3.
- [2307] [화합물 E-3]
- [2308] R^1 이
- [2309] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [2310] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [2311] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필),
- [2312] (2) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필), 또는
- [2313] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노)
- [2314] 이고;
- [2315] R^2 가 수소 원자이고;
- [2316] R^3 이
- [2317] (1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),
- [2318] (2) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 아세틸, 2-메틸프로판노일, 피발로일),

- [2319] (3) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 에틸카르바모일),
- [2320] (4) N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [2321] (5) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [2322] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [2323] (c) 히드록시기,
- [2324] (d) C₁₋₆ 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [2325] (e) 시아노기
- [2326] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C₃₋₆ 시클로알킬-카르보닐기 (C₃₋₆ 시클로알킬-카르보닐기에서의 C₃₋₆ 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]헵틸카르보닐일 수 있다),
- [2327] (6) C₃₋₆ 시클로알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 시클로프로폭시카르보닐),
- [2328] (7) 폐녹시카르보닐기,
- [2329] (8) 옥세타닐카르보닐기,
- [2330] (9) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2331] (b) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2332] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는
- [2333] (10) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기
- [2334] 이고;
- [2335] R⁴ 및 R⁵ 가 모두 수소 원자이고;
- [2336] 고리 A 가
- [2337] (1) 피롤리딘 고리, 또는
- [2338] (2) 피페리딘 고리
- [2339] 이고;
- [2340] 고리 B 가
- [2341] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [2342] (b) C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일),
- [2343] (c) 트리-C₁₋₆ 알킬실릴옥시기 (예를 들어, 트리아이소프로필실릴옥시),
- [2344] (d) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [2345] (ii) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2346] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [2347] (e) 폐녹시기,
- [2348] (f) 1 내지 3 개의 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [2349] (g) C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로부틸),

- [2350] (h) C_{3-6} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [2351] (i) 티에닐기,
- [2352] (j) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기, 및
- [2353] (k) 피롤리디닐기
- [2354] 에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 추가로 치환되는 벤젠 고리,
- [2355] (2) (a) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 페닐기, 및
- [2356] (b) C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 프로펜-2-일)
- [2357] 에서 선택되는 1 개의 치환기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [2358] (3) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [2359] (4) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리,
- [2360] (5) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리, 또는
- [2361] (6) 디벤조푸란 고리
- [2362] 인 화합물 (I).
- [2363] [화합물 Ea-3]
- [2364] 고리 B 가
- [2365] (1) (a) (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [2366] (ii) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2367] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐기,
- [2368] (b) 폐록시기,
- [2369] (c) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 벤질기,
- [2370] (d) C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로부틸),
- [2371] (e) C_{3-6} 시클로알콕시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시),
- [2372] (f) 티에닐기,
- [2373] (g) 1 내지 3 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 인다졸릴기, 또는
- [2374] (h) 피롤리디닐기
- [2375] 로 추가로 치환되고,
- [2376] 1 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 추가로 치환되는
- [2377] 벤젠 고리,
- [2378] (2) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [2379] (3) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피라졸 고리,
- [2380] (4) 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리, 또는
- [2381] (5) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리

- [2382] 인 상기에서 언급한 화합물 E-3.
- [2383] [화합물 F-3]
- [2384] R^1 이
- [2385] (1) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2386] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)
- [2387] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸),
- [2388] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필), 또는
- [2389] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노)
- [2390] 이고;
- [2391] R^2 가 수소 원자이고;
- [2392] R^3 이
- [2393] (1) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐),
- [2394] (2) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 2-메틸프로파노일, 피발로일),
- [2395] (3) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일),
- [2396] (4) N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일),
- [2397] (5) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자),
- [2398] (b) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸),
- [2399] (c) 히드록시기,
- [2400] (d) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및
- [2401] (e) 시아노기
- [2402] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기 (C_{3-6} 시클로알킬-카르보닐기에서의 C_{3-6} 시클로알킬은 가교된 고리 기, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 비시클로[1.1.1]펜틸카르보닐일 수 있다),
- [2403] (6) 옥세타닐카르보닐기,
- [2404] (7) (a) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [2405] (b) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2406] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 아제티디닐카르보닐기, 또는
- [2407] (8) 5-아자스피로[2.3]헥실카르보닐기
- [2408] 이고;
- [2409] R^4 및 R^5 가 모두 수소 원자이고;
- [2410] 고리 A 가

- [2411] (1) 피롤리딘 고리, 또는
- [2412] (2) 피페리딘 고리
- [2413] 이고;
- [2414] 고리 B 가
- [2415] (1) (i) 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [2416] (ii) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸)
- [2417] 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되고,
- [2418] 1 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 추가로 치환되는
- [2419] 벤젠 고리,
- [2420] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피리딘 고리,
- [2421] (3) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 티아졸 고리, 또는
- [2422] (4) 1 개의 페닐기로 추가로 치환되는 피페리딘 고리
- [2423] 인 화합물 (I).
- [2424] [화합물 G-1]
- [2425] R¹ 이
- [2426] (1) C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸),
- [2427] (2) 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C₃₋₆ 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필), 또는
- [2428] (3) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노)
- [2429] 이고;
- [2430] R² 가 수소 원자이고;
- [2431] R³ 이
- [2432] (1) 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 2-메틸프로파노일),
- [2433] (2) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일),
- [2434] (3) N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알콕시-카르바모일기 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸카르바모일), 또는
- [2435] (4) 아제티디닐카르보닐기
- [2436] 이고;
- [2437] R⁴ 및 R⁵ 가 모두 수소 원자이고;
- [2438] 고리 A 가 피롤리딘 고리이고;
- [2439] 고리 B 가
- [2440] 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되고,
- [2441] 1 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 추가로 치환되는

- [2442] 벤젠 고리
- [2443] 인 화합물 (I).
- [2444] [화합물 G-2]
- [2445] R^1 이 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸) 이고;
- [2446] R^2 가 수소 원자이고;
- [2447] R^3 이 1 내지 3 개의 히드록시기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예를 들어, 2-메틸프로파노일) 이고;
- [2448] R^4 및 R^5 가 모두 수소 원자이고;
- [2449] 고리 A 가 피롤리딘 고리이고;
- [2450] 고리 B 가
- [2451] 1 내지 3 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 1 개의 페닐기로 추가로 치환되고,
- [2452] 1 개의 할로젠 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 추가로 치환되는
- [2453] 벤젠 고리
- [2454] 인 화합물 (I).
- [2455] [화합물 H]
- [2456] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 또는 이의 염.
- [2457] [화합물 I]
- [2458] N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 또는 이의 염.
- [2459] [화합물 J]
- [2460] N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 또는 이의 염.
- [2461] [화합물 K]
- [2462] (1) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드,
- [2463] (2) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드,
- [2464] (3) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드,
- [2465] (4) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드,
- [2466] (5) (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [2467] (6) (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((디메틸술폰모일)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [2468] (7) (2S,3S)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [2469] (8) (2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,

- [2470] (9)
N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드,
- [2471] (10) N-{(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일}에탄술폰아미드,
- [2472] (11) (2S,3S)-3-[(에탄술폰일)아미노]-2-[(3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [2473] (12) (2S,3S)-3-[(디메틸술폰아미노)아미노]-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [2474] (13) (2S,3S)-3-[(디메틸술폰아미노)아미노]-N,N-디메틸-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-1-카르복스아미드, 및
- [2475] (14) (2S,3S)-2-[(3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-3-[(에탄술폰일)아미노]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드
- [2476] 에서 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [2477] [화합물 L]
- [2478] (1) (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰일)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [2479] (2) (2S,3S)-3-((에틸술폰일)아미노)-N,N-디메틸-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복스아미드,
- [2480] (3)
N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드,
- [2481] (4) N-{(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일}에탄술폰아미드,
- [2482] (5) (2S,3S)-3-[(에탄술폰일)아미노]-2-[(3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드, 및
- [2483] (6) (2S,3S)-3-[(디메틸술폰아미노)아미노]-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드
- [2484] 에서 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [2485] 화합물 (I) 의 구체적인 예는 하기에서 언급하는 실시예 1 내지 488 의 화합물을 포함한다.
- [2486] 화학식 (I) 로 표시되는 화합물의 염으로서는, 약리학적으로 허용 가능한 염이 바람직하며, 이러한 염의 예는 무기 염기와 염, 유기 염기와 염, 무기 산과의 염, 유기 산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등을 포함한다.
- [2487] 무기 염기와 염의 바람직한 예는 나트륨염, 칼륨염 등과 같은 알칼리 금속염, 칼슘염, 마그네슘염 등과 같은 알칼리 토금속염, 알루미늄염, 암모늄염 등을 포함한다.
- [2488] 유기 염기와 염의 바람직한 예는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민[트리스(히드록시메틸)메틸아민], tert-부틸아민, 시클로헥실아민, 벤질아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등과의 염을 포함한다.
- [2489] 무기 산과의 염의 바람직한 예는 염산, 브롬화 수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염을 포함한다.
- [2490] 유기 산과의 염의 바람직한 예는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염을 포함한다.
- [2491] 염기성 아미노산과의 염의 바람직한 예는 아르기닌, 리신, 오르니틴 등과의 염을 포함한다.

- [2492] 산성 아미노산과의 염의 바람직한 예는 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염을 포함한다.
- [2493] 이하에서, 본 발명의 화합물의 제조 방법에 대해 설명한다.
- [2494] 하기의 제조 방법에서의 각 단계에서 사용되는 원료 화합물 및 시약, 및 수득되는 화합물은 각각 염의 형태일 수 있으며, 이러한 염의 예는 화학식 (I) 로 표시되는 화합물의 염 등과 유사한 것을 포함한다.
- [2495] 각 단계에서 수득되는 화합물이 유리 형태인 경우, 이것은 자체 공지의 방법에 따라서 목적으로 하는 염으로 전환될 수 있다. 각 단계에서 수득되는 화합물이 염인 경우, 이것은 자체 공지의 방법에 따라서 목적으로 하는 유리 형태 또는 다른 염으로 전환될 수 있다.
- [2496] 각 단계에서 수득되는 화합물은 반응 혼합물로서 또는 미정제 생성물로서 다음 반응에 직접 사용될 수 있다. 대안적으로, 각 단계에서 수득되는 화합물은 자체 공지의 방법, 예를 들어 농축, 결정화, 재결정화, 증류, 용매 추출, 분별 증류, 컬럼 크로마토그래피 등과 같은 분리 수단에 따라서, 반응 혼합물로부터 단리 및 정제될 수 있다.
- [2497] 각 단계에서 사용되는 원료 화합물 및 시약이 시판되고 있는 경우에는, 또한 시판품을 그대로 사용할 수 있다.
- [2498] 각 단계에서의 반응에 있어서, 반응 시간은 사용되는 시약 및 용매의 종류에 따라 다르지만, 달리 명시하지 않는 한, 이것은 일반적으로 1 min - 48 hr, 바람직하게는 10 min - 8 hr 이다.
- [2499] 각 단계에서의 반응에 있어서, 반응 온도는 사용되는 시약 및 용매의 종류에 따라 다르지만, 달리 명시하지 않는 한, 이것은 일반적으로 -78 °C - 300 °C, 바람직하게는 -78 °C - 150 °C 이다.
- [2500] 각 단계에서의 반응에 있어서, 압력은 사용되는 시약 및 용매의 종류에 따라 다르지만, 달리 명시하지 않는 한, 이것은 일반적으로 1 atm - 20 atm, 바람직하게는 1 atm - 3 atm 이다.
- [2501] Biotage 제의 Initiator 등과 같은 Microwave 합성 장치가 각 단계에서의 반응에 사용될 수 있다. 반응 온도는 사용되는 시약 및 용매의 종류에 따라 다르지만, 달리 명시하지 않는 한, 이것은 일반적으로 실온 - 300 °C, 바람직하게는 50 °C - 250 °C 이다. 반응 시간은 사용되는 시약 및 용매의 종류에 따라 다르지만, 달리 명시하지 않는 한, 이것은 일반적으로 1 min - 48 hr, 바람직하게는 1 min - 8 hr 이다.
- [2502] 각 단계에서의 반응에 있어서, 달리 명시하지 않는 한, 시약은 기질에 대해서 0.5 당량 - 20 당량, 바람직하게는 0.8 당량 - 5 당량의 양으로 사용된다. 시약이 촉매로서 사용되는 경우, 시약은 기질에 대해서 0.001 당량 - 1 당량, 바람직하게는 0.01 당량 - 0.2 당량의 양으로 사용된다. 시약이 반응 용매로서 사용되는 경우, 시약은 용매량으로 사용된다.
- [2503] 달리 명시하지 않는 한, 각 단계에서의 반응은 용매없이, 또는 원료 화합물을 적절한 용매 중에 용해 또는 현탁 시킴으로써 수행된다. 용매의 예는 실시예에 기재된 용매 및 하기의 용매를 포함한다.
- [2504] 알코올: 메탄올, 에탄올, tert-부틸 알코올, 2-메톡시에탄올 등;
- [2505] 에테르: 디에틸 에테르, 디페닐 에테르, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 등;
- [2506] 방향족 탄화수소: 클로로벤젠, 톨루엔, 자일렌 등;
- [2507] 포화 탄화수소: 시클로헥산, 헥산 등;
- [2508] 아미드: N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 등;
- [2509] 할로젠화된 탄화수소: 디클로로메탄, 사염화탄소 등;
- [2510] 니트릴: 아세토니트릴 등;
- [2511] 술폰사이드: 디메틸 술폰사이드 등;
- [2512] 방향족 유기 염기: 피리딘 등;
- [2513] 무수물: 아세트산 무수물 등;
- [2514] 유기 산: 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 등;
- [2515] 무기 산: 염산, 황산 등;

- [2516] 에스테르: 에틸 아세테이트 등;
- [2517] 케톤: 아세톤, 메틸 에틸 케톤 등;
- [2518] 물.
- [2519] 상기에서 언급한 용매는 이의 2 종 이상의 적절한 비율의 혼합물로 사용될 수 있다.
- [2520] 각 단계에서의 반응에 염기를 사용하는 경우, 이의 예는 실시예에 기재된 염기 및 하기의 염기를 포함한다.
- [2521] 무기 염기: 수산화 나트륨, 수산화 마그네슘, 탄산 나트륨, 탄산 칼슘, 탄산 수소 나트륨 등;
- [2522] 유기 염기: 트리에틸아민, 디에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, N,N-디메틸아닐린, 1,4-디아자비시클로 [2.2.2]옥탄, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센, 이미다졸, 피페리딘 등;
- [2523] 금속 알콕사이드: 나트륨 에톡사이드, 칼륨 tert-부톡사이드 등;
- [2524] 알칼리 금속 수소화물: 수소화 나트륨 등;
- [2525] 금속 아마이드: 나트륨 아마이드, 리튬 디이소프로필 아마이드, 리튬 헥사메틸디실라지드 등;
- [2526] 유기 리튬: n-부틸리튬 등.
- [2527] 각 단계에서의 반응에 산 또는 산성 촉매를 사용하는 경우, 이의 예는 실시예에 기재된 산 및 산성 촉매 및 하기의 산 및 산성 촉매를 포함한다.
- [2528] 무기 산: 염산, 황산, 질산, 브롬화 수소산, 인산 등;
- [2529] 유기 산: 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, p-톨루엔술폰산, 10-캄포르술폰산 등;
- [2530] 루이스 산: 삼불화 붕소 디에틸 에테르 착물, 요오드화 아연, 무수 염화 알루미늄, 무수 염화 아연, 무수 염화 철 등.
- [2531] 달리 명시하지 않는 한, 각 단계에서의 반응은 자체 공지의 방법, 예를 들어, 문헌 [Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol.13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 - Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 등] 에 기재된 방법 또는 실시예에 기재된 방법에 따라서 수행된다.
- [2532] 각 단계에 있어서, 관능기의 보호 또는 탈보호 반응은 자체 공지의 방법, 예를 들어, 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed", Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); "Protecting Groups 3rd Ed." Thieme, 2004 (P.J. Kocienski) 등] 에 기재된 방법 또는 실시예에 기재된 방법에 따라서 수행된다.
- [2533] 알코올 등의 히드록시기 및 페놀성 히드록시기에 대한 보호기의 예는 메톡시메틸 에테르, 벤질 에테르, tert-부틸디메틸실릴 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르 등과 같은 에테르-형 보호기; 아세테이트 에스테르 등과 같은 카르복실레이트 에스테르-형 보호기; 메탄술포네이트 에스테르 등과 같은 술포네이트 에스테르-형 보호기; tert-부틸 카보네이트 등과 같은 카보네이트 에스테르-형 보호기 등을 포함한다.
- [2534] 알데히드의 카르보닐기에 대한 보호기의 예는 디메틸아세탈 등과 같은 아세탈-형 보호기; 1,3-디옥산 등과 같은 시클릭 아세탈-형 보호기 등을 포함한다.
- [2535] 케톤의 카르보닐기에 대한 보호기의 예는 디메틸케탈 등과 같은 케탈-형 보호기; 1,3-디옥산 등과 같은 시클릭 케탈-형 보호기; O-메틸옥심 등과 같은 옥심-형 보호기; N,N-디메틸히드라존 등과 같은 히드라존-형 보호기 등을 포함한다.
- [2536] 카르복실기에 대한 보호기의 예는 메틸 에스테르 등과 같은 에스테르-형 보호기; N,N-디메틸아미드 등과 같은

아미드-형 보호기 등을 포함한다.

- [2537] 티올에 대한 보호기의 예는 벤질 티오에테르 등과 같은 에테르-형 보호기; 티오아세테이트 에스테르, 티오카보네이트, 티오카르바메이트 등과 같은 에스테르-형 보호기 등을 포함한다.
- [2538] 아미노기 및 이미다졸, 피롤, 인돌 등과 같은 방향족 헤테로사이클에 대한 보호기의 예는 벤질 카르바메이트 등과 같은 카르바메이트-형 보호기; 아세트아미드 등과 같은 아미드-형 보호기; N-트리페닐메틸아민 등과 같은 알킬 아민-형 보호기; 메탄술폰아미드 등과 같은 술폰아미드-형 보호기 등을 포함한다.
- [2539] 보호기는 자체 공지의 방법에 따라서, 예를 들어, 산, 염기, 자외선, 히드라진, 페닐히드라진, 나트륨 N-메틸디티오카르바메이트, 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 팔라듐 아세테이트, 트리알킬실릴 할라이드 (예를 들어, 트리메틸실릴 요오다이드, 트리메틸실릴 브로마이드) 등을 사용하는 방법, 환원 방법 등을 이용함으로써 제거될 수 있다.
- [2540] 각 단계에서 환원 반응을 수행하는 경우, 사용되는 환원제의 예는 리튬 알루미늄 하이드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (DIBAL-H), 나트륨 보로하이드라이드, 테트라메틸암모늄 트리아세톡시보로하이드라이드 등과 같은 금속 수소화물; 보란 테트라히드로푸란 착물 등과 같은 보란; 라니 니켈; 라니 코발트; 수소; 포름산; 트리에틸실란 등을 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 또는 삼중 결합을 환원시키는 경우, 팔라듐-탄소, 린들라 (Lindlar) 촉매 등과 같은 촉매를 사용하는 방법이 이용될 수 있다.
- [2541] 각 단계에서 산화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 산화제의 예는 m-클로로퍼벤조산 (mCPBA), 과산화수소, tert-부틸 하이드로퍼옥사이드 등과 같은 퍼옥사이드; 테트라부틸암모늄 퍼클로레이트 등과 같은 퍼클로레이트; 나트륨 클로레이트 등과 같은 클로레이트; 나트륨 클로라이드 등과 같은 클로라이드; 나트륨 퍼요오데이트 등과 같은 퍼요오데이트; 요오도실벤젠 등과 같은 고 원자가 요오드 시약; 이산화 망간, 과망간산 칼륨 등과 같은 망간을 함유하는 시약; 납 테트라아세테이트 등과 같은 납; 피리디늄 클로로크로메이트 (PCC), 피리디늄 디크로메이트 (PDC), 존스 (Jones) 시약 등과 같은 크롬을 함유하는 시약; N-브로모숙신이미드 (NBS) 등과 같은 할로젠 화합물; 산소; 오존; 삼산화 황-피리딘 착물; 사산화 오스뮴; 이산화 셀레늄; 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 (DDQ) 등을 포함한다.
- [2542] 각 단계에서 라디칼 고리화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 라디칼 개시제의 예는 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN) 등과 같은 아조 화합물; 4-4'-아조비스-4-시아노펜탄산 (ACPA) 등과 같은 수용성 라디칼 개시제; 공기 또는 산소의 존재하에서의 트리에틸붕소; 벤조일 퍼옥사이드 등을 포함한다. 사용되는 라디칼 시약의 예는 트리부틸스탄난, 트리스(트리메틸실릴)실란, 1,1,2,2-테트라페닐디실란, 디페닐실란, 사마륨 요오다이드 등을 포함한다.
- [2543] 각 단계에서 위티그 (Wittig) 반응을 수행하는 경우, 사용되는 위티그 시약의 예는 알킬리텐 포스포란 등을 포함한다. 알킬리텐 포스포란은 자체 공지의 방법에 따라서, 예를 들어, 포스포늄 염을 강 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [2544] 각 단계에서 호르너-에몬스 (Horner-Emmons) 반응을 수행하는 경우, 사용되는 시약의 예는 메틸 디메틸포스포노아세테이트, 에틸 디에틸포스포노아세테이트 등과 같은 포스포노아세테이트; 및 알칼리 금속 수소화물, 유기 리튬 등과 같은 염기를 포함한다.
- [2545] 각 단계에서 프리델-크라프트스 (Friedel-Crafts) 반응을 수행하는 경우, 루이스 산과 산 클로라이드의 조합, 또는 루이스 산과 알킬화제 (예를 들어, 알킬 할라이드, 알코올, 올레핀 등)의 조합이 시약으로서 사용된다. 대안적으로, 루이스 산 대신에 유기 산 또는 무기 산이 또한 사용될 수 있으며, 산 클로라이드 대신에 아세트산 무수물 등과 같은 무수물이 또한 사용될 수 있다.
- [2546] 각 단계에서 방향족 친핵성 치환 반응을 수행하는 경우, 친핵제 (예를 들어, 아민, 이미다졸 등) 및 염기 (예를 들어, 유기 염기 등)가 시약으로서 사용된다.
- [2547] 각 단계에서 카르보 음이온에 의한 친핵성 부가 반응, 카르보 음이온에 의한 성 1,4-부가 반응 (마이클 (Michael) 부가 반응), 또는 카르보 음이온에 의한 친핵성 치환 반응을 수행하는 경우, 카르보 음이온의 발생을 위해 사용되는 염기의 예는 유기 리튬, 금속 알콕사이드, 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다.
- [2548] 각 단계에서 그리나드 (Grignard) 반응을 수행하는 경우, 사용되는 그리나드 시약의 예는 페닐마그네슘 브로마이드 등과 같은 아릴마그네슘 할라이드; 및 메틸마그네슘 브로마이드 등과 같은 알킬마그네슘 할라이드를 포함

한다. 그리나드 시약은 자체 공지의 방법에 따라서, 예를 들어, 용매로서 에테르 또는 테트라히드로푸란 중에서, 알킬 할라이드 또는 아릴 할라이드를 금속 마그네슘과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[2549] 각 단계에서 크노에베나겔 (Knoevenagel) 축합 반응을 수행하는 경우, 2 개의 전자 흡인기를 가지는 활성화된 메틸렌기를 갖는 화합물 (예를 들어, 말론산, 디에틸 말로네이트, 말로노니트릴 등) 및 염기 (예를 들어, 유기 염기, 금속 알콕사이드, 무기 염기) 가 시약으로서 사용된다.

[2550] 각 단계에서 빌스마이어-해크 (Vilsmeier-Haack) 반응을 수행하는 경우, 포스포릴 클로라이드 및 아마이드 유도체 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 등) 가 시약으로서 사용된다.

[2551] 각 단계에서 알코올, 알킬 할라이드 또는 술포네이트의 아지드화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 아지드화제의 예는 디페닐포스포릴아지드 (DPPA), 트리메틸실라지드, 나트륨 아지드 등을 포함한다. 예를 들어, 알코올의 아지드화 반응의 경우, 디페닐포스포릴아지드 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU) 을 사용하는 방법, 트리메틸실라지드 및 루이스 산을 사용하는 방법 등이 이용된다.

[2552] 각 단계에서 환원성 아미노화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 환원제의 예는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 수소, 포름산 등을 포함한다. 기질이 아민 화합물인 경우, 사용되는 카르보닐 화합물의 예는 파라포름알데히드, 아세트알데히드 등과 같은 알데히드, 및 시클로헥산은 등과 같은 케톤을 포함한다. 기질이 카르보닐 화합물인 경우, 사용되는 아민의 예는 암모니아, 메틸아민 등과 같은 1 차 아민; 디메틸아민 등과 같은 2 차 아민 등을 포함한다.

[2553] 각 단계에서 미츠노부 (Mitsunobu) 반응을 수행하는 경우, 아조디카르복실레이트 (예를 들어, 디에틸 아조디카르복실레이트 (DEAD), 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (DIAD) 등) 및 트리페닐포스핀이 시약으로서 사용된다.

[2554] 각 단계에서 에스테르화 반응, 아마이드화 반응 또는 우레아화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 시약의 예는 산 클로라이드, 산 브로마이드 등과 같은 아실 할라이드; 산 무수물, 활성화된 에스테르, 술페이트 등과 같은 활성화된 카르복실산을 포함한다. 카르복실산의 활성화제의 예는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (WSCD) 등과 같은 카르보디이미드 축합제; 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드 n-수화물 (DMT-MM) 등과 같은 트리아진 축합제; 1,1-카르보닐디이미다졸 (CDI) 등과 같은 카보네이트 축합제; 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA); 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스디메틸아미노포스포늄 염 (BOP 시약); 2-클로로-1-메틸-피리디늄 요오다이드 (무카이야마 (Mukaiyama) 시약); 티오닐 클로라이드; 에틸 클로로포르메이트 등과 같은 저급 알킬 할로포르메이트; 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스포레이트 (HATU); 황산; 이의 조합 등을 포함한다. 카르보디이미드 축합제를 사용하는 경우, 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), N-히드록시숙신이미드 (HOSu), 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 등과 같은 첨가제가 반응 계에 첨가될 수 있다.

[2555] 각 단계에서 커플링 반응을 수행하는 경우, 사용되는 금속 촉매의 예는 팔라듐 (II) 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II), 디클로로비스(트리에틸포스핀)팔라듐 (II), 트리스(디벤질렌디아세톤)디팔라듐 (0), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 (II) 클로라이드 등과 같은 팔라듐 화합물; 테트라키스(트리페닐포스핀)니켈 (0) 등과 같은 니켈 화합물; 트리스(트리페닐포스핀)로듐 (III) 클로라이드 등과 같은 로듐 화합물; 코발트 화합물; 산화 구리, 요오드화 구리 (I) 등과 같은 구리 화합물; 백금 화합물 등을 포함한다. 또한, 염기가 반응 계에 첨가될 수 있으며, 이의 예는 무기 염기 등을 포함한다.

[2556] 각 단계에서 티오카르보닐화 반응을 수행하는 경우, 전형적으로 오황화 인이 티오카르보닐화제로서 사용된다. 또한, 대안적으로, 오황화 인 대신에, 1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디술폰아이드 구조를 갖는 시약 (예를 들어, 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디술폰아이드 (로손 (Lawesson) 시약) 등) 이 사용될 수 있다.

[2557] 각 단계에서 홀-지글러 (Wohl-Ziegler) 반응을 수행하는 경우, 사용되는 할로젠화제의 예는 N-요오도숙신이미드, N-브로모숙신이미드 (NBS), N-클로로숙신이미드 (NCS), 브롬, 술폰릴 클로라이드 등을 포함한다. 또한, 반응은 열, 빛, 벤조일 퍼옥사이드, 아조비스이소부티로니트릴 등과 같은 라디칼 개시제를 반응 계 반응에 적용함으로써 가속화될 수 있다.

[2558] 각 단계에서 히드록시기의 할로젠화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 할로젠화제의 예는 할로젠화 수소산 및 무기 산의 산 할라이드, 구체적으로는, 염소화의 경우 염산, 티오닐 클로라이드, 옥시염화 인 등, 브롬의 경우 48

% 브롬화 수소산 등을 포함한다. 또한, 알코올을 트리페닐포스핀 및 사염화 탄소 또는 사브롬화 탄소 등과 반응시킴으로써 알킬 할라이드를 제조하는 방법이 이용될 수 있다. 또한, 대안적으로, 알코올을 상응하는 술포네이트로 전환시키고, 이어서 술포네이트를 브롬화 리튬, 염화 리튬 또는 요오드화 나트륨과 반응시키는 것을 포함하는 2 단계를 통한 알킬 할라이드의 제조 방법이 이용될 수 있다.

[2559] 각 단계에서 아르부조프 (Arbuzov) 반응을 수행하는 경우, 사용되는 시약의 예는 에틸 브로모아세테이트 등과 같은 알킬 할라이드; 및 트리에틸 포스파이트, 트리(이소프로필) 포스파이트 등과 같은 포스파이트를 포함한다.

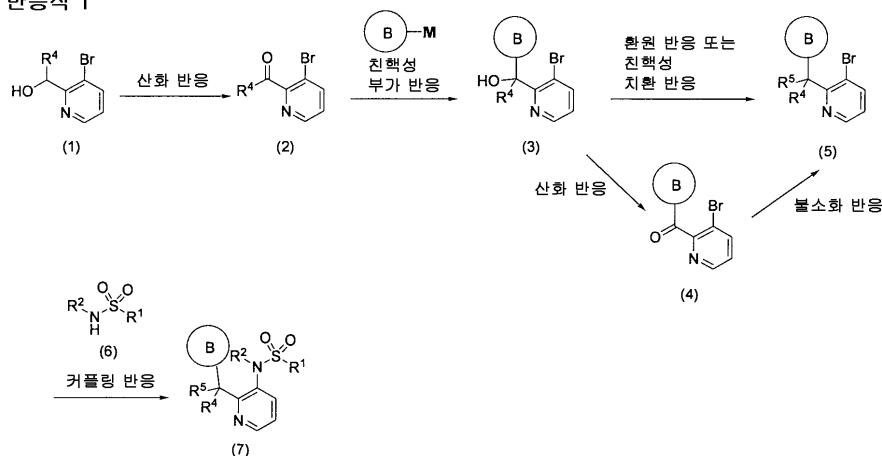
[2560] 각 단계에서 술포네이트 에스테르화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 술포화제의 예는 메탄술포닐 클로라이드, p-톨루엔술포닐 클로라이드, 메탄술포산 무수물, p-톨루엔술포산 무수물 등을 포함한다.

[2561] 각 단계에서 가수 분해 반응을 수행하는 경우, 산 또는 염기가 시약으로서 사용된다. tert-부틸 에스테르의 산 가수 분해 반응의 경우, 부생성되는 tert-부틸 양이온을 환원적으로 포획하기 위해서 포름산, 트리에틸실란 등이 첨가될 수 있다.

[2562] 각 단계에서 탈수 반응을 수행하는 경우, 사용되는 탈수제의 예는 황산, 오산화 이인, 옥시염화 인, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, 알루미늄, 폴리인산 등을 포함한다.

[2563] 하기에서 언급하는 반응식 3 에서 사용되는 화합물 (7) 은 화합물 (1) 로부터 하기 반응식 1 에 나타난 방법에 따라서 제조될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, M 은 마그네슘 할라이드, 또는 리튬 등과 같은 알칼리 금속이고, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다.

반응식 1



[2564]

[2565] 화합물 (1) 은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 자체 공지의 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[2566] 화합물 (3) 은 화합물 (2) 를 유기 금속 시약과 친핵성 부가 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 유기 금속 시약의 예는 유기 마그네슘 할라이드, 유기 리튬 등을 포함한다. 유기 금속 시약은 자체 공지의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[2567] 화합물 (4) 는, 예를 들어, R⁴ 가 수소 원자인 화합물 (3) 을 산화 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[2568] R⁵ 가 수소 원자인 화합물 (5) 는, 예를 들어, 화합물 (3) 을 환원 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[2569] R⁵ 가 C₁₋₆ 알콕시기인 화합물 (5) 는, 예를 들어, 화합물 (3) 을 염기의 존재하에서 친전자체와 친핵성 치환 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 친전자체의 예는 알킬 할라이드 등을 포함한다. 사용되는 염기의 예는 알칼리 금속 수소화물 등을 포함한다.

[2570] R⁴ 및 R⁵ 가 모두 불소 원자인 화합물 (5) 는, 예를 들어, 화합물 (4) 를 불소화 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 시약의 예는 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (DAST), 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 (BAST), 1,1,2,2-테트라플루오로에틸-N,N-디메틸아민 (TFEDMA) 등과 같은 불소화제를 포함한다.

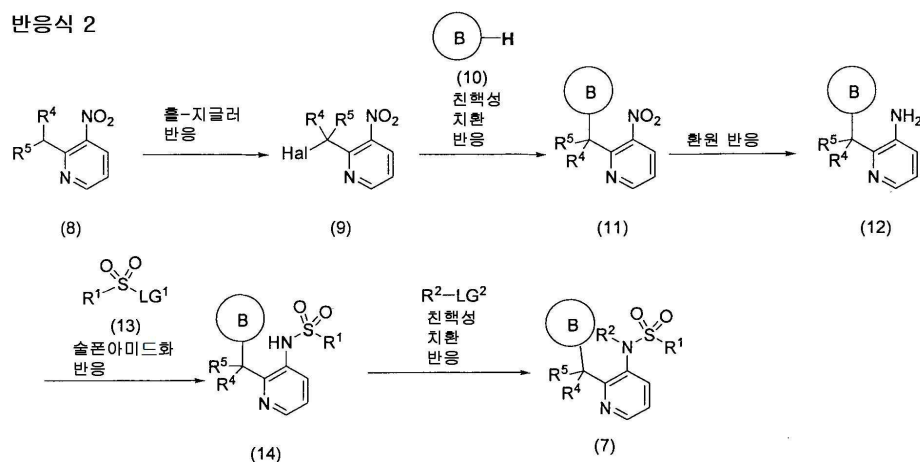
[2571] 화합물 (7) 은 화합물 (5) 및 화합물 (6) 을 커플링 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화합물 (6) 은 상업적으로

입수 가능하거나, 또는 자체 공지의 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[2572]

화합물 (7) 은 또한 화합물 (8) 로부터 하기 반응식 2 에 나타낸 방법에 따라서 제조될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, Hal 은 할로젠 원자이고, LG¹ 및 LG² 는 각각 독립적으로 이탈기이며, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다.

반응식 2



[2573]

[2574]

LG¹ 또는 LG² 로 표시되는 "이탈기" 의 예는 할로젠 원자, 임의로 할로젠화되는 C₁₋₆ 알킬술폰닐옥시기 (예를 들어, 메탄술폰닐옥시기, 에탄술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기), C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴술폰닐옥시기 (예를 들어, 벤젠술폰닐옥시기, 톨루엔술폰닐옥시기) 등을 포함한다.

[2575]

화합물 (8) 은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 자체 공지의 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[2576]

화합물 (11) 은 화합물 (9) 를 화합물 (10) 과 친핵성 치환 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 화합물 (10) 의 예는 시클릭 아민 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘), 피라졸 등을 포함한다. 또한, 염기가 반응 계에 첨가될 수 있다. 염기의 예는 무기 염기, 유기 염기, 알칼리 금속 수소화물 등을 포함한다.

[2577]

화합물 (14) 는 화합물 (12) 를 염기의 존재하에서 화합물 (13) 과 술폰아미드화 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 염기의 예는 유기 염기 등을 포함한다. 화합물 (13) 은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 자체 공지의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

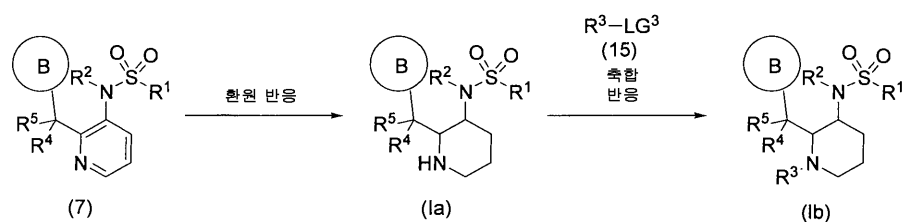
[2578]

화합물 (7) 은 화합물 (14) 를 염기의 존재하에서 친전자체와 친핵성 치환 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 친전자체의 예는 알킬 할라이드 등을 포함한다. 사용되는 염기의 예는 알칼리 금속 수소화물 등을 포함한다.

[2579]

고리 A 가 피페리딘 고리인 화합물 (I) 인 화합물 (Ia) 및 화합물 (Ib) 는 화합물 (7) 로부터 하기 반응식 3 에 나타낸 방법에 따라서 제조될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, LG³ 은 이탈기이고, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다.

반응식 3



[2580]

[2581]

LG³ 으로 표시되는 "이탈기" 의 예는 LG¹ 또는 LG² 로 표시되는 "이탈기" 로서 예시한 것을 포함한다.

[2582]

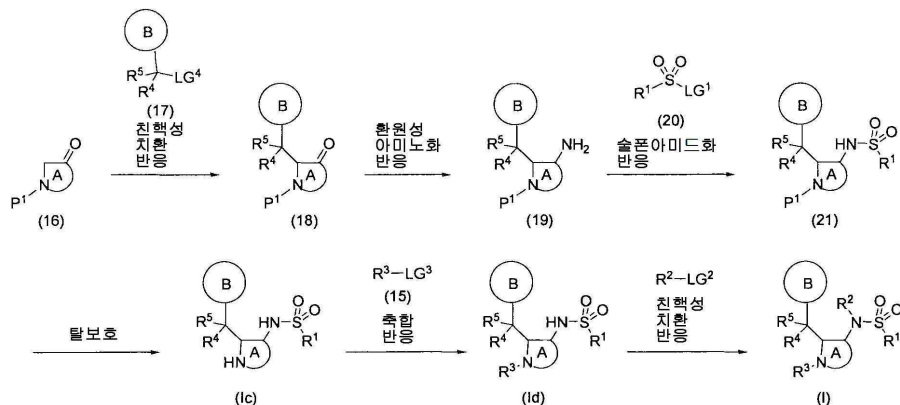
화합물 (Ia) 는 화합물 (7) 을 환원 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 환원제의 예는 팔라듐 탄소, 로

듬 탄소, 백금 탄소 등과 같은 촉매를 포함한다.

[2583] 화합물 (Ib) 는 화합물 (Ia) 및 화합물 (15) 를 축합 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 화합물 (15) 의 예는 산 클로라이드, 산 브로마이드, 알킬 클로로포르메이트, 카르바모일 클로라이드 등과 같은 아실 할라이드; 산 무수물, 활성화된 에스테르, 술페이트 에스테르 등과 같은 활성화된 카르복실산을 포함한다. 카르복실산에 대한 활성화제의 예는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (WSCD) 등과 같은 카르보디이미드 축합제; 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드-n-수화물 (DMT-MM) 등과 같은 트리아진 축합제; 1,1-카르보닐디이미다졸 (CDI) 등과 같은 카보네이트 에스테르 축합제; 디페닐 포스포릴 아지드 (DPPA); 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스디메틸아미노포스포늄 염 (BOP 시약); 2-클로로-1-메틸-피리디늄 요오다이드 (Mukaiyama 시약); 티오닐 클로라이드; 에틸 클로로포르메이트 등과 같은 저급 알킬 할로포르메이트; O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스포레이트 (HATU); 황산; 이의 조합 등을 포함한다. 또한, 염기가 반응 계에 첨가될 수 있다. 염기의 예는 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다. 카르보디이미드 축합제를 사용하는 경우, 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), N-히드록시숙신이미드 (HOSu), 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 등과 같은 첨가제가 반응 계에 추가로 첨가될 수 있다.

[2584] R^2 가 수소 원자인 화합물 (I) 인 화합물 (Ic) 및 화합물 (Id), 및 화합물 (I) 은 화합물 (16) 으로부터 하기 반응식 4 에 나타난 방법에 따라서 제조될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, P^1 은 보호기이고, LG^4 는 이탈기이며, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다.

반응식 4



[2585]

[2586] P^1 로 표시되는 "보호기" 의 예는, 상기에서 언급한 "아미노기 및 이미다졸, 피롤, 인돌 등과 같은 방향족 헤테로사이에 대한 보호기" 로서 예시한 것을 포함한다.

[2587] LG^4 로 표시되는 "이탈기" 의 예는 LG^1 또는 LG^2 로 표시되는 "이탈기" 로서 예시한 것을 포함한다.

[2588] 화합물 (16) 및 화합물 (17) 은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 자체 공지의 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[2589] 화합물 (18) 은 화합물 (16) 을 염기의 존재하에서 화합물 (17) 과 친핵성 치환 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 염기의 예는 알칼리 금속 수소화물, 유기 리튬 등을 포함한다. 대안적으로, 화합물 (18) 은 또한 2 단계 반응에 의해, 즉, 화합물 (16) 을 상응하는 엔아민으로 전환시키고, 이어서 엔아민을 화합물 (17) 과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[2590] 엔아민 형성을 위해 사용되는 아민의 예는 피롤리딘, 모르폴린, N,N-디메틸히드라진 등을 포함한다. 염기가 엔아민 및 화합물 (17) 의 반응 계에 첨가될 수 있다. 염기의 예는 알칼리 금속 수소화물, 유기 리튬 등을 포함한다. 또한, 반응을 촉진시키기 위해서, 촉매가 반응 계에 첨가될 수 있다. 사용되는 촉매의 예는 테트라부틸암모늄 요오다이드 등을 포함한다.

[2591] 화합물 (19) 는 화합물 (18) 을 환원성 아미노화 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 환원제의 예는 나트륨 트리세톡시보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 수소, 포름산 등을 포함한다. 사용되는 아민의 예는 암모니아 등을 포함한다. 또한, 금속 촉매가 반응 계에 첨가될 수 있다. 사용되는 촉매의 예는 이리듐 촉매 등을 포함한다. 대안적으로, 화합물 (19) 는 또한 2 단계 반응에 의해, 즉, 화합물 (18) 을 상응하는

옥심으로 전환시키고, 이어서 옥심을 환원 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 옥심 형성을 위해 사용되는 아민의 예는 히드록실아민, 0-메틸히드록실아민 등을 포함한다. 사용되는 환원제의 예는 보란 테트라히드로푸란 착물 등과 같은 보란, 나트륨 보로하이드라이드 등을 포함한다. 또한, 금속 촉매가 반응 계에 첨가될 수 있다. 사용되는 촉매의 예는 삼산화 몰리브덴 등을 포함한다.

[2592] 화합물 (21) 은 화합물 (19) 를 염기의 존재하에서 화합물 (20) 과 술폰아미드화 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 염기의 예는 유기 염기 등을 포함한다. 화합물 (20) 은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 자체 공지의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[2593] 화합물 (Id) 는 화합물 (Ic) 및 화합물 (15) 를 축합 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 화합물 (15) 의 예는 산 클로라이드, 산 브로마이드, 알킬 클로로포르메이트, 카르바모일 클로라이드 등과 같은 아실 할라이드; 산 무수물, 활성화된 에스테르, 술페이트 에스테르 등과 같은 활성화된 카르복실산을 포함한다. 카르복실산에 대한 활성화제의 예는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (WSCD) 등과 같은 카르보디이미드 축합제; 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드-n-수화물 (DMT-MM) 등과 같은 트리아진 축합제; 1,1-카르보닐디이미다졸 (CDI) 등과 같은 카보네이트 에스테르 축합제; 디페닐 포스포릴 아지드 (DPPA); 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스디메틸아미노포스포늄 염 (BOP 시약); 2-클로로-1-메틸-피리디늄 요오다이드 (Mukaiyama 시약); 티오닐 클로라이드; 에틸 클로로포르메이트 등과 같은 저급 알킬 할로포르메이트; 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스포레이트 (HATU); 황산; 이의 조합 등을 포함한다. 또한, 염기가 반응 계에 첨가될 수 있다. 염기의 예는 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다. 카르보디이미드 축합제를 사용하는 경우, 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), N-히드록시숙신이미드 (HOSu), 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 등과 같은 첨가제가 반응 계에 추가로 첨가될 수 있다.

[2594] 화합물 (I) 은 화합물 (Id) 를 염기의 존재하에서 친전자체와 친핵성 치환 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 사용되는 친전자체의 예는 알킬 할라이드 등을 포함한다. 사용되는 염기의 예는 알칼리 금속 수소화물 등을 포함한다.

[2595] 이와 같이 수득된 화합물 (I) 에 있어서, 분자 내 관능기는 또한 자체 공지의 화학 반응의 조합에 의해 목적으로 하는 관능기로 전환될 수 있다. 화학 반응의 예는 산화 반응, 환원 반응, 알킬화 반응, 아실화 반응, 우레아화 반응, 가수 분해 반응, 아미노화 반응, 에스테르화 반응, 아릴 커플링 반응, 탈보호 반응 등을 포함한다.

[2596] 상기에서 언급한 제조 방법에 있어서, 출발 화합물이 치환기로서 아미노기, 카르복실기, 히드록시기, 카르보닐기 또는 메르캅토기를 갖는 경우, 펩티드 화학에서 일반적으로 사용되는 보호기가 이들 기에 도입될 수 있으며, 반응 후에 필요에 따라 보호기를 제거함으로써 목적으로 하는 화합물을 수득할 수 있다.

[2597] 상기에서 언급한 제조 방법에 의해 수득되는 화합물 (I) 은 용매 추출, 액체 전환, 상 전이, 결정화, 재결정화, 크로마토그래피 등과 같은 공지의 수단에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

[2598] 화합물 (I) 이 광학 이성질체, 입체 이성질체, 위치 이성질체 및 회전 이성질체를 함유하는 경우, 이들 화합물은 또한 화합물 (I) 에 포함되며, 각각은 자체 공지의 합성 방법 또는 분리 방법에 의해 단일 생성물로서 수득될 수 있다. 예를 들어, 광학 이성질체가 화합물 (I) 에 존재하는 경우, 상기 화합물로부터 분리된 광학 이성질체는 또한 화합물 (I) 에 포함된다.

[2599] 여기에서, 광학 이성질체는 자체 공지의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[2600] 화합물 (I) 은 결정일 수 있다.

[2601] 화합물 (I) 의 결정 (이하, 본 발명의 결정으로서 약칭하는 경우도 있다) 은 자체 공지의 결정화 방법을 적용하여 화합물 (I) 을 결정화시킴으로써 제조될 수 있다.

[2602] 본 명세서에 있어서, 용점은, 예를 들어, 미량 용점 측정기 (Yanako, MP-500D 또는 Buchi, B-545), DSC (시차 주사 열량 분석) 장치 (METTLER TOLEDO, DSC1) 등에 의해 측정되는 용점을 의미한다.

[2603] 일반적으로, 용점은 때때로 측정 장치, 측정 조건 등에 따라 변한다. 본 명세서에서의 결정은, 그 차이가 일반적인 오차 범위 내에 있지만 하면, 본 명세서에 기재된 값과 상이한 용점을 나타내는 결정일 수 있다.

[2604] 본 발명의 결정은 물리 화학적 특성 (예를 들어, 용점, 용해성, 안정성) 및 생물학적 특성 (예를 들어, 약물 동태 (흡수, 분포, 대사, 배설), 효능 발현) 이 우수하며, 의약으로서 매우 유용하다.

[2605] 화합물 (I) 은 프로드러그로서 사용될 수 있다. 화합물 (I) 의 프로드러그는, 생체 내에서의 생리 조건하에서

효소, 위산 등에 의한 반응으로 본 발명의 화합물 (I) 로 전환되는 화합물, 즉, 효소에 따른 산화, 환원, 가수 분해 등에 의해 본 발명의 화합물 (I) 로 전환되는 화합물; 위산에 의한 가수 분해 등에 의해 본 발명의 화합물 (I) 로 전환되는 화합물 등을 의미한다.

- [2606] 화합물 (I) 의 프로드러그는 다음일 수 있다:
- [2607] 화합물 (I) 에서의 아미노기를 아실화, 알킬화 또는 포스포틸화시킴으로써 수득되는 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 에서의 아미노기를 에이코사노일화, 알라닐화, 펜틸아미노카르보닐화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일) 메톡시카르보닐화, 테트라히드로푸라닐화, 피롤리딘메틸화, 피발로일옥시메틸화 및 tert-부틸화 등을 시킴으로써 수득되는 화합물);
- [2608] 화합물 (I) 에서의 히드록시기를 아실화, 알킬화, 포스포틸화 또는 붕소화시킴으로써 수득되는 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 에서의 히드록시기를 아세틸화, 팔미토일화, 프로파노일화, 피발로일화, 숙시닐화, 푸마릴화, 알라닐화, 디메틸아미노메틸카르보닐화 등을 시킴으로써 수득되는 화합물);
- [2609] 화합물 (I) 에서의 카르복실기를 에스테르화 또는 아미노화시킴으로써 수득되는 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 에서의 카르복실기를 에틸 에스테르화, 페닐 에스테르화, 카르복시메틸 에스테르화, 디메틸아미노메틸 에스테르화, 피발로일옥시메틸 에스테르화, 에톡시카르보닐옥시에틸 에스테르화, 프탈리딜 에스테르화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 에스테르화, 시클로헥실옥시카르보닐에틸 에스테르화 및 메틸아미노화 등을 시킴으로써 수득되는 화합물)
- [2610] 등. 이들 화합물 중 임의의 화합물은 화합물 (I) 로부터 자체 공지의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [2611] 화합물 (I) 에 대한 프로드러그는 또한 문헌 [IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990)] 에 기재된 것과 같은, 생리 조건하에서 화합물 (I) 로 전환되는 것일 수 있다.
- [2612] 본 명세서에 있어서, 프로드러그는 염을 형성할 수 있으며, 이러한 염으로서, 상기에서 언급한 화학식 (I) 로 표시되는 화합물의 염으로서 예시한 것이 언급될 수 있다.
- [2613] 화합물 (I) 은 동위 원소 (예를 들어, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) 등으로 표지될 수 있다.
- [2614] 동위 원소로 표지된 또는 치환된 화합물 (I) 은, 예를 들어, 양전자 방출 단층 촬영 (PET) 에서 사용되는 트레이서 (PET 트레이서) 로서 사용될 수 있으며, 의료 진단 등의 분야에서 유용하다.
- [2615] 또한, 화합물 (I) 은 수화물 또는 비-수화물, 또는 비-용매화물 (예를 들어, 무수물) 또는 용매화물 (예를 들어, 수화물) 일 수 있다.
- [2616] 화합물 (I) 은 또한 ^1H 가 ^2H (D) 로 전환된 중수소 변환체를 포함한다.
- [2617] 또한, 화합물 (I) 은 약학적으로 허용 가능한 공결정 또는 공결정 염일 수 있다. 공결정 또는 공결정 염은 상이한 물리적 특성 (예를 들어, 구조, 용점, 용해열, 흡습성, 용해성 및 안정성) 을 각각 가지는, 실온에서 고체인 특정한 2 종 이상으로 구성된 결정질 물질을 의미한다. 공결정 또는 공결정 염은 자체 공지의 공결정화 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [2618] 화합물 (I) 또는 이의 프로드러그 (이하, 본 발명의 화합물로서 간단히 약칭하는 경우도 있다) 는 하기에서 언급하는 다양한 질환의 예방 또는 치료제로서, 포유 동물 (예를 들어, 인간, 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 소, 말, 돼지, 원숭이) 에게, 그대로, 또는 약리학적으로 허용 가능한 담체 등과 혼합하여 약학 조성물 (의약이라고도 한다) 의 형태로 사용될 수 있다.
- [2619] 약리학적으로 허용 가능한 담체로서는, 제제 소재로서 통상적으로 사용되는 다양한 유기 또는 무기 담체 물질이 사용될 수 있다. 이들은 고체 제제의 경우 부형제, 율활제, 결합제 및 붕괴제로서; 또는 액체 제제의 경우 용매, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제 및 무통화제로서; 등으로 혼입되며; 방부제, 향산화제, 착색제, 감미제 등과 같은 제제 첨가제가 필요에 따라 첨가될 수 있다.
- [2620] 부형제의 바람직한 예는 락토오스, 수크로오스, D-만니톨, D-소르비톨, 전분, 젤라틴화 전분, 텍스트린, 결정질 셀룰로오스, 저-치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 아라비아 검, 풀룰란, 경질 무수 규산, 합성 알루미늄 실리케이트 및 마그네슘 알루미늄 메타실리케이트를 포함한다.

- [2621] 유효제의 바람직한 예는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 탈크 및 콜로이드 실리카를 포함한다.
- [2622] 결합제의 바람직한 예는 젤라틴화 전분, 수크로오스, 젤라틴, 아라비아 검, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 결정질 셀룰로오스, 수크로오스, D-만니톨, 트레할로오스, 텍스트린, 폴룰란, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.
- [2623] 붕괴제의 바람직한 예는 락토오스, 수크로오스, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 나트륨, 나트륨 카르복시메틸 전분, 경질 무수 규산 및 저-치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 포함한다.
- [2624] 용매의 바람직한 예는 주사용수, 생리 식염수, 링거 용액, 알코올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 참깨유, 옥수수유, 올리브유 및 면실유를 포함한다.
- [2625] 용해 보조제의 바람직한 예는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, D-만니톨, 트레할로오스, 벤질 벤조에이트, 에탄올, 트리스아미노메탄, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 탄산 나트륨, 나트륨 시트레이트, 나트륨 살리실레이트 및 나트륨 아세테이트를 포함한다.
- [2626] 현탁화제의 바람직한 예는 스테아릴트리에탄올아민, 나트륨 라우릴 술페이트, 라우릴 아미노프로피오네이트, 레시틴, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 글리세롤 모노스테아레이트 등과 같은 계면활성제; 폴리(비닐 알코올), 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등과 같은 친수성 중합체, 폴리소르베이트; 및 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유를 포함한다.
- [2627] 등장화제의 바람직한 예는 염화 나트륨, 글리세롤, D-만니톨, D-소르비톨 및 글루코오스를 포함한다.
- [2628] 완충제의 바람직한 예는 포스페이트, 아세테이트, 카보네이트, 시트레이트 등의 완충제를 포함한다.
- [2629] 무동화제의 바람직한 예는 벤질 알코올을 포함한다.
- [2630] 방부제의 바람직한 예는 p-옥시벤조에이트 에스테르, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 페네틸 알코올, 데히드로아세트산 및 소르브산을 포함한다.
- [2631] 향산화제의 바람직한 예는 술파이트 염 및 아스코르베이트 염을 포함한다.
- [2632] 착색제의 바람직한 예는 수성 식용 타르 색소 (예를 들어, 식용 적색 2 호 및 3 호, 식용 황색 4 호 및 5 호, 식용 청색 1 호 및 2 호 등과 같은 식용 색소), 수불용성 레이크 색소 (예를 들어, 상기에서 언급한 수성 식용 타르 색소의 알루미늄 염), 천연 색소 (예를 들어, β -카로틴, 클로로필, 적색 산화 철) 등을 포함한다.
- [2633] 감미제의 바람직한 예는 사카린 나트륨, 디칼륨 글리시리지네이트, 아스파탐 및 스테비아를 포함한다.
- [2634] 상기에서 언급한 약학 조성물의 투여 형태의 예는 정제 (당의정, 필름 코팅정, 설하정, 구강내 붕괴정, 버칼정 등을 포함), 캡슐제 (소프트 캡슐제, 마이크로 캡슐제를 포함), 환제, 과립제, 분말제, 트로키제, 시럽제, 액제, 유제, 현탁제, 에어로졸제, 필름제 (예를 들어, 구강내 붕괴 필름, 구강 점막 접부 필름) 등과 같은 경구 제제; 및 주사제 (예를 들어, 피하 주사제, 정맥내 주사제, 근육내 주사제, 복강내 주사제, 점액제), 외용제 (예를 들어, 경피 흡수형 제제, 연고제, 로션제, 침부제), 좌제 (예를 들어, 항문 좌제, 질 좌제), 펠렛제, 경비제, 경폐제 (흡입제), 점안제 등과 같은 비경구 제제를 포함한다. 본 발명의 화합물 및 의약은 각각 경구적 또는 비경구적 (예를 들어, 직장내, 정맥내, 동맥내, 근육내, 피하, 장기내, 비강내, 피내, 점안, 뇌내, 질내, 복강내, 중앙내, 근위 중앙 투여, 및 병소에의 투여) 으로 안전하게 투여할 수 있다.
- [2635] 이들 제제는 속방성 제제, 서방성 제제 등과 같은 방출 제어 제제 (예를 들어, 서방성 마이크로 캡슐제) 일 수 있다.
- [2636] 약학 조성물은 약학 제제의 분야에서 통상적으로 사용되는 방법, 예를 들어, 일본 약전에 기재된 방법 등에 따라서 제조될 수 있다.
- [2637] 본 발명의 약학 조성물에서의 본 발명의 화합물의 함량은 투여 형태, 본 발명의 화합물의 투여량 등에 따라 다르지만, 이것은, 예를 들어, 약 0.1 내지 100 wt% 이다.
- [2638] 경구 제제를 제조하는 경우, 맛 차단, 장 용해성 또는 지속 가능성의 목적을 위해, 필요에 따라 코팅이 적용될 수 있다.

- [2639] 코팅에 사용되는 코팅 기재의 예는 당의 기재, 수용성 필름 코팅 기재, 장용성 필름 코팅 기재 및 서방성 필름 코팅 기제를 포함한다.
- [2640] 당의 기재로서는 수크로오스가 사용되며, 또한 탈크, 및 침강 탄산 칼슘, 젤라틴, 아라비아 검, 폴룰란, 카나우바 왁스 등에서 선택되는 1 종 이상을 병용할 수 있다.
- [2641] 수용성 필름 코팅 기재의 예는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸히드록시에틸셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 중합체; 폴리비닐 아세탈 디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 E [Eudragit E (상품명)], 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 합성 중합체; 및 폴룰란 등과 같은 다당류를 포함한다.
- [2642] 장용성 필름 코팅 기재의 예는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 등과 같은 셀룰로오스 중합체; 메타크릴산 공중합체 L [Eudragit L (상품명)], 메타크릴산 공중합체 LD [Eudragit L-30D-55 (상품명)], 메타크릴산 공중합체 S [Eudragit S (상품명)] 등과 같은 아크릴산 중합체; 및 셀락 등과 같은 자연 발생 물질을 포함한다.
- [2643] 서방성 필름 코팅 기재의 예는 에틸셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 중합체; 및 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 RS [Eudragit RS (상품명)], 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 현탁액 [Eudragit NE (상품명)] 등과 같은 아크릴산 중합체를 포함한다.
- [2644] 상기에서 언급한 코팅 기재의 2 종 이상을 적절한 비율의 혼합물로 사용할 수 있다. 또한, 코팅 동안에, 예를 들어, 산화 티탄, 적색 산화 제 2 철 등과 같은 차광제가 사용될 수 있다.
- [2645] 본 발명의 화합물은 낮은 독성 (예를 들어, 급성 독성, 만성 독성, 유전 독성, 생식 독성, 심독성, 암원성) 및 적은 부작용을 나타내기 때문에, 이것은 포유 동물 (예를 들어, 인간, 소, 말, 개, 고양이, 원숭이, 마우스, 래트) 에서의 다양한 질환에 대한 예방 또는 치료제, 또는 진단제로서 사용될 수 있다.
- [2646] 본 발명의 화합물은 우수한 오렉신 2 형 수용체 작동 활성을 가지며, 오렉신 2 형 수용체와 관련된 다양한 신경학적 및 정신의학적 질환의 위험을 치료, 예방 또는 완화시킬 수 있다. 본 발명의 화합물은 기면증, 특발성 파면증, 파면증, 수면시 무호흡 증후군, 기면증 같은 증상을 수반하는 기면증 증후군, 주간 과다 수면을 수반하는 파면증 증후군 (예를 들어, 클라인 레빈 증후군, 과다 수면을 수반하는 주요 우울증, 루이 소체 인지증, 파킨슨 병, 진행성 핵상성 마비, 프라더-윌리 증후군, 퇴비우스 증후군, 저환기 증후군, 니만-픽 병 C 형, 뇌 좌상, 뇌 경색, 뇌종양, 근이영양증, 다발성 경화증, 급성 산재성 뇌척수염, 길랭-바레 증후군, 라스무센 뇌염, 베르니케 뇌염, 변연계 뇌염, 하시모토 뇌병증), 혼수, 의식 상실, 비만 (예를 들어, 악성 비만 세포증, 외인성 비만, 과인슐린성 비만, 과혈장성 비만, 하수체성 지방증, 감혈장성 비만, 갑상선 기능 저하 비만, 시상 하부성 비만, 증후성 비만, 소아 비만, 상반신 비만, 식사성 비만, 성기능 저하성 비만, 전신성 비만 세포증, 단순성 비만, 중심성 비만), 인슐린 저항성 증후군, 알츠하이머 병, 혼수 등과 같은 의식 장애, 마취로 인한 부작용 및 합병증, 수면 장애, 수면 문제, 불면증, 간헐적 수면, 야간 간대성 근경련, REM 수면 중단, 시차 지연, 시차 지연 증후군, 교대성 근무자의 수면 장애, 수면 이상, 야경증, 우울증, 주요 우울증, 몽유병, 유뇨증, 수면 이상, 알츠하이머성 황혼증, 일주기 리듬과 관련된 질환, 심부근 근육통, 수면의 질 저하로부터 발생하는 상태, 과식, 강박성 섭식 장애, 비만-관련 질환, 고혈압, 당뇨병, 혈장 인슐린 농도 및 인슐린 저항성의 상승, 고지질혈증, 고지혈증, 자궁 내막암, 유방암, 전립선암, 결장암, 암, 골관절염, 폐색성 수면시 무호흡, 담석증, 담석, 심장병, 비정상적인 심장 박동, 부정맥, 심근 경색, 울혈성 심부전, 심부전, 관상 동맥성 심질환, 심혈관 장애, 돌연사, 다낭성 난소 질환, 두개인두종, 프로리히 증후군, 성장 호르몬 결핍, 정상 변이형 저신장, 터너 증후군, 급성 림프아구성 백혈병으로 고통받는 어린이, 증후군 X, 생식계 호르몬 이상, 수태 능력 저하, 불임, 남성 성선 기능 저하, 여성의 남성형 다모증과 같은 성 및 생식 기능 장애, 임신부 비만과 관련된 태아 결함, 비만-관련 위식도 역류와 같은 위장의 운동성 장애, 비만 저환기 증후군 (픽워 증후군), 호흡 곤란과 같은 호흡성 질환, 혈관계의 전신성 염증과 같은 염증, 동맥 경화, 고콜레스테롤혈증, 고요산혈증, 하부 요통, 당뇨병, 통풍, 신장암, 좌심실 비대 위험을 저하시키는 것과 같은 비만의 이차적인 결과의 위험성, 편두통, 두통, 신경병증 통증, 파킨슨 병, 정신병, 정신 분열증, 안면 홍조, 식은땀, 생식기/요로계의 질환, 성기능 또는 수태 능력과 관련된 질환, 기분 부전성 장애, 양극성 장애, 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 순환기질 장애, 급성 스트레스 장애, 광장 공포증, 범불안 장애, 강박성 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리 불안 장애, 사고 공포증, 불안 장애, 심장 우회 수술 및 이식후 뇌 결함과 같은 급성 신경학적 및 정신의학적 장애, 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중, 뇌허혈, 척수 외상, 두부 외상, 주산기 저산소증, 심정지, 저혈당성 신경 손상, 헌팅턴

무도증, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 눈 손상, 망막증, 인지 장애, 근육 경련, 진전, 간질, 근육 경련과 관련된 장애, 섬망, 건망 장애, 연령-관련 인지 저하, 정신 분열 정동 장애, 망상성 장애, 약물 의존증, 운동 이상증, 만성 피로 증후군, 피로, 투약-유발성 파킨슨증 증후군, 질-도 라 투렛 증후군, 무도병, 간대성 근경련, 틱, 하지 불안 증후군, 근긴장 이상, 운동 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애 (ADHD), 행위 장애, 요실금, 이탈 증상, 삼차 신경통, 청력 손실, 이명, 신경 손상, 망막병증, 황반 변성증, 구토, 뇌부종, 통증, 골통증, 관절통, 치통, 탈력 발작 및 외상성 뇌 손상 (TBI) 과 같은 다양한 질환의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

[2647] 특히, 본 발명의 화합물은 기면증, 특발성 과면증, 과면증, 수면시 무호흡 증후군, 기면증 같은 증상을 수반하는 기면증 증후군, 주간 과다 수면을 수반하는 과면증 증후군 (예를 들어, 파킨슨 병, 길랭-바레 증후군 및 클라인 레빈 증후군), 알츠하이머 병, 비만, 인슐린 저항성 증후군, 심부전, 골 감소와 관련된 질환, 패혈증, 혼수 등과 같은 의식 장애, 마취로 인한 부작용 및 합병증 등의 예방 또는 치료제로서, 또는 마취 길항제로서 유용하다.

[2648] 본 발명의 화합물의 투여량은 투여 대상, 투여 경로, 대상 질환, 증상 등에 따라 변하지만, 예를 들어, 본 발명의 화합물을 성인 환자에게 경구 또는 비경구 투여하는 경우, 이의 투여량은, 예를 들어, 약 0.01 내지 100 mg/kg 체중/투여, 바람직하게는 0.1 내지 50 mg/kg 체중/투여, 및 보다 바람직하게는 0.5 내지 20 mg/kg 체중/투여 이다. 이 양은 바람직하게는 1 일 1 내지 3 회 투여된다.

[2649] 본 발명의 화합물은 다른 약물 (이하, 병용 약물로서 약기한다) 과 조합하여 사용될 수 있다.

[2650] 본 발명의 화합물과 병용 약물을 조합함으로써, 예를 들어,

[2651] (1) 본 발명의 화합물 또는 병용 약물의 단독 투여에 비해서, 투여량을 감소시킬 수 있다,

[2652] (2) 환자의 상태 (경증, 중증 등) 에 따라서, 본 발명의 화합물과 병용하는 약물을 선택할 수 있다,

[2653] (3) 본 발명의 화합물과 상이한 작용 및 기전을 갖는 병용 약물을 선택함으로써, 치료 기간을 보다 길게 설정할 수 있다,

[2654] (4) 본 발명의 화합물과 상이한 작용 및 기전을 갖는 병용 약물을 선택함으로써, 지속된 치료 효과를 도모할 수 있다,

[2655] (5) 본 발명의 화합물과 병용 약물을 병용함으로써, 상승 효과를 제공할 수 있다,

[2656] 등의 우수한 효과를 달성할 수 있다.

[2657] 본 명세서에 있어서, 조합하여 사용되는 본 발명의 화합물과 병용 약물을 "본 발명의 병용제" 라고 한다.

[2658] 본 발명의 병용제를 사용하는 경우, 본 발명의 화합물과 병용 약물의 투여 시간은 제한되지 않으며, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물, 또는 병용 약물 또는 이의 약학 조성물은 투여 대상에게 동시에 투여할 수 있거나, 또는 상이한 시간에 투여할 수 있다. 병용 약물의 투여량은 임상적으로 사용되는 투여량에 따라서 결정될 수 있으며, 투여 대상, 투여 경로, 질환, 조합 등에 따라 적절히 선택될 수 있다.

[2659] 본 발명의 병용제 및 병용 약물의 투여 방식은 특별히 제한되지 않으며, 본 발명의 화합물과 병용 약물을 단지 투여시에 조합하는 것이 필요하다. 이러한 투여 방식의 예는 다음을 포함한다:

[2660] (1) 본 발명의 화합물과 병용 약물을 동시에 가공하여 수득되는 단일 제제의 투여, (2) 별도로 제조되는 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 2 종의 제제의, 동일한 투여 경로에 의한 동시 투여, (3) 별도로 제조되는 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 2 종의 제제의, 동일한 투여 경로에 의한 시간차를 둔 투여, (4) 별도로 제조되는 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 2 종의 제제의, 상이한 투여 경로에 의한 동시 투여, (5) 별도로 제조되는 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 2 종의 제제의, 상이한 투여 경로에 의한 시간차를 둔 투여 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 순서, 또는 이의 역순으로의 투여) 등.

[2661] 병용 약물의 투여량은 임상 상황에서 사용되는 투여량에 기초하여 적절히 결정될 수 있다. 본 발명의 화합물과 병용 약물의 혼합비는 투여 대상, 투여 경로, 대상 질환, 증상, 조합 등에 따라 적절히 결정될 수 있다.

[2662] 예를 들어, 본 발명의 병용제에서의 본 발명의 화합물의 함량은 제제의 형태에 따라 상이하며, 전체 제제에 대해서 통상적으로 약 0.01 내지 약 100 wt%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 50 wt%, 더욱 바람직하게는 약 0.5 내지 약 20 wt% 이다.

[2663] 본 발명의 병용제에서의 병용 약물의 함량은 제제의 형태에 따라 상이하며, 전체 제제에 대해서 통상적으로 약

0.01 내지 약 100 wt%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 50 wt%, 더욱 바람직하게는 약 0.5 내지 약 20 wt% 이다.

[2664] 본 발명의 병용제에서의 담체 등과 같은 첨가제의 함량은 제제의 형태에 따라 상이하며, 제제에 대해서 통상적으로 약 1 내지 약 99.99 wt%, 바람직하게는 약 10 내지 약 90 wt% 이다.

[2665] 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 제제로 별도로 제제화하는 경우에도, 유사한 함량이 사용될 수 있다.

[2666] 병용 약물의 예는 다음을 포함한다. 기면증 치료약 (예를 들어, 메틸페니데이트, 암페타민, 페몰린, 페넨진, 프로트립틸린, 나트륨 옥시베이트, 모다피닐, 카페인), 항비만약 (암페타민, 벤즈페타민, 브로모크립틴, 부프로피온, 디에틸프로피온, 액세나티드, 펜플루라민, 리오티로닌, 리라글루티드, 마진돌, 메탐페타민, 옥트레오티드, 옥트레오티드, 올리스타트, 펜디메트라진, 펜디메트라진, 펜메트라진, 펜테르민, Qnexa (등록 상표), 페닐프로판올아민, 프람린티드, 프로필헥세드린, 재조합 렙틴, 시부트라민, 토피라메이트, 지멜리딘, 조니사미드, 로르카세린, 메트포르민), 아세틸콜린 에스테라아제 저해제 (예를 들어, 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 자나페질, 이데베논, 타크린), 항치매제 (예를 들어, 메만틴), β 아밀로이드 단백질 생성, 분비, 축적, 응집 및/또는 침착 저해제, β 세크레타아제 저해제 (예를 들어, 6-(4-비페닐릴)메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린, 6-(4-비페닐릴)메톡시-2-(N,N-디메틸아미노)메틸테트라린, 6-(4-비페닐릴)메톡시-2-(N,N-디프로필아미노)메틸테트라린, 2-(N,N-디메틸아미노)메틸-6-(4'-메톡시비페닐-4-일)메톡시테트라린, 6-(4-비페닐릴)메톡시-2-[2-(N,N-디에틸아미노)에틸]테트라린, 2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]-6-(4'-메틸비페닐-4-일)메톡시테트라린, 2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]-6-(4'-메톡시비페닐-4-일)메톡시테트라린, 6-(2',4'-디메톡시비페닐-4-일)메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린, 6-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)페닐]메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린, 6-(3',4'-디메톡시비페닐-4-일)메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린, 이의 광학 활성 형태, 이의 염 및 이의 수화물, OM99-2 (WO01/00663)), γ 세크레타아제 저해제, β 아밀로이드 단백질 응집 저해제 (예를 들어, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (국제 특허 출원의 국내 공개 제 11-514333 호), PPI-558 (국제 특허 출원의 국내 공개 제 2001-500852 호), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), β 아밀로이드 백신, β 아밀로이드-분해 효소 등, 뇌 기능 향상제 (예를 들어, 아나라세탐, 니세르골린), 파킨슨 병 치료약 [(예를 들어, 도파민 수용체 작용제 (예를 들어, L-DOPA, 브로모크립틴, 페르골리드, 탈리페솔, 프라미페솔, 카베르골린, 아만타딘), 모노아민 옥시다아제 효소 (MAO) 저해제 (예를 들어, 데프레닐, 셀레길린, 레마세미드, 릴루줄), 항콜린제 (예를 들어, 트리헥시페니딜, 비페리덴), COMT 저해제 (예를 들어, 엔타카폰)], 근위축성 측삭 경화증 치료약 (예를 들어, 릴루줄 등, 신경 영양 인자), 치매의 진행에 수반하는 이상 행동, 배회 등의 치료약 (예를 들어, 진정제, 항불안제), 세포사멸 저해제 (예를 들어, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), 신경 분화-재생 촉진제 (예를 들어, 레테프리닐, 살리프로텐; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, 프로사티드, 5,6-디메톡시-2-[2,2,4,6,7-펜타메틸-3-(4-메틸페닐)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일]이소인돌린, 5,6-디메톡시-2-[3-(4-이소프로필페닐)-2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일]이소인돌린, 6-[3-(4-이소프로필페닐)-2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일]-6,7-디히드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소인돌린 및 이의 광학 활성 형태, 염 또는 수화물), 비-스테로이드계 항염증제 (멜록시캄, 테녹시캄, 인도메타신, 이부프로펜, 셀레코시브, 로페콕시브, 아스피린, 인도메타신 등), 스테로이드약 (덱사메타손, 헥세스트롤, 코르티손 아세테이트 등), 질환-변형성 항-류마티스약 (DMARD), 항-사이토카인약 (예를 들어, TNF 저해제, MAP 키나아제 저해제), 요실금, 빈뇨 치료제 (예를 들어, 플라복사이트 하이드로클로라이드, 옥시부티닌 하이드로클로라이드, 프로피베린 하이드로클로라이드), 포스포디에스테라아제 저해제 (예를 들어, 실데나필 (시트레이트)), 도파민 작용제 (예를 들어, 아포모르핀), 항부정맥약 (예를 들어, 맥실레틴), 성 호르몬 또는 이의 유도체 (예를 들어, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트라디올 벤조에이트), 골다공증 치료제 (예를 들어, 알파칼시돌, 칼시트리올, 엘카토닌, 칼시토닌 살몬, 에스트리올, 이프리플라본, 파미드로네이트 디나트륨, 알렌드로네이트 나트륨 수화물, 인카드로네이트 디나트륨), 부갑상선 호르몬 (PTH), 칼슘 수용체 길항제, 불면증 치료약 (예를 들어, 벤조디아제핀 약제, 비-벤조디아제핀 약제, 멜라토닌 작용제, 오렉신 수용체 길항제), 정신 분열증 치료약 (예를 들어, 할로페리돌 등과 같은 전형적인 항정신병제; 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 아리피프라졸 등과 같은 비-전형적인 항정신병제; 대사형 글루타메이트 수용체 또는 이온 채널 공액형 글루타메이트 수용체에 작용하는 약제; 포스포디에스테라아제 저해제), 벤조디아제핀 약제 (클로르디아제폭시드, 디아제팜, 칼륨 클로라제페이트, 로라제팜, 클로나제팜, 알프라졸람 등), L-형 칼슘 채널 저해제 (프레가발린 등), 트리시클릭 또는 테트라시클릭 항우울제 (이미프라민 하이드로클로라이드, 아미트립틸린 하이드로클로라이드, 데시프라민 하이드로클로라이드, 클로미프라민 하이드로클로라이드 등), 선택적 세로토닌 재흡수 저해제 (플루복사민 말레에이트, 플루옥세틴 하이드로클로라이드, 시탈로프람 하이드로브로마이드, 세르트랄린 하이드로클로라이드, 파록세틴 하이드로클로라이드, 에스시탈로프람 옥살레이트 등), 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 저해제 (벤라팍신 하이드로

클로라이드, 돌록세틴 하이드로클로라이드, 데스벤라팍신 하이드로클로라이드 등), 노르아드레날린 재흡수 저해제 (레복세틴 메실레이트 등), 미르타자핀, 트라조돈 하이드로클로라이드, 네파조돈 하이드로클로라이드, 부프로피온 하이드로클로라이드, 세티틸린 말레이트, 5-HT_{1A} 작용제 (부스피론 하이드로클로라이드, 탄도스피론 시트레이트, 오세모조탄 하이드로클로라이드 등), 5-HT_{2A} 길항제, 5-HT_{2A} 역 작용제, 5-HT₃ 길항제 (시아메마진 등), 심장 비-선택적 β 저해제 (프로프라놀롤 하이드로클로라이드, 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드 등), 히스타민 H₁ 길항제 (히드록시진 하이드로클로라이드 등), CRF 길항제, 다른 항불안약 (메프로바메이트 등), 타키키닌 길항제 (MK-869, 사레두탄트 등), 대사형 글루타메이트 수용체에 작용하는 약제, CCK 길항제, $\beta 3$ 아드레날린 길항제 (아미베그론 하이드로클로라이드 등), GAT-1 저해제 (티아가빈 하이드로클로라이드 등), N-형 칼슘 채널 저해제, II 형 탄산 탈수소효소 저해제, NMDA 글리신 부위 작용제, NMDA 길항제 (메만틴 등), 말초성 벤조디아제핀 수용체 작용제, 바소프레신 길항제, 바소프레신 V1b 길항제, 바소프레신 V1a 길항제, 포스포디에스테라아제 저해제, 오피오이드 길항제, 오피오이드 작용제, 우리딘, 니코틴산 수용체 작용제, 티로이드 호르몬 (T3, T4), TSH, TRH, MAO 저해제 (페넬진 술페이트, 트라닐시프로민 술페이트, 모클로베미드 등), 양극성 장애 치료약 (리튬 카보네이트, 나트륨 발프로에이트, 라모트리진, 릴루졸, 펠바메이트 등), 칸나비노이드 CB1 길항제 (리모나반트 등), FAAH 저해제, 나트륨 채널 저해제, 항-ADHD 약 (메틸페니데이트 하이드로클로라이드, 메탐페타민 하이드로클로라이드 등), 알코올 의존증 치료약, 자폐증 치료약, 만성 피로 증후군 치료약, 경련 치료약, 섬유 근육통 증후군 치료약, 두통 치료약, 금연을 위한 치료약, 중증 근무력증 치료약, 뇌경색 치료약, 치매 치료약, 과민증 치료약, 통증 치료약, 기분 부전증 치료약, 자율 신경 실조증 치료약, 남성 및 여성 성기능 장애 치료약, 편두통 치료약, 병적 도박 치료약, 하지 불안 증후군 치료약, 물질 의존증 치료약, 알코올-관련 증후군 치료약, 과민성 장 증후군 치료약, 콜레스테롤-저하약과 같은 지질 이상증 치료약 (스타틴 시리즈 (프라바스타틴 나트륨, 아토르바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴 등), 피브레이트 (클로피브레이트 등), 스쿠알렌 합성효소 저해제), 이상 행동 치료약 또는 치매증에 의한 방랑벽의 억제약 (진정약, 항불안약 등), 당뇨병 치료약, 당뇨병성 합병증 치료제, 고혈압 치료약, 저혈압 치료약, 이뇨제, 화학요법제, 면역요법제, 항혈전제, 항암제 등.

[2667] 상기에서 언급한 병용 약물의 2 종 이상은 적절한 비율의 혼합물로 사용될 수 있다.

[2668] 본 발명의 화합물을 상기에서 언급한 각각의 질환에 적용하는 경우, 이것은 또한 생물 제제 (예를 들어, 항체 약물, 핵산 또는 핵산 유도체, 압타머 약물, 백신 제제) 와 조합하여 사용될 수 있거나, 또는 유전자 치료법 등과 조합하여 사용될 수 있거나, 또는 약물을 사용하지 않는 정신 의학 분야에서의 치료와 조합하여 또한 사용될 수 있다.

[2669] 항체 약물 및 백신 제제의 예는 안지오텐신 II 에 대한 백신 제제, CETP 에 대한 백신 제제, CETP 항체, TNF α 항체 및 다른 사이토카인에 대한 항체, 아밀로이드 β 백신 제제, 1 형 당뇨병 백신 (예를 들어, Peptor 사의 DIAPEP-277), 항-HIV 항체 및 HIV 백신 제제, 뿐만 아니라, 사이토카인, 레닌-안지오텐신계 효소 및 이의 생성물에 대한 항체 또는 백신 제제, 혈중 지질 대사에 관여하는 효소 또는 단백질에 대한 항체 또는 백신 제제, 혈중 응고 또는 섬유소 용해 시스템에 관여하는 효소 및 단백질에 관한 항체 또는 백신, 당 대사 및 인슐린 저항성에 관여하는 단백질에 대한 항체 또는 백신 제제 등을 포함한다. 또한, 이것은 GH, IGF 등과 같은 성장 인자에 관한 생물 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[2670] 유전자 치료법의 예는 사이토카인, 레닌-안지오텐신계 효소 및 이의 생성물, G 단백질, G 단백질 공액형 수용체 및 이의 포스포릴화 효소에 관련하는 유전자를 사용하는 치료법, NF κ B 데코이 등과 같은 DNA 데코이를 사용하는 치료법, 혈중 지질 대사에 관여하는 효소 또는 단백질에 관련하는 유전자 (예를 들어, 콜레스테롤 또는 트리글리세리드 또는 HDL-콜레스테롤 또는 혈중 인지질의 대사, 배설 및 흡수에 관련하는 유전자) 를 사용하는 치료법, 말초 혈관 폐색증 등에 대한 혈관 신생 요법에 관여하는 효소 또는 단백질 (예를 들어, HGF, VEGF 등과 같은 성장 인자) 에 관련하는 유전자를 사용하는 치료법, 글루코코스 대사 및 인슐린 저항성에 관여하는 단백질에 관련하는 유전자를 사용하는 치료법, TNF 등과 같은 사이토카인에 대한 안티센스 등을 포함한다.

[2671] 약물을 사용하지 않는 정신 의학 분야에서의 치료 방법의 예는 변형된 전기 경련 요법, 심뇌부 자극 요법, 반복 경두개 자기 자극 요법, 인지 행동 요법을 포함하는 심리 요법 등을 포함한다.

[2672] 본 발명의 화합물은 또한 심장 재생, 신장 재생, 췌장 재생, 혈관 재생 등과 같은 다양한 장기 재생 방법, 골수 세포 (골수-유래 단핵 세포, 골수 줄기 세포) 를 이용한 세포 이식 요법, 또는 조직 공학을 이용하는 인공 장기 (예를 들어, 인공 혈관, 심근 세포 시트) 와 조합하여 사용될 수 있다.

- [2673] 실시예
- [2674] 이하에서, 실시예, 실험예 및 제제예를 들어 본 발명을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예는 본 발명을 제한하지 않으며, 실시예는 본 발명의 범위 내에서 변형될 수 있다.
- [2675] 하기의 실시예에서의 "실온" 은 일반적으로 약 10 °C 내지 약 35 °C 이다. 혼합 용매에 대한 비율은 달리 명시하지 않는 한, 부피 혼합비이며, % 는 달리 명시하지 않는 한, wt% 를 의미한다.
- [2676] 실시예에서의 컬럼 크로마토그래피에 의한 용출은 달리 명시하지 않는 한, TLC (박층 크로마토그래피) 에 의한 관찰하에서 수행하였다. TLC 에 의한 관찰에서는, Merck 제의 60 F₂₅₄ 를 TLC 플레이트로서 사용하였고, 컬럼 크로마토그래피에서 용출 용매로서 사용한 용매를 용출액으로서 사용하였으며, 검출에는 UV 검출기를 사용하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 있어서, NH₂ 의 표시는 아미노프로필실란-결합된 실리카 겔의 사용을 의미하며, Diol 의 표시는 3-(2,3-디히드록시프로폭시)프로필실란-결합된 실리카 겔의 사용을 의미한다. 분취용 HPLC (고속 액체 크로마토그래피) 에 있어서, C18 의 표시는 옥타데실-결합된 실리카 겔의 사용을 의미한다. 용출 용매에 대한 비율은 달리 명시하지 않는 한, 부피 혼합비이다.
- [2677] ¹H NMR 은 푸리에 (Fourier) 변환 NMR 에 의해 측정하였다. ¹H NMR 의 분석에는, ACD/SpecManager (상품명) 소프트웨어 등을 사용하였다. 매우 완만한 프로톤 피크를 갖는 히드록실기, 아미노기 등의 피크는 때때로 기재하지 않는다.
- [2678] MS 는 LC/MS 에 의해 측정하였다. 이온화 방법으로는, ESI 방법 또는 APCI 방법을 사용하였다. 데이터는 실측치 (found) 를 나타낸다. 일반적으로, 분자 이온 피크가 관측되지만, 때때로 단편 이온이 관측된다. 염의 경우에는, 일반적으로 유리 형태의 분자 이온 피크 또는 단편 이온 피크가 관측된다.
- [2679] 선광도 ([α]_D) 에 대한 샘플 농도 (c) 의 단위는 g/100 mL 이다.
- [2680] 원소 분석값 (Anal.) 은 계산치 (Calcd) 및 실측치 (Found) 로서 기재한다.
- [2681] 실시예에서, 화합물 명칭에 포함되는 시스/트랜스 표현은 기본적으로, 상응하는 부분 구조가 2 개의 비대칭 중심을 함유할 때, 2 종의 광학 이성질체의 시스 또는 트랜스 혼합물을 의미한다. 예외적으로, 시스/트랜스 표현은, "선택적 활성" 으로서 표시될 때, 단일 광학 이성질체를 의미한다.
- [2682] 실시예에서의 분말 X-선 회절에 의한 피크는 방사선 원으로서 Cu Kα 방사선을 사용하는 Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan) 를 이용하여 실온에서 측정한 피크를 의미한다. 측정 조건은 다음과 같다.
- [2683] 전기 압력/전류: 40 kV/50 mA
- [2684] 스캔 속도: 6° /min
- [2685] 2θ 의 스캔 범위: 2-35°
- [2686] 실시예에서의 분말 X-선 회절에 의한 결정화도는 허만 (Hermans) 방법으로 계산하였다.
- [2687] 하기의 실시예에서는, 하기의 약어가 사용된다.
- [2688] mp: 융점
- [2689] MS: 질량 스펙트럼
- [2690] M: mol 농도
- [2691] N: 노르말 농도
- [2692] CDCl₃: 중수소화 클로로포름
- [2693] DMSO-d₆: 중수소화 디메틸 술폰시드
- [2694] ¹H NMR: 프로톤 핵 자기 공명
- [2695] LC/MS: 액체 크로마토그래피 질량 분석계
- [2696] ESI: 전기 분무 이온화

- [2697] APCI: 대기압 화학 이온화
- [2698] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐 (0)
- [2699] TFA: 트리플루오로아세트산
- [2700] DIPEA: N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민
- [2701] DMF: N,N-디메틸포름아미드
- [2702] THF: 테트라히드로푸란
- [2703] CH_3CN : 아세토니트릴
- [2704] DME: 1,2-디메톡시에탄
- [2705] MeOH: 메탄올
- [2706] EtOH: 에탄올
- [2707] t-AmOH: 2-메틸-2-부탄올
- [2708] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: 팔라듐-트리페닐포스핀 (1:4)
- [2709] tBuXphos: 2-디-tert-부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐
- [2710] XPhos Pd G3: (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 (II) 메탄술포네이트
- [2711] PPh_3 : 트리페닐포스핀
- [2712] AcOH: 아세트산
- [2713] TBAI: 테트라부틸암모늄 요오다이드
- [2714] TEA: 트리에틸아민
- [2715] (A-taPhos) $_2\text{PdCl}_2$: 4-(디-tert-부틸포스피노)-N,N-디메틸아닐린-디클로로팔라듐 (2:1)
- [2716] T3P: 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥사이드
- [2717] HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [2718] DMAP: N,N-디메틸-4-아미노피리딘
- [2719] CPME: 메톡시시클로펜탄
- [2720] tBu: tert-부틸
- [2721] Boc: tert-부톡시카르보닐
- [2722] 실시예 1
- [2723] 시스-2-(3-벤질벤질)-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복스아미드
- [2724] A) 1-벤질-3-브로모벤젠
- [2725] (클로로메틸)벤젠 (3.78 g), (3-브로모페닐)보론산 (6.00 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.73 g), 탄산 나트륨 (3.16 g), DME (60 mL) 및 물 (30 mL) 의 혼합물을 100 °C 에서 15 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르) 로 정제하여 표제 화합물 (4.50 g) 을 수득하였다.
- [2726] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.94 (2H, s), 7.10-7.25 (5H, m), 7.28-7.40 (4H, m).

[2727] B) (3-벤질페닐)(3-브로모피리딘-2-일)메탄올

[2728] 마그네슘 (147 mg) 및 THF (10 mL) 의 혼합물에, 요오드 (촉매량) 및 1-벤질-3-브로모벤젠 (1.49 g) 을 첨가하였다. 혼합물을 1 hr 동안 환류하에서 가열하고, 20 °C 로 냉각시켰다. 혼합물에 3-브로모피리딘-2-카르보알데히드 (750 mg) 를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에서 15 hr 동안 20 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄 수용액에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르) 로 정제하여 표제 화합물 (900 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (2H, s), 5.23 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.94 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.10-7.31 (9H, m), 7.83-7.90 (1H, m), 8.59 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz).

[2729]

[2730] C) 2-(3-벤질벤질)-3-브로모피리딘

[2731] (3-벤질페닐)(3-브로모피리딘-2-일)메탄올 (900 mg) 및 TFA (5 mL) 의 혼합물에, 트리에틸실란 (10 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 60 °C 에서 40 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 pH 7 내지 8 로 염기성화시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르) 로 정제하여 표제 화합물 (1.10 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.95 (2H, s), 4.32 (2H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.10-7.23 (6H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 8.83 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz).

[2732]

[2733] D) N-(2-(3-벤질벤질)피리딘-3-일)메탄술폰아미드

[2734] 2-(3-벤질벤질)-3-브로모피리딘 (1.10 g), 메탄술폰아미드 (464 mg), tBuXphos (166 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (149 mg), 탄산 세슘 (1.59 g) 및 DME (20 mL) 의 혼합물을 질소 분위기 하에서 15 hr 동안 85 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르) 로 정제하여 표제 화합물 (260 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.22 (2H, s), 6.21 (1H, brs), 7.00-7.35 (10H, m), 8.87 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.44 (1H, d, J = 3.6 Hz).

[2735]

[2736] E) N-(시스-2-(3-벤질벤질)피페리딘-3-일)메탄술폰아미드

[2737] N-(2-(3-벤질벤질)피리딘-3-일)메탄술폰아미드 (200 mg), 5 % 로듐/탄소 (350 mg), THF (9 mL) 및 AcOH (1 mL) 의 혼합물을 35 psi 의 수소 분위기 하에서 15 hr 동안 20 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 물에 첨가하였다. 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올) 및 분취용 박층 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (30 mg) 을 수득하였다.

[2738] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.0.

[2739] F) 시스-2-(3-벤질벤질)-N-에틸-3-((메틸술폰닐)아미노)피페리딘-1-카르복스아미드

[2740] THF (5 mL) 중의 N-(시스-2-(3-벤질벤질)피페리딘-3-일)메탄술폰아미드 (30 mg), TEA (25 mg) 및 이소시아네이트에탄 (8 mg) 의 혼합물을 20 °C 에서 15 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (Fuji C18 (300×25), YMC 250×20, 이동상: 물/아세트니트릴 (0.1 % 암모니아 수용액)) 로 정제하였다. 수득된 분획을 감압하에서 농축시키고, 동결 건조시켜 표제 화합물 (6 mg) 을 수득

하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.72 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60-1.90 (4H, m), 2.75-3.00 (8H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.05-4.15 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.03-7.08 (3H, m), 7.15-7.35 (6H, m).

[2741]

실시예 19

[2742]

tert-부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[2743]

A) tert-부틸 2-(비페닐-3-일메틸)-3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트

[2744]

tert-부틸 3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (3.49 g) 및 톨루엔 (38 mL) 의 혼합물에, 피롤리딘 (1.87 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, Dean-Stark 장치를 사용하여 1 hr 동안 환류하에서 가열하고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 CH_3CN (38 mL) 과 혼합하고, 이것에 3-(브로모메틸)비페닐 (5.19 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 hr 동안 환류하에서 가열하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (3.42 g) 을 수득하였다.

[2746]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.2.

[2747]

B) tert-부틸 시스-3-아미노-2-(비페닐-3-일메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2748]

tert-부틸 2-(비페닐-3-일메틸)-3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (3.41 g), THF (25 mL) 및 MeOH (25 mL) 의 혼합물에, 암모늄 아세테이트 (7.19 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 이것에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.56 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (1.67 g) 을 수득하였다.

[2749]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.2.

[2750]

C) tert-부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[2751]

tert-부틸 시스-3-아미노-2-(비페닐-3-일메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.66 g), THF (15 mL) 및 TEA (0.917 g) 의 혼합물에, 메탄술포닐 클로라이드 (0.623 g) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.75 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (9H, s), 1.61-1.74 (2H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 2.83-2.98 (3H, m), 3.00 (3H, s), 3.57-3.68 (1H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.41 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.73-4.83 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.30-7.39 (3H, m), 7.39-7.46 (3H, m), 7.52-7.58 (2H, m).

[2752]

실시예 24

[2753]

메틸 시스-2-(3-요오도벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[2754]

A) tert-부틸 2-(3-요오도벤질)-3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트

[2755]

tert-부틸 3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (10 g) 및 톨루엔 (100 mL) 의 혼합물에, 피롤리딘 (4.28 g) 을 실

[2756]

온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (100 mL) 과 혼합하고, 혼합물에 1-(브로모메틸)-3-요오도벤젠 (17.9 g) 을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C 에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 1 M 염산에 용해시키고, 용액을 30 min 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (14.7 g) 을 수득하였다.

[2757] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.0.

[2758] B) tert-부틸 시스-3-아미노-2-(3-요오도벤질)피페리딘-1-카르복실레이트

[2759] tert-부틸 2-(3-요오도벤질)-3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (3.9 g), MeOH (40 mL) 및 THF (40 mL) 의 혼합물에, 암모늄 아세테이트 (7.24 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 이것에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.58 g) 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (2.14 g) 을 수득하였다.

[2760] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.1.

[2761] C) tert-부틸 시스-2-(3-요오도벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[2762] tert-부틸 시스-3-아미노-2-(3-요오도벤질)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.00 g) 및 THF (20 mL) 의 혼합물에, TEA (0.972 g) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.660 g) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.66 g) 을 수득하였다.

[2763] MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 493.1.

[2764] D) N-(시스-2-(3-요오도벤질)피페리딘-3-일)메탄술포나미드 하이드로클로라이드

[2765] tert-부틸 시스-2-(3-요오도벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.66 g) 및 THF (8 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (8.39 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 현탁시키고, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트로 세정하여 표제 화합물 (1.29 g) 을 수득하였다.

[2766] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.0.

[2767] E) 메틸 시스-2-(3-요오도벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[2768] N-(시스-2-(3-요오도벤질)피페리딘-3-일)메탄술포나미드 하이드로클로라이드 (1.3 g), TEA (1.22 g) 및 THF (20 mL) 의 혼합물에, 메틸 카르보노클로리데이트 (0.570 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 min 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.30 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.35-1.56 (1H, m), 1.59-1.76 (3H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 2.89-3.04 (4H, m), 3.05-3.23 (2H, m), 3.33-3.52 (2H, m), 3.67-3.87 (1H, m), 4.37-4.65 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.48-7.56 (2H, m).

[2769]

[2770] 실시예 27

[2771] 메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(피롤리딘-1-일)벤질)피페리딘-1-카르복실레이트

[2772] 메틸 시스-2-(3-요오도벤질)-3-((메틸술폰닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (40 mg), 피롤리딘 (12.6 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.10 mg), 디시클로헥실(2',6'-디이소프로폭시비페닐-2-일)포스핀 (12.4 mg), 탄산 세슘 (86 mg) 및 t-AmOH (1 mL) 의 혼합물을 100 °C 에서 1 hr 동안 마이크로파 조사하였다. 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (19.0 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.32-1.57 (1H, m), 1.61-1.76 (3H, m), 1.86-1.99 (4H, m), 2.68-2.84 (2H, m), 2.90-3.03 (4H, m), 3.08-3.23 (5H, m), 3.34-3.52 (2H, m), 3.61-3.89 (1H, m), 4.39-4.71 (1H, m), 6.23-6.47 (3H, m), 6.92-7.06 (1H, m), 7.28-7.40 (1H, m).

[2773]

[2774] 실시예 64

[2775] 이소프로필 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2776] A) (6-페닐피리딘-2-일)메탄올

[2777] (6-브로모피리딘-2-일)메탄올 (5.10 g), 페닐보론산 (4.96 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.25 g), 2 M 탄산 나트륨 수용액 (33.9 mL) 및 DME (55 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 15 hr 동안 환류하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트-THF 로 추출하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 및 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (3.76 g) 을 수득하였다.

[2778] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 186.1.

[2779] B) 2-(브로모메틸)-6-페닐피리딘

[2780] (6-페닐피리딘-2-일)메탄올 (3.74 g), PPh_3 (6.36 g) 및 벤조트리플루오라이드 (150 mL) 의 혼합물에, 테트라브로모메탄 (8.04 g) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 3 hr 동안 교반하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (4.03 g) 을 수득하였다.

[2781] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.0.

[2782] C) tert-부틸 3-옥소-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2783] tert-부틸 3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (2.69 g) 및 톨루엔 (29 mL) 의 혼합물에, 피롤리딘 (1.44 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, Dean-Stark 장치를 사용하여 1 hr 동안 환류하에서 가열하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (29 mL) 과 혼합하고, 2-(브로모메틸)-6-페닐피리딘 (4.02 g) 을 실온에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (2.56 g) 을 수득하였다.

[2784] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.2.

[2785] D) tert-부틸 시스-3-아미노-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2786] tert-부틸 3-옥소-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.55 g), MeOH (19 mL) 및 THF (19 mL) 의 혼합물에, 암모늄 아세테이트 (5.36 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 이것에 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (2.65 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출

하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (977 mg) 을 수득하였다.

[2787] MS: $[M+H]^+$ 368.2.

[2788] E) tert-부틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2789] tert-부틸 시스-3-아미노-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (973 mg), TEA (536 mg) 및 THF (9 mL) 의 혼합물에, 메탄술포닐 클로라이드 (364 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.05 g) 을 수득하였다.

[2790] MS: $[M+H]^+$ 446.2.

[2791] F) N-(시스-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-3-일)메탄술포나미드

[2792] tert-부틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (991 mg) 및 톨루엔 (11 mL) 의 혼합물에, TFA (11 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 혼합물을 탄산 칼륨으로 pH = 8 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르로 세정하여 표제 화합물 (671 mg) 을 수득하였다.

[2793] MS: $[M+H]^+$ 346.1.

[2794] G) 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2795] N-(시스-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-3-일)메탄술포나미드 (150 mg) 및 THF (2.17 mL) 의 혼합물에, TEA (132 mg) 및 이소프로필 카르보노클로리데이트 (0.326 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (157 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.75 (4H, brs), 2.05-2.19 (1H, m), 2.67-2.90 (3H, m), 2.88-3.06 (2H, m), 3.35 (1H, dd, J = 13.9, 5.7 Hz), 3.53-3.68 (1H, m), 3.96-4.14 (1H, m), 4.84 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.14-7.22 (1H, m), 7.38-7.52 (3H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.66-7.74 (1H, m), 7.90-7.98 (2H, m).

[2796] 실시예 75

[2798] 에틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[2799] A) tert-부틸 2-(비페닐-3-일메틸)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트

[2800] tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.5 g) 및 톨루엔 (30 mL) 의 혼합물에, 피롤리딘 (1.61 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100 °C 에서 3 hr 동안 교반하고, 농축시켰다. 이것에 CH_3CN (30 mL) 및 3-(브로모메틸)비페닐 (4.67 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 밤새 80 °C 에서 교반하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 물로 희석시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (2.92 g) 을 수득하였다.

- [2801] MS: $[M+H-Boc]^+$ 252.2.
- [2802] B) tert-부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((1-페닐에틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [2803] tert-부틸 2-(비페닐-3-일메틸)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.38 g), 1-페닐에탄아민 (0.903 g), 이테르븀 (3+) 트리스(트리플루오로메탄술포네이트) (0.420 g) 및 톨루엔 (20 mL) 의 혼합물을 100 °C 에서 4 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트-물 사이에서 분할하고, 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물 (3.08 g), CH₃CN (30 mL) 및 AcOH (5 mL) 의 혼합물에, 나트륨 트리아세톡시보로 하이드라이드 (4.30 g) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 4 M 수산화 나트륨 수용액으로 중화시켰다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트-탄산수소 나트륨 수용액 사이에서 분할하고, 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (2.29 g) 을 수득하였다.
- [2804] MS: $[M+H]^+$ 457.3.
- [2805] C) tert-부틸 시스-3-아미노-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [2806] tert-부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((1-페닐에틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.29 g), 20 % 수산화 팔라듐/탄소 (3.52 g), 1 M 염산 (10.0 mL) 및 MeOH (50 mL) 의 혼합물을 정상 수소 분위기 하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (865 mg) 을 수득하였다.
- [2807] MS, found: 297.2.
- [2808] D) tert-부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [2809] tert-부틸 시스-3-아미노-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (865 mg), TEA (497 mg) 및 THF (50 mL) 의 혼합물에, 메탄술포닐 클로라이드 (337 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (750 mg) 을 수득하였다.
- [2810] MS: $[M-H]^-$ 429.2.
- [2811] E) N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드
- [2812] tert-부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (750 mg) 및 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (20 mL) 의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (500 mg) 을 수득하였다.
- [2813] MS: $[M+H]^+$ 331.1.
- [2814] F) 에틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [2815] N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (40 mg), TEA (33.1 mg) 및 THF (3 mL) 의 혼합물에, 에틸 카르보노클로리데이트 (23.7 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, 반응 용액을 실온에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트-헵탄으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (32.0 mg) 을 수득하였다.
- [2816] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.64-1.23 (3H, m), 1.72-2.25 (2H, m), 2.60-3.48 (8H, m), 3.54-4.25 (3H, m), 7.11-7.69 (10H, m).
- [2817] 실시예 76
- [2818] 광학 활성 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2819] 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 라세미체 (120 mg) 를 HPLC (컬럼: CHIRALPAK AD-H(UG065), 4.6 mmID×250 mmL, Daicel Chemical Industries 제, 이동

상: 헥산/2-프로판올 = 700/300) 로 분리하여, 보다 짧은 체류 시간을 갖는 표제 화합물 (49.4 mg) 을 수득하였다. 표제 화합물을 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트니트릴 (0.1 % TFA 를 함유)) 로 정제하고, 수득된 분획에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (43.0 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.47 (2H, brs), 0.64-1.12 (4H, m), 1.48 (1H, brs), 1.74 (3H, brs), 2.93-3.24 (6H, m), 3.43 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.86 (1H, brs), 4.31 (1H, brs), 4.76 (1H, brs), 7.11-7.22 (1H, m), 7.34-7.54 (4H, m), 7.73 (2H, brs), 8.00-8.11 (2H, m).

[2820]

실시예 81

[2821]

N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[2822]

tert-부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.950 g), TFA (3.08 g) 및 디클로로메탄 (10 mL) 의 혼합물을 질소 분위기 하에서 2 hr 동안 15 °C 에서 교반하였다. 반응 용액을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 중화시켰다 (pH = 7). 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOH/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (0.378 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.85-1.96 (1H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 2.74-2.86 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 7.18-7.25 (1H, m), 7.30-7.48 (6H, m), 7.54-7.63 (2H, m).

[2824]

실시예 88

[2825]

tert-부틸 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2826]

A) 4-(클로로메틸)-2-페닐-1,3-티아졸

[2827]

벤젠카르보티오아미드 (6.86 g), 1,3-디클로로아세톤 (6.35 g) 및 톨루엔 (50 mL) 의 혼합물을 3 hr 동안 환류 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 이것에 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (9.77 g) 을 수득하였다.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210.1.

[2829]

B) tert-부틸 3-옥소-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2830]

tert-부틸 3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (0.950 g) 및 톨루엔 (10 mL) 의 혼합물에, 피롤리딘 (0.509 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (10 mL) 과 혼합하고, 혼합물에 4-(클로로메틸)-2-페닐-1,3-티아졸 (1 g) 및 TBAI (0.352 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 80 °C 에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트-물 사이에서 분할하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (0.580 g) 을 수득하였다.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1.

[2832]

C) tert-부틸 시스-3-아미노-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2833]

tert-부틸 3-옥소-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (580 mg), 암모늄 아세테이트 (1200 mg), MeOH (5 mL) 및 THF (5 mL) 의 혼합물에, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (495 mg) 를 실온

[2834]

에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액과 혼합하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 (213 mg) 을 수득하였다.

[2835] MS: $[M+H]^+$ 374.2.

[2836] D) tert-부틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2837] tert-부틸 시스-3-아미노-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (212 mg), TEA (86 mg) 및 THF (5 mL) 의 혼합물에, 메탄술포산 무수물 (119 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 min 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (212 mg) 을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (9H, s), 1.58-1.83 (3H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.75-3.07 (5H, m), 3.27 (1H, dd, J = 14.4, 6.1 Hz), 3.54-3.69 (1H, m), 4.01 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.75 (1H, q, J = 5.8 Hz), 6.14 (1H, brs), 7.01 (1H, s), 7.39-7.49 (3H, m), 7.86-8.01 (2H, m).

[2838]

[2839] 실시예 89

[2840] 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2841] A) N-(시스-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-3-일)메탄술포나미드 디하이드로클로라이드

[2842] tert-부틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (207 mg) 및 에틸 아세테이트 (5 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (2 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 (200 mg) 을 수득하였다.

[2843] MS: $[M+H]^+$ 352.1.

[2844] B) 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2845] N-(시스-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-3-일)메탄술포나미드 디하이드로클로라이드 (60 mg), TEA (71.5 mg) 및 THF (2 mL) 의 혼합물에, 2 M 이소프로필 카르보노클로리데이트/톨루엔 용액 (0.106 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 직접 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (43.0 mg) 을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04-1.21 (6H, m), 1.59-1.83 (3H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.81-3.05 (5H, m), 3.30 (1H, dd, J = 14.8, 6.4 Hz), 3.53-3.71 (1H, m), 3.98-4.09 (1H, m), 4.69-4.91 (2H, m), 6.38 (1H, brs), 7.02 (1H, s), 7.38-7.53 (3H, m), 7.90-8.02 (2H, m).

[2846]

[2847] 실시예 93

[2848] N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일)메탄술포나미드

[2849] N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)피페리딘-3-일)메탄술포나미드 (100 mg), TEA (58.8 mg) 및 디클로로메탄 (1 mL) 의 혼합물에, 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (45.5 mg) 를 질소 분위기 하에 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini, 이동상: 물/ CH_3CN (0.05 % $NH_3 \cdot H_2O$ 를 함유))로 정제하여 표제 화합물 (56.0 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.53-0.40 (4H, m), 1.26-1.76 (5H, m), 2.90-3.05 (6H, m), 3.23-3.52 (1H, m), 4.28-4.66 (1H, m), 4.88-5.18 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27-7.47 (7H, m), 7.57-7.62 (2H, m).

[2850]

[2851] 실시예 100

[2852] 이소프로필 시스-2-((6-(2,5-디플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[2853] A) 이소프로필 3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트

[2854] 1-벤질 피페리딘-3-온 하이드로클로라이드 (15.0 g), TEA (7.40 g) 및 CH_3CN (100 mL) 의 혼합물에, 2 M 이소프로필 카르보노클로리데이트/톨루엔 용액 (59.8 mL) 을 0 °C 에서 적하하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, CH_3CN 으로 세정하였다. 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 희석시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (11.0 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.95-2.04 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60-3.66 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.94 (1H, spt, J = 6.2 Hz).

[2855]

[2856] B) 2-브로모-6-(브로모메틸)피리딘

[2857] (6-브로모피리딘-2-일)메탄올 (5.22 g), PPh_3 (8.74 g) 및 벤조트리플루오라이드 (210 mL) 의 혼합물에, 테트라브로모메탄 (11.1 g) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 2 hr 동안 교반하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트/디에틸 에테르로 세정하였다. 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (7.33 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (2H, s), 7.39-7.45 (2H, m), 7.52-7.60 (1H, m).

[2858]

[2859] C) 이소프로필 2-((6-브로모피리딘-2-일)메틸)-3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트

[2860] 이소프로필 3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (4.50 g) 및 톨루엔 (52 mL) 의 혼합물에, 피롤리딘 (2.59 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, 농축시켰다. 이것에 톨루엔 및 CH_3CN 을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (52 mL) 과 혼합하고, 이것에 2-브로모-6-(브로모메틸)피리딘 (7.32 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 15 hr 동안 환류하에서 가열하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (2.72 g) 을 수득하였다.

[2861] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.0.

[2862] D) 이소프로필 시스-3-아미노-2-((6-브로모피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2863] 이소프로필 2-((6-브로모피리딘-2-일)메틸)-3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (2.71 g), MeOH (23 mL) 및 THF (23 mL) 의 혼합물에, 암모늄 아세테이트 (5.88 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 이것에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.23 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (373

mg) 을 수득하였다.

[2864] MS: $[M+H]^+$ 356.0.

[2865] E) 이소프로필 시스-2-((6-브로모피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[2866] 이소프로필 시스-3-아미노-2-((6-브로모피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (369 mg), TEA (210 mg) 및 THF (3.5 mL) 의 혼합물에, 메탄술포닐 클로라이드 (142 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 탄산 수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (340 mg) 을 수득하였다.

[2867] MS: $[M+H]^+$ 434.0.

[2868] F) 이소프로필 시스-2-((6-(2,5-디플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[2869] 이소프로필 시스-2-((6-브로모피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (73 mg), (2,5-디플루오로페닐)보론산 (39.8 mg), 2 M 탄산 나트륨 수용액 (0.210 mL) 및 DME (1.1 mL) 의 혼합물을 아르콘 분위기 하에서 9 hr 동안 환류하에서 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (58.6 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.92-1.12 (6H, m), 1.60-1.83 (3H, m), 2.02-2.07 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.94-3.06 (2H, m), 3.30 (1H, dd, J = 14.0, 5.7 Hz), 3.57-3.68 (1H, m), 3.99-4.13 (1H, m), 4.73 (1H, spt, J = 6.2 Hz), 4.84-4.92 (1H, m), 5.64 (1H, brs), 7.01-7.16 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.62-7.74 (3H, m).

[2870]

[2871] 실시예 101

[2872] 에틸 (2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[2873] 에틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 라세미체 (146 mg) 를 HPLC (컬럼: CHIRALCEL OD(IK001), 50 mmID×500 mmL, Daicel Chemical Industries 제, 이동상: 헥산/2-프로판올 = 450/550) 로 분리하여, 보다 짧은 체류 시간을 갖는 표제 화합물 (47 mg) 을 수득하였다.

[2874] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.62-1.16 (3H, m), 1.71-2.23 (2H, m), 2.67-3.50 (8H, m), 3.55-4.26 (3H, m), 7.10-7.68 (10H, m).

[2875]

[2875] 실시예 116

[2876] 이소프로필 시스-2-((2',3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[2877] 이소프로필 시스-2-(3-요오도벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (96 mg), (2,3-디플루오로페닐)보론산 (95 mg), XPhos Pd G3 (8.46 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.6 mL) 및 THF (1 mL) 의 혼합물을 1 hr 동안 환류하에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (71.0 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82 (3H, brs), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.59-1.99 (4H, m), 2.98 (6H, s), 3.56-3.73 (1H, m), 4.01-4.13 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.54-4.69 (1H, m), 4.74-4.89 (1H, m), 7.07-7.25 (4H, m), 7.30-7.42 (3H, m)

[2878]

실시예 117

[2879]

이소프로필 시스-2-(3-요오도벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[2880]

N-(시스-2-(3-요오도벤질)피페리딘-3-일)메탄술포나미드 하이드로클로라이드 (1.29 g), TEA (0.909 g) 및 THF (15 mL) 의 혼합물에, 2 M 이소프로필 카르보노클로리데이트/톨루엔 용액 (1.80 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물에, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.16 g) 을 수득하였다.

[2881]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.83-1.00 (3H, m), 1.10 (3H, d, J =

[2882]

6.1 Hz), 1.58-1.98 (4H, m), 2.70-2.92 (3H, m), 3.00 (3H, s), 3.51-3.68 (1H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 4.22-4.38 (1H, m), 4.58-4.82 (2H, m), 6.92-7.07 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.48-7.58 (2H, m)

[2883]

실시예 122

[2884]

이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2885]

A) 3-니트로-2-((3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피리딘

[2886]

2-(브로모메틸)-3-니트로피리딘 (100 mg), 3-페닐-1H-피라졸 (69.8 mg) 및 DMF (2 mL) 의 혼합물을 60 °C 에서 17 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트-물 사이에서 분할하고, 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (87 mg) 을 수득하였다.

[2887]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.0.

[2888]

B) 2-((3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피리딘-3-아민

[2889]

3-니트로-2-((3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피리딘 (793 mg), 10 % 팔라듐/탄소 (301 mg) 및 EtOH (35 mL) 의 혼합물을 정상 수소 분위기 하에서 1 hr 동안 실온에서 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (509 mg) 을 수득하였다.

[2890]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.0.

[2891]

C) N-(2-((3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피리딘-3-일)메탄술포나미드

[2892]

2-((3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피리딘-3-아민 (550 mg), TEA (667 mg), 메탄술포닐 클로라이드 (629 mg) 및 THF (10 mL) 의 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, MeOH (5 mL) 및 2 M 수산화 나트륨 수용액 (2.20 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C 에서 3 hr 동안 교반하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트-물 사이에서 분할하고, 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (650 mg) 을 수득하였다.

[2893]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.0.

[2894]

D) N-(시스-2-((3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피페리딘-3-일)메탄술포나미드

[2895]

N-(2-((3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피리딘-3-일)메탄술포나미드 (648 mg), 5 % 백금/탄소 (150 mg), 35 % 염산 (411 mg), MeOH (23 mL) 및 물 (7 mL) 의 혼합물을 3 MPa 의 수소 분위기 하에서 2 hr 동안 50 °C 에서 교

[2896]

반하였다. 혼합물에 5 % 백금/탄소 (75 mg) 를 첨가하고, 혼합물을 3 MPa 의 수소 분위기 하에서 2 hr 동안 50 °C 에서 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 THF-탄산수소 나트륨 수용액 사이에서 분할하고, 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 에틸 아세테이트로부터 결정화시켜 표제 화합물 (110 mg) 을 수득하였다.

[2897] MS: $[M+H]^+$ 335.1.

[2898] E) 이소프로필 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2899] N-(시스-2-((3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피페리딘-3-일)메탄술폰아미드 (110 mg), TEA (66.6 mg), 2 M 이소프로필 카르보노클로리데이트/톨루엔 용액 (0.247 mL) 및 THF (3 mL) 의 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트-탄산수소 나트륨 수용액 사이에서 분할하고, 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (93 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.62 (6H, d, J = 5.3 Hz, minor), 0.81-1.12 (6H, m, major), 1.41-1.83 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.06-3.21 (1H, m), 3.41-3.54 (1H, m), 3.74-3.96 (1H, m), 4.26-4.59 (3H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 6.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.21-7.30 (1H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.47 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.6 Hz).

[2900]

[2901] 실시예 178

[2902] 이소프로필 시스-3-((시클로프로필술폰닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2903] A) tert-부틸 시스-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2904] tert-부틸 시스-3-아미노-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.05 g), 탄산수소 나트륨 (0.360 g), THF (7 mL) 및 물 (7 mL) 의 혼합물에, 1-(((벤질옥시)카르보닐)옥시)피롤리딘-2,5-디온 (0.748 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 격렬하게 교반하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.37 g) 을 수득하였다.

[2905] MS: $[M+H]^+$ 502.2.

[2906] B) 벤질 (시스-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-3-일)카르바메이트

[2907] tert-부틸 시스-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.37 g) 및 톨루엔 (15 mL) 의 혼합물에, TFA (15 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 첨가하였다. 혼합물을 탄산 칼륨으로 pH = 8 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (966 mg) 을 수득하였다.

[2908] MS: $[M+H]^+$ 402.1.

[2909] C) 이소프로필 시스-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2910] 벤질 (시스-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-3-일)카르바메이트 (960 mg), TEA (726 mg) 및 THF (20 mL) 의 혼합물에, 2 M 이소프로필 카르보노클로리데이트/톨루엔 용액 (2.39 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 탄산수소 나트륨 수용액에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.11 g) 을 수득하였다.

- [2911] MS: $[M+H]^+$ 488.2.
- [2912] D) 이소프로필 시스-3-아미노-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2913] 이소프로필 시스-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.09 g), 10 % 수산화 팔라듐/탄소 (0.36 g) 및 MeOH (22 mL) 의 혼합물을 정상 수소 분위기 하에서 1.5 hr 동안 실온에서 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (703 mg) 을 수득하였다.
- [2914] MS: $[M+H]^+$ 354.1.
- [2915] E) 이소프로필 시스-3-((시클로프로필술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2916] 이소프로필 시스-3-아미노-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (28 mg), TEA (0.00971 mg) 및 THF (1.0 mL) 의 혼합물에, 시클로프로판술포닐 클로라이드 (13.5 mg) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Top-Phase Separation Filter Tube 를 사용하여 여과하고, 여과액을 60 °C 에서 공기를 넣어 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (YMCTriartC18, 이동상: 물/MeCN (10 mM 중탄산 암모늄)) 로 정제하였다. 수득된 분획을 60 °C 에서 공기를 넣어 농축시켜 표제 화합물 (12.7 mg) 을 수득하였다.
- [2917] MS: $[M+H]^+$ 458.1.
- [2918] 실시예 206
- [2919] N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [2920] N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (52.0 mg), TEA (47.8 mg) 및 THF (1.2 mL) 의 혼합물에, 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (32.9 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 50 min 동안 교반하고, 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 고체를 수득하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 이소프로필 에테르/헥산으로 세정하여 표제 화합물 (38.0 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.07-0.62 (2H, m), 0.72-1.08 (3H, m), 1.71-1.91 (1H, m), 2.23-2.36 (1H, m), 2.49-2.74 (2H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 3.22 (1H, td, $J = 13.1, 3.0$ Hz), 3.47-3.76 (2H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 4.52-4.80 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.30-7.49 (6H, m), 7.52-7.58 (2H, m).
- [2921]
- [2922] 실시예 209
- [2923] N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-이소부틸릴 피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [2924] N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (51.2 mg), TEA (47.0 mg) 및 THF (2 mL) 의 혼합물에, 2-메틸프로판노일 클로라이드 (24.8 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 30 min 동안 교반하고, 혼합물에 물을 0 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하였다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (29.0 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.50-1.19 (6H, m), 1.71-2.51 (4H, m), 2.54-2.74 (1H, m), 2.87-3.09 (2H, m), 3.11-3.27 (1H, m), 3.38-3.84 (2H, m), 3.91-4.09 (1H, m), 4.23-4.55 (1H, m), 4.57-4.74 (1H, m), 7.09-7.62 (9H, m).
- [2925]

- [2926] 실시예 210
- [2927] 광학 활성 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2928] 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 라세미체 (82 mg) 를 SFC (컬럼: CHIRALCEL ODH (TB001), 4.6 mmID×150 mmL, Daicel Chemical Industries 제, 이동상: 이산화탄소/메탄올 = 770/230) 로 분리하여, 보다 긴 체류 시간을 갖는 표제 화합물 (381 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96-1.24 (6H, m), 1.60-1.87 (3H, m), 2.08 (1H, d, J = 9.5 Hz), 2.78-3.07 (5H, m), 3.30 (1H, dd, J = 14.6, 6.2 Hz), 3.52-3.76 (1H, m), 4.05 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.67-4.90 (2H, m), 6.31 (1H, brs), 7.02 (1H, s), 7.38-7.52 (3H, m), 7.89-8.04 (2H, m).
- [2929]
- [2930] 실시예 213
- [2931] 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(피리딘-3-일메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2932] A) tert-부틸 2-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트
- [2933] tert-부틸 3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (2.00 g) 및 톨루엔 (20 mL) 의 혼합물에, 피롤리딘 (0.857 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (20 mL) 에 용해시키고, 이것에 2-클로로-5-(클로로메틸)피리딘 (1.63 g) 및 TBAI (0.742 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 1 hr 동안 환류하에서 가열하고, 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.61 g) 을 수득하였다.
- [2934] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.3.
- [2935] B) tert-부틸 시스-3-아미노-2-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2936] tert-부틸 2-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (1.61 g), THF (15 mL) 및 MeOH (15 mL) 의 혼합물에, 암모늄 아세테이트 (3.82 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 이것에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.10 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (567 mg) 을 수득하였다.
- [2937] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.2.
- [2938] C) tert-부틸 시스-2-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2939] tert-부틸 시스-3-아미노-2-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (567 mg), TEA (264 mg) 및 THF (8 mL) 의 혼합물에, 메탄술포산 무수물 (364 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (650 mg) 을 수득하였다.
- [2940] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.2.
- [2941] D) N-(시스-2-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)피페리딘-3-일)메탄술포아미드 디하이드로클로라이드
- [2942] tert-부틸 시스-2-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (645 mg) 및 염화 수소/메탄올 용액 (776 mg) 의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (557 mg) 을 수득하였다.

- [2943] MS: $[M+H]^+$ 304.1.
- [2944] E) 이소프로필 시스-2-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2945] N-(시스-2-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)피페리딘-3-일)메탄술폰아미드 디하이드로클로라이드 (200 mg), TEA (215 mg) 및 THF (5 mL) 의 혼합물에, 2 M 이소프로필 카르보노클로리데이트/톨루엔 용액 (0.319 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (222 mg) 을 수득하였다.
- [2946] MS: $[M+H]^+$ 390.2.
- [2947] F) 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(피리딘-3-일메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2948] 이소프로필 시스-2-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (91.0 mg), 5.5 % 팔라듐/탄소 (30 mg) 및 EtOH (5 mL) 의 혼합물을 정상 수소 분위기 하에서 2 일 동안 실온에서 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 이소프로필 시스-2-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (117 mg) 및 5.5 % 팔라듐/탄소 (40 mg) 및 EtOH (5 mL) 를 사용하여, 유사한 반응을 수행하였다. 합쳐진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (144 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.49-1.13 (6H, m), 1.49 (1H, brs), 1.60-1.82 (3H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 2.92-3.07 (4H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.85 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.26-4.67 (2H, m), 7.27 (1H, brs), 7.39 (1H, brs), 7.54 (1H, dt, J = 7.8, 2.0 Hz), 8.36 (2H, d, J = 2.3 Hz).
- [2949]
- [2950] 실시예 214
- [2951] 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((1-페닐피페리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2952] A) 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(피페리딘-3-일메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2953] 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(피리딘-3-일메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (142 mg), 5 % 로듐/탄소 (50 % 습윤, 30 mg), MeOH (25 mL) 및 AcOH (5 mL) 의 혼합물을 3 MPa 의 수소 분위기 하에서 3 hr 동안 50 °C 에서 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (140 mg) 을 수득하였다.
- [2954] MS: $[M+H]^+$ 362.2.
- [2955] B) 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((1-페닐피페리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2956] 이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(피페리딘-3-일메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (28.6 mg), 브로모벤젠 (24.8 mg), 탄산 세슘 (103 mg) 및 t-AmOH (1 mL) 의 혼합물에, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.24 mg) 및 디시클로헥실 (2',6'-디이소프로폭시비페닐-2-일)포스핀 (7.38 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 4 hr 동안 환류하에서 가열하였다. 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (23.6 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92-2.04 (18H, m), 2.22-2.45 (1H, m), 2.55-2.87 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.20-3.64 (2H, m), 3.79 (1H, brs), 4.43 (1H, brs), 4.76 (1H, quin, $J = 6.2$ Hz), 6.72 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.90 (2H, dd, $J = 8.5, 3.2$ Hz), 7.09-7.27 (3H, m).

[2957]

[2958] 실시예 227

[2959] N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(2,2-디메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[2960] N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (40 mg), 피발산 (13.4 mg), HATU (49.7 mg) 및 DMF (0.5 ml) 의 혼합물에, TEA (33.1 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (39 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (9H, s), 1.89-2.05 (1H, m), 2.20-2.34 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.78-2.93 (1H, m), 3.19-3.29 (1H, m), 3.62-3.77 (2H, m), 3.89-4.04 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.70-4.80 (1H, m), 7.30-7.49 (6H, m), 7.52-7.62 (3H, m).

[2961]

[2962] 실시예 254

[2963] N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[2964] A) 2-브로모-4-(브로모메틸)-1,3-티아졸

[2965] (2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메탄올 (5.0 g) 및 THF (50 ml) 의 혼합물에, 삼브롬화 인 (6.97 g) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 실온에서 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 물로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (3.90 g) 을 수득하였다.

[2966] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.7.

[2967] B) tert-부틸 2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트

[2968] tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (20.2 g) 및 톨루엔 (200 mL) 의 혼합물에, 피롤리딘 (8.53 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류하에서 가열하고, 반응 용액을 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (200 mL) 과 혼합하고, 이것에 2-브로모-4-(브로모메틸)-1,3-티아졸 (14.0 g), TBAI (4.03 g) 및 CH_3CN (200 mL) 의 혼합물을 80 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 3 hr 동안 80 °C 에서 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (13.5 g) 을 수득하였다.

[2969] MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 358.8.

[2970] C) tert-부틸 시스-3-아미노-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[2971] tert-부틸 2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (13.6 g), 암모늄 포르메이트 (25.0 g) 및 MeOH (40 ml) 의 혼합물에, 클로로[N-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-피리딘카르복스아미데이트] (펜타메틸시클로펜타디에닐)이리듐 (III) (0.454 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 hr 동안 환류하에서 가열하였다. 반응 용액을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 혼합물을 포화 염수와 포화 탄산

수소 나트륨 수용액의 혼합물로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (6.18 g) 을 수득하였다.

[2972] MS: $[M+H]^+$ 362.1.

[2973] D) tert-부틸 시스-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[2974] tert-부틸 시스-3-아미노-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (145 mg), TEA (81 mg) 및 THF (2 ml) 의 혼합물을 0 °C 에서 교반하고, 이것에 메탄술포산 무수물 (91 mg) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (53 mg) 을 수득하였다.

[2975] MS: $[M+H]^+$ 440.0.

[2976] E) N-(시스-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드

[2977] tert-부틸 시스-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (650 mg) 및 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (7.38 ml) 을 실온에서 혼합하였다. 30 min 후, 반응 용액을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 THF (7.5 ml) 와 혼합하고, 이것에 TEA (747 mg) 및 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (262 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 용액에 포화 염수를 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (422 mg) 을 수득하였다.

[2978] MS: $[M+H]^+$ 422.1.

[2979] F) N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드

[2980] N-(시스-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 (60.0 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (29.8 mg), 탄산 칼륨 (40.2 mg), 물 (0.40 ml) 및 DME (1.2 ml) 의 혼합물에, (A-taPhos)₂PdCl₂ (5.7 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 3 hr 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 및 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 화합물을 디에틸 에테르/헥산에서 분쇄하여 표제 화합물 (35.2 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.52 (1H, m), 1.81-2.58 (7H, m), 2.94-3.45 (7H, m), 3.61 (1H, dd, J = 14.8, 6.1 Hz), 4.00-4.21 (1H, m), 4.30-4.59 (1H, m), 6.94-7.04 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.39-7.51 (1H, m), 7.59-7.68 (1H, m), 7.69-7.79 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 9.1 Hz).

[2981]

[2982] 실시예 255

[2983] N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(2-플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드

[2984] N-(시스-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 (60.0 mg), (2-플루오로페닐)보론산 (30.0 mg), 탄산 칼륨 (40.1 mg), 물 (0.40 ml) 및 DME (1.2 ml) 의 혼합물에, (A-taPhos)₂PdCl₂ (6.0 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 3 hr 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 및 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 화합물을 디에틸 에테르/헥산에서 분쇄하여 표제 화합물 (38.2 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.43 (1H, m), 1.82-2.59 (7H, m), 2.94-3.46 (7H, m), 3.66 (1H, dd, $J = 14.8, 5.7$ Hz), 4.01-4.19 (1H, m), 4.30-4.62 (1H, m), 7.02-7.12 (1H, m), 7.16-7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.38-7.49 (1H, m), 8.14-8.29 (2H, m).

[2985]

[2986] 실시예 256

[2987] N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(2,3-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[2988] N-(시스-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (60.0 mg), (2,3-디플루오로페닐)보론산 (35.0 mg), 탄산 칼륨 (40.1 mg), 물 (0.40 ml) 및 DME (1.2 ml) 의 혼합물에, (A-taPhos) $_2$ PdCl $_2$ (6.0 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 3 hr 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 및 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 화합물을 디에틸 에테르/헥산에서 분쇄하여 표제 화합물 (38.4 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.44 (1H, m), 1.81-2.03 (2H, m), 2.06-2.61 (5H, m), 2.94-3.44 (7H, m), 3.67 (1H, dd, $J = 14.6, 5.9$ Hz), 4.00-4.19 (1H, m), 4.30-4.60 (1H, m), 7.05-7.51 (3H, m), 7.89-8.12 (2H, m).

[2989]

[2990] 실시예 258

[2991] N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[2992] N-(시스-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (51.1 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (25.3 mg), 탄산 칼륨 (35.1 mg), 물 (0.40 ml) 및 DME (1.2 ml) 의 혼합물에, (A-taPhos) $_2$ PdCl $_2$ (3.7 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 밤새 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 및 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 화합물을 디에틸 에테르/헥산에서 분쇄하여 표제 화합물 (30.2 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.33-1.52 (1H, m), 1.80-2.03 (2H, m), 2.06-2.58 (5H, m), 2.96-3.05 (3H, m), 3.07-3.45 (4H, m), 3.60 (1H, dd, $J = 14.8, 6.4$ Hz), 3.98-4.20 (1H, m), 4.30-4.57 (1H, m), 6.84-6.95 (1H, m), 6.99-7.10 (1H, m), 7.42-7.53 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

[2993]

[2994] 실시예 259

[2995] N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드

[2996] A) tert-부틸 3-옥소-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[2997] tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (185 mg) 및 톨루엔 (2.00 ml) 의 혼합물에, 피롤리딘 (85 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 min 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (2 ml) 과 혼합하고, 이것에 4-(클로로메틸)-2-페닐-1,3-티아졸 (105 mg) 및 TBAI (36.9 mg) 를 첨가하였다. 혼합물을 1.5 hr 동안 환류하에서 가열하고, 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (45.3 mg) 을 수득하였다.

- [2998] MS: $[M+H]^+$ 359.1.
- [2999] B) tert-부틸 시스-3-아미노-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3000] tert-부틸 3-옥소-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.66 g), 암모늄 포르메이트 (6.44 g) 및 MeOH (30 ml) 의 혼합물에, 클로로[N-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-피리딘카르복스아미데이트](헨타메틸시클로헥사디에닐)이리듐 (III) (123 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 2 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (3.42 g) 을 수득하였다.
- [3001] MS: $[M+H]^+$ 360.1.
- [3002] C) tert-부틸 시스-3-((시클로프로필술폰닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3003] tert-부틸 시스-3-아미노-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (810 mg), TEA (0.81 ml), DMAP (91.0 mg), THF (5.0 ml) 및 DMF (6.0 ml) 의 혼합물에, 시클로프로판술폰닐 클로라이드 (0.57 ml) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 5 % 아세트산 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (317 mg) 을 수득하였다.
- [3004] MS: $[M+H]^+$ 464.3.
- [3005] D) N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드
- [3006] tert-부틸 시스-3-((시클로프로필술폰닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (72.0 mg), 시클로헥틸 메틸 에테르 (2.0 mL) 및 MeOH (2.0 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/시클로헥틸 메틸 에테르 용액 (2.0 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물에, DMF (2.0 mL), THF (2.0 mL), TEA (0.088 mL) 및 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (0.050 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 및 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 수득된 화합물을 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트오니트릴 (0.1 % TFA 를 함유)) 로 정제하고, 수득된 분획에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 수득된 화합물을 디에틸 에테르/헥산에서 분쇄하여 표제 화합물 (15.5 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.81-1.44 (6H, m), 1.80-2.53 (7H, m), 3.03-3.53 (4H, m), 3.65 (1H, dd, $J = 14.8, 5.7$ Hz), 4.03-4.21 (1H, m), 4.45-4.58 (1H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.88-8.00 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J = 9.5$ Hz).
- [3007]
- [3008] 실시예 261
- [3009] N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3010] A) tert-부틸 2-(3-브로모벤질)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3011] tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (5.4 g) 및 톨루엔 (50.0 ml) 의 혼합물에, 피롤리딘 (2.49 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (50 ml) 과 혼합하고, 이것에 1-브로모-3-(브로모메틸)벤젠 (7.29 g) 및 TBAI (2.15 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 1 hr 동안 환류하에서 가열하고, 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (4.00 g) 을 수

득하였다.

[3012] MS, found: 254.2.

[3013] B) tert-부틸 시스-3-아미노-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3014] tert-부틸 2-(3-브로모벤질)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.54 g), 암모늄 포르메이트 (1.37 g) 및 MeOH (25 ml) 의 혼합물에, 클로로[N-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-피리딘카르복스아미데이트](펜타메틸시클로펜타디에닐)이리듐 (III) (0.026 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 2 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 0 °C 에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 중화시키고, 감압하에서 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (565 mg) 을 수득하였다.

[3015] MS, found: 299.2.

[3016] C) tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3017] tert-부틸 시스-3-아미노-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트의 라세미체 (1.5 g) 를 HPLC (컬럼: CHIRALPAK AD(AK001), 50 mmID×500 mmL, Daicel Chemical Industries 제, 이동상: 헥산/에탄올/디에틸아민 = 850/150/1) 로 분리하여, 보다 짧은 체류 시간을 갖는 표제 화합물 (650 mg) 을 수득하였다.

[3018] MS, found: 299.0.

[3019] D) tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3020] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (920 mg), TEA (786 mg) 및 THF (10 ml) 의 혼합물을 교반하고, 이것에 메탄술포닉 무수물 (541 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 0.5 hr 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.05 g) 을 수득하였다.

[3021] MS, found: 333.1.

[3022] E) N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 하이드로클로라이드

[3023] 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (5.42 mL) 에, tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (470 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 농축시켜 표제 화합물 (370 mg) 을 수득하였다.

[3024] MS: $[M+H]^+$ 333.1.

[3025] F) N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드

[3026] N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 하이드로클로라이드 (200 mg), TEA (274 mg) 및 THF (5 ml) 의 혼합물에, 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (96 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (220 mg) 을 수득하였다.

[3027] MS: $[M+H]^+$ 415.2.

[3028] G) N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드

[3029] N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 (55 mg), 페닐보론산 (48.4 mg), XPhos Pd G3 (5.60 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.397 ml) 및 THF (1 ml) 의 혼합물을 1 hr 동안 환류하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 세정하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하였다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트-디이소프로필 에테르-헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (31 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31-3.01 (11H, m), 3.04-3.79 (4H, m), 3.89-4.74 (3H, m), 7.07-7.63 (10H, m).

[3030]

[3031] 실시예 262

[3032] N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3033] A) tert-부틸 (2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3034] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.38 g), (3-플루오로비페닐)보론산 (1.15 g), XPhos Pd G3 (0.139 g), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (16.5 ml) 및 THF (50 ml) 의 혼합물을 70 °C 에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 희석시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (2.37 g) 을 수득하였다.

[3035] MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 349.3.

[3036] B) N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드

[3037] tert-부틸 (2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.37 g) 및 에틸 아세테이트 (10 ml) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (26.4 ml) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 수득된 고체를 에틸 아세테이트로 여과에 의해 수집하였다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트로 세정하고, 건조시켜 표제 화합물 (1.88 g) 을 수득하였다.

[3038] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.3.

[3039] C) N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3040] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (1.10 g), TEA (1.45 g) 및 THF (20 ml) 의 혼합물에, 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (0.508 g) 를 0 °C 에서 적하하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 농축시켜 THF 를 제거하였다. 잔류하는 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (1.10 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.91-2.41 (9H, m), 2.53-3.05 (5H, m), 3.09-3.58 (2H, m), 3.75-3.96 (1H, m), 4.04-4.46 (1H, m), 7.03-7.77 (9H, m).

[3041]

[3042] 실시예 266

[3043] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-플루오로시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3044] A) N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-1-((1-플루오로시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3045] N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (100 mg), 1-플루오로시클로부탄카르복실산 (50 mg) 및 DMF (2 ml) 의 혼합물에, HATU (154 mg) 및 DIPEA (105 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (109 mg) 을 수득하였다.

[3046] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.1.

- [3047] B) N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-플루오로시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3048] N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-1-((1-플루오로시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (54.4 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (52.7 mg), XPhos Pd G3 (5.31 mg), 1 M 인산 3칼륨 (0.377 ml) 및 THF (1 ml) 의 혼합물을 70 °C 에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (42.4 mg) 을 수득하였다.
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28-2.41 (7H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 2.70-2.86 (4H, m), 3.00 (1H, dd, J = 13.8, 6.6 Hz), 3.38-3.63 (2H, m), 3.81-4.00 (1H, m, J = 10.2 Hz), 4.37-4.58 (1H, m), 7.12-7.23 (1H, m), 7.24-7.41 (2H, m), 7.43-7.63 (6H, m).
- [3049]
- [3050] 실시예 269
- [3051] N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드
- [3052] A) tert-부틸 시스-3-(((플루오로메틸)술폰)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3053] tert-부틸 시스-3-아미노-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (108 mg), DIPEA (58.2 mg) 및 THF (1 ml) 의 혼합물에, 플루오로메탄술폰 클로라이드 (31.8 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 혼합물을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (62.5 mg) 을 수득하였다.
- [3054] MS: [M+H]⁺ 456.1.
- [3055] B) N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드
- [3056] tert-부틸 시스-3-(((플루오로메틸)술폰)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (31.2 mg) 및 MeOH (0.200 ml) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/시클로펜틸 메틸 에테르 용액 (0.342 ml) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 농축시켰다. 잔류물을 THF (0.7 ml) 와 혼합하고, 이것에 TEA (34.7 mg) 및 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (12.2 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 혼합물에 포화 염수를 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (22.2 mg) 을 수득하였다.
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35-1.53 (1H, m), 1.81-2.02 (2H, m), 2.14 (5H, br. s.), 3.03-3.39 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J = 14.8, 5.7 Hz), 4.13-4.28 (1H, m), 4.42-4.59 (1H, m), 4.92-5.32 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.41-7.51 (3H, m), 7.90-8.03 (2H, m), 8.96 (1H, d, J = 8.7 Hz)
- [3057]
- [3058] 실시예 293
- [3059] N-(시스-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부티릴 피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3060] A) 1-브로모-3-(브로모메틸)-2-플루오로벤젠
- [3061] (3-브로모-2-플루오로페닐)메탄올 (5.13 g), PPh₃ (7.88 g) 및 트리플루오로메틸벤젠 (180 ml) 의 혼합물에, 테트라브로모메탄 (9.96 g) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 2 hr 동안 교반하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 디에틸 에테르로 세정하였다. 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼

크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (6.70 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (2H, d, J = 1.1 Hz), 7.02 (1H, td, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.51 (1H, ddd, J = 8.1, 6.4, 1.7 Hz).

[3062]

[3063]

B) tert-부틸 2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트

[3064]

tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.30 g) 및 톨루엔 (28 ml) 의 혼합물에, 피롤리딘 (1.52 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, Dean-Stark 장치를 사용하여 30 min 동안 환류하에서 가열하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (28 ml) 과 혼합하고, 혼합물에 1-브로모-3-(브로모메틸)-2-플루오로벤젠 (4.77 g) 및 TBAI (1.32 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 4.5 hr 동안 환류하에서 가열하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.71 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (9H, s), 2.12-2.30 (1H, m), 2.44-2.59 (1H, m), 2.97-3.40 (3H, m), 3.74-4.02 (1H, m), 4.21 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.89-6.96 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 8.0, 6.4, 1.9 Hz).

[3065]

[3066]

C) tert-부틸 시스-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3067]

tert-부틸 2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (941 mg), 암모늄 포르메이트 (1.28 g), 클로로[N-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-피리딘카르복스아미데이트](펜타메틸시클로펜타디에닐)이리듐 (III) (30.5 mg) 및 MeOH (20 ml) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 2.5 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (427 mg) 을 수득하였다.

[3068]

MS: $[\text{M}+\text{H}-(\text{tBu})]^+$ 316.9.

[3069]

D) tert-부틸 시스-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3070]

tert-부틸 시스-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (421 mg), TEA (228 mg) 및 THF (4 ml) 의 혼합물에, 메탄술포닐 클로라이드 (155 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 결정을 수득하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르-헥산으로 세정하여 표제 화합물 (437 mg) 을 수득하였다.

[3071]

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 448.9.

[3072]

E) N-(시스-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드

[3073]

tert-부틸 시스-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (434 mg) 및 톨루엔 (4.8 ml) 의 혼합물에, TFA (4.8 ml) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 혼합물을 탄산 칼륨으로 pH = 8 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 결정을 수득하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르-헥산으로 세정하여 표제 화합물 (245 mg) 을 수득하였다.

[3074]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.9.

[3075]

F) N-(시스-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-이소부틸 피롤리딘-3-일)메탄술포나미드

- [3076] N-(시스-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (120 mg), TEA (104 mg) 및 THF (3 ml)의 혼합물에, 2-메틸프로파노일 클로라이드 (72.8 mg)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 탄산수소 나트륨 수용액에 첨가하고, THF-에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 결정을 수득하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르-헥산으로 세정하여 표제 화합물 (132 mg)을 수득하였다.
- [3077] MS: $[M+H]^+$ 421.0.
- [3078] G) N-(시스-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸릴 피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3079] N-(시스-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-이소부틸릴 피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (63 mg), 페닐보론산 (36.5 mg), XPhos Pd G3 (6.33 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.449 ml) 및 THF (1.5 ml)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, THF-에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 (52.8 mg)을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.57-1.14 (6H, m), 1.83-2.13 (1H, m), 2.27-2.41 (1H, m), 2.53-3.20 (6H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.65-4.11 (1H, m), 4.35-4.67 (1H, m), 4.81-4.89 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.28-7.54 (7H, m).
- [3080]
- [3081] 실시예 294
- [3082] N-(시스-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸릴 피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3083] N-(시스-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-이소부틸릴 피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (62 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (41.2 mg), Xphos Pd G3 (6.23 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.441 ml) 및 THF (1.5 ml)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, THF-에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 (53.2 mg)을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.56-1.13 (6H, m), 1.86-2.08 (1H, m), 2.29-2.43 (1H, m), 2.55-3.21 (6H, m), 3.41-3.78 (2H, m), 3.97-4.11 (1H, m), 4.36-4.67 (1H, m), 4.77-4.86 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 7.27-7.51 (4H, m).
- [3084]
- [3085]
- [3086] 실시예 299
- [3087] N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((5-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3088] A) tert-부틸 2-(3-브로모-5-플루오로벤질)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3089] tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.44 g) 및 톨루엔 (30 ml)의 혼합물에, 피롤리딘 (1.59 g)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 min 동안 교반하고, Dean-Stark 장치를 사용하여 20 min 동안 환류하에서 가열하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CN (30 ml)과 혼합하고, 혼합물에 1-브로모-3-(브로모메틸)-5-플루오로벤젠 (4.98 g) 및 TBAI (1.37 g)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 4.5 hr 동안 환류하에서 가열하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (2.83 g)을 수득하였다.
- [3090] MS: $[M+H-\text{Boc}]^+$ 271.9.

- [3091] B) tert-부틸 시스-3-아미노-2-(3-브로모-5-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3092] tert-부틸 2-(3-브로모-5-플루오로벤질)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.82 g), 암모늄 포르메이트 (3.82 g), 클로로[N-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-피리딘카르복스아미데이트](펜타메틸시클로펜타디에닐)이리듐 (III) (0.069 g) 및 MeOH (60 ml) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 2.5 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (1.07 g) 을 수득하였다.
- [3093] MS: $[M+H-(tBu)]^+$ 316.9.
- [3094] C) tert-부틸 시스-2-(3-브로모-5-플루오로벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3095] tert-부틸 시스-3-아미노-2-(3-브로모-5-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.06 g), TEA (0.575 g) 및 THF (10 ml) 의 혼합물에, 메탄술포닐 클로라이드 (0.390 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 결정을 수득하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르-헥산으로 세정하여 표제 화합물 (1.09 g) 을 수득하였다.
- [3096] MS: $[M-H]^-$ 448.8.
- [3097] D) N-(시스-2-(3-브로모-5-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3098] tert-부틸 시스-2-(3-브로모-5-플루오로벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.09 g) 및 톨루엔 (12 ml) 의 혼합물에, TFA (12 ml) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 혼합물을 탄산 칼륨으로 pH = 8 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 결정을 수득하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르-헥산으로 세정하여 표제 화합물 (245 mg) 을 수득하였다.
- [3099] MS: $[M+H]^+$ 350.9.
- [3100] E) N-(시스-2-(3-브로모-5-플루오로벤질)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3101] N-(시스-2-(3-브로모-5-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 (229 mg), TEA (198 mg) 및 THF (5.6 ml) 의 혼합물에, 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (155 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 탄산수소 나트륨 수용액에 첨가하고, THF-에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 결정을 수득하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르-헥산으로 세정하여 표제 화합물 (261 mg) 을 수득하였다.
- [3102] MS: $[M+H]^+$ 433.0.
- [3103] F) N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((5-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3104] N-(시스-2-(3-브로모-5-플루오로벤질)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 (128 mg), 페닐보론산 (72.0 mg), XPhos Pd G3 (12.5 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.886 ml) 및 THF (3 ml) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, THF-에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (107 mg) 을 수득하였다.
- 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.66-2.39 (8H, m), 2.47-3.22 (6H, m), 3.28-3.78 (2H, m), 3.89-4.04 (1H, m), 4.23-4.81 (2H, m), 6.84-
- [3105]

7.10 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.31-7.48 (4H, m), 7.50-7.57 (2H, m).

[3106]

실시예 300

[3107]

N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3',5-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3108]

N-(시스-2-(3-브로모-5-플루오로벤질)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (126 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (81 mg), XPhos Pd G3 (12.3 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.872 ml) 및 THF (2.9 ml) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, THF-에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (118 mg) 을 수득하였다.

[3109]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.67-2.38 (8H, m), 2.43-3.22 (6H, m), 3.28-3.82 (2H, m), 3.89-4.06 (1H, m), 4.22-4.66 (1H, m), 4.68-4.84 (1H, m), 6.88-7.24 (4H, m), 7.27-7.45 (3H, m).

[3110]

실시예 303

[3111]

N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((6-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3112]

A) tert-부틸 2-(3-브로모-4-플루오로벤질)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트

[3113]

tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.46 g) 및 톨루엔 (30 ml) 의 혼합물에, 피롤리딘 (1.59 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, Dean-Stark 장치를 사용하여 30 min 동안 환류하에서 가열하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH₃CN (30 ml) 과 혼합하고, 혼합물에 2-브로모-4-(브로모메틸)-1-플루오로벤젠 (5.00 g) 및 TBAI (1.38 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 4 hr 동안 환류하에서 가열하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.59 g) 을 수득하였다.

[3114]

MS: [M+H-Boc]⁺ 271.9.

[3115]

B) tert-부틸 시스-3-아미노-2-(3-브로모-4-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3116]

tert-부틸 2-(3-브로모-4-플루오로벤질)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.59 g), 암모늄 포르메이트 (1.35 g), 클로로[N-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-피리딘카르복사미데이트](펜타메틸시클로펜타디에닐)이리듐 (III) (0.026 g) 및 MeOH (25 ml) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 2.5 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (548 mg) 을 수득하였다.

[3117]

MS: [M+H-(tBu)]⁺ 317.0.

[3118]

C) tert-부틸 시스-2-(3-브로모-4-플루오로벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3119]

tert-부틸 시스-3-아미노-2-(3-브로모-4-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (542 mg), TEA (294 mg) 및 THF (5.1 ml) 의 혼합물에, 메탄술포닐 클로라이드 (200 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (482 mg) 을 수득하였다.

[3120]

MS: [M-H]⁻ 448.8.

[3121]

D) N-(시스-2-(3-브로모-4-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3122]

- [3123] tert-부틸 시스-2-(3-브로모-4-플루오로벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (477 mg) 및 톨루엔 (5.3 ml) 의 혼합물에, TFA (5.3 ml) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 혼합물을 탄산 칼륨으로 pH = 8 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 결정을 수득하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르-헥산으로 세정하여 표제 화합물 (323 mg) 을 수득하였다.
- [3124] MS: $[M+H]^+$ 350.9.
- [3125] E) N-(시스-2-(3-브로모-4-플루오로벤질)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3126] N-(시스-2-(3-브로모-4-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 (160 mg), TEA (138 mg) 및 THF (3.9 ml) 의 혼합물에, 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (108 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, THF-에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 결정을 수득하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르-헥산으로 세정하여 표제 화합물 (149 mg) 을 수득하였다.
- [3127] MS: $[M+H]^+$ 433.0.
- [3128] F) N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((6-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3129] N-(시스-2-(3-브로모-4-플루오로벤질)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 (72 mg), 페닐보론 산 (40.5 mg), XPhos Pd G3 (7.03 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.498 ml) 및 THF (1.7 ml) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, THF-에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (61.3 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.65-2.58 (9H, m), 2.60-3.20 (5H, m), 3.30-3.80 (2H, m), 3.88-4.04 (1H, m), 4.18-4.76 (2H, m), 7.06-7.21 (2H, m), 7.28-7.54 (6H, m).
- [3130]
- [3131] 실시예 304
- [3132] N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3',6-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3133] N-(시스-2-(3-브로모-4-플루오로벤질)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 (71 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (45.9 mg), XPhos Pd G3 (6.93 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.492 ml) 및 THF (1.7 ml) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, THF-에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 결정을 수득하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르-헥산으로 세정하여 표제 화합물 (59.6 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.68-2.57 (9H, m), 2.65-3.20 (5H, m), 3.28-3.81 (2H, m), 3.88-4.05 (1H, m), 4.19-4.74 (2H, m), 7.02-7.26 (4H, m), 7.28-7.45 (3H, m).
- [3134]
- [3135] 실시예 305
- [3136] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-메틸시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3137] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 하이드로클로라이드 (50 mg), 1-메틸시클로부탄카르복실산 (17.8 mg), TEA (65.7 mg) 및 DMF (2 mL) 의 혼합물에, HATU (59.3 mg) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건

조시킴, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 에탄올 및 물로부터 결정화시켜 표제 화합물 (50 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3H, s), 1.60-2.06 (5H, m), 2.19-2.32 (1H, m), 2.33-2.49 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.85-3.02 (1H, m), 3.09-3.25 (1H, m), 3.26-3.49 (2H, m), 3.86-4.04 (1H, m), 4.35-4.49 (1H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 6.92-7.13 (1H, m), 7.27-7.58 (7H, m).

[3138]

실시예 306

[3139]

N-((2S,3S)-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3140]

N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (50 mg), 비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (17.5 mg), TEA (65.7 mg) 및 DMF (2 mL) 의 혼합물에, HATU (59.3 mg) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (10 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.66-1.94 (2H, m), 2.07-2.34 (6H, m), 2.46-2.60 (3H, m), 2.90-3.23 (2H, m), 3.32-3.82 (3H, m), 3.89-4.07 (1H, m), 4.30-4.47 (1H, m), 4.57-4.70 (1H, m), 6.98-7.10 (1H, m), 7.27-7.55 (7H, m).

[3142]

실시예 307

[3143]

N-((2S,3S)-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3144]

A) N-((2S,3S)-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3145]

N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (240 mg), 비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (80 mg), TEA (328 mg) 및 DMF (2 mL) 의 혼합물에, HATU (296 mg) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (270 mg) 을 수득하였다.

[3146]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.2.

[3147]

B) N-((2S,3S)-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3148]

N-((2S,3S)-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (55 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (61.0 mg), XPhos Pd G3 (5.45 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.356 mL) 및 THF (1 mL) 의 혼합물을 1 hr 동안 환류하에서 가열하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 혼합물을 물 및 포화 염수로 세정하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 생성물을 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (25 mg) 을 수득하였다.

[3149]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.68-1.87 (2H, m), 2.08-2.35 (6H, m), 2.44-2.65 (3H, m), 2.67-3.87 (5H, m), 3.88-4.05 (1H, m), 4.36-4.51 (1H, m), 4.57-4.67 (1H, m), 6.73-6.86 (1H, m), 7.02-7.12 (2H, m), 7.28-7.50 (4H, m).

[3150]

[3151] 실시예 308

[3152] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3153] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (49.6 mg), 1-히드록시시클로부탄카르복실산 (18.0 mg) 및 DMF (1 ml) 의 혼합물에, HATU (73.5 mg) 및 DIPEA (50.0 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (45.5 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (1H, dd, J = 19.1, 8.5 Hz), 1.55-2.14 (5H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 2.62-2.74 (3H, m), 2.80 (1H, dd, J = 13.6, 4.9 Hz), 2.91-3.06 (1H, m), 3.48-3.68 (2H,

[3154]

m), 3.84 (1H, brs), 4.36-4.72 (1H, m), 5.63-6.07 (1H, m), 7.12-7.23 (1H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 7.45-7.57 (5H, m), 7.64 (1H, s).

[3155]

[3156] 실시예 309

[3157] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3158] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (51.0 mg), 1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카르복실산 (26.7 mg) 및 DMF (1 ml) 의 혼합물에, HATU (76 mg) 및 DIPEA (51.4 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (54.5 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (1H, d, J = 10.6 Hz), 1.74-2.08 (2H, m), 2.11-2.37 (4H, m), 2.53-2.66 (1H, m), 2.68-2.83 (4H, m), 2.98 (1H, dd, J = 13.8, 6.6 Hz), 3.32-3.41 (1H, m), 3.45-3.61 (1H, m), 3.86 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.53 (1H, q, J = 7.3 Hz), 7.12-7.24 (1H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.43-7.56 (4H, m), 7.59 (1H, s), 7.63 (1H, s).

[3159]

[3160] 실시예 310

[3161] N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3162] N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (49.5 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (28.2 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.358 ml), XPhos Pd G3 (3.03 mg) 및 THF (2 ml) 의 혼합물을 질소 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (45.5 mg) 을 수득하였다.

트/헥산) 로 정제하였다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (32.7 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86-2.40 (9H, m), 2.64-3.30 (6H, m), 3.33-3.58 (1H, m), 3.75-3.98 (1H, m), 4.02-4.46 (1H, m), 7.13-7.69 (8H, m).

[3163]

실시예 311

[3164]

N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3'-메틸비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3165]

N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (51.4 mg), (3-메틸페닐)보론산 (25.2 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.371 ml), XPhos Pd G3 (3.14 mg) 및 THF (2 ml) 의 혼합물을 질소 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (52.0 mg) 을 수득하였다.

[3166]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91-2.36 (8H, m), 2.37 (3H, s), 2.64-3.07 (5H, m), 3.11-3.60 (3H, m), 3.73-3.97 (1H, m), 4.01-4.45 (1H, m), 7.09-7.69 (9H, m).

[3167]

실시예 312

[3168]

N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-메톡시메탄술폰아미드

[3169]

A) tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-(((브로모메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3170]

tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (900 mg) 및 THF (3 ml) 의 혼합물에, DIPEA (1.33 mL) 및 브로모메탄술폰 클로라이드 (0.392 mL) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 교반하고, 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (1.35 g) 을 수득하였다.

[3171]

MS: $[\text{M-H}]^+$ 510.8

[3172]

B) tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-(((메톡시메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3173]

tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-(((브로모메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.20 g), 탄산 은 (I) (3.23 g) 및 MeOH (3 ml) 의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100 °C 로 가열하였다. 혼합물을 3 hr 동안 교반하고, 여과하고, 이것에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (640 mg) 을 수득하였다.

[3174]

MS: $[\text{M-H}]^+$ 460.9

[3175]

C) tert-부틸 (2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-(((메톡시메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3176]

tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-(((메톡시메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (342 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (155 mg), XPhos Pd G3 (125 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (1 ml) 및 THF (1 ml) 의 혼합물을 60 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (286 mg) 을 수득하였다.

[3177]

MS: $[\text{M-H}]^+$ 477.0.

[3178]

[3179] D) N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-메톡시메탄술폰아미드

[3180] tert-부틸 (2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-(((메톡시메틸)술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (58 mg) 에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (1 ml) 을 첨가하고, 혼합물을 1 hr 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류물과 THF (1 ml) 의 혼합물에, TEA (0.084 mL) 및 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (17.2 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 교반하고, 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (28 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.63-2.01 (4H, m), 2.07-2.67 (5H, m), 3.00-3.23 (2H, m), 3.26-3.53 (2H, m), 3.55-3.71 (3H, m), 3.92-4.27 (3H, m), 4.50 (2H, s), 6.93-7.24 (2H, m), 7.29-7.55 (6H, m).

[3181]

[3182] 실시예 313

[3183] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3184] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (50.2 mg) 및 THF (2 ml) 의 혼합물에, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (31.0 mg) 및 DIPEA (33.7 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 10 min 동안 교반하고, 반응 용액을 농축시켰다. 수득된 잔류물에, THF (2 ml) 및 아제티딘 (22.3 mg) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (44.7 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.79-2.02 (3H, m), 2.08 (1H, dt, J = 7.5, 4.0 Hz), 2.68-2.79 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.86-2.97 (1H, m), 3.09-3.22 (1H, m), 3.26-3.38 (1H, m), 3.60 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.79 (3H, q, J = 7.6 Hz), 4.28 (1H, q, J = 6.7 Hz), 7.12-7.23 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.44-7.55 (5H, m), 7.57 (1H, s).

[3185]

[3186] 실시예 314

[3187] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-메톡시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3188] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (50 mg), 1-메톡시시클로부탄카르복실산 (20.3 mg), TEA (65.7 mg) 및 DMF (2 mL) 의 혼합물에, HATU (59.3 mg) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 에틸 아세테이트, 디이소프로필 에테르 및 헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (53 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60-2.03 (3H, m), 2.03-2.20 (2H, m), 2.20-2.37 (1H, m), 2.42-2.61 (5H, m), 2.85-2.98 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.19-3.30 (1H, m), 3.52-3.66 (2H, m), 3.91-4.09 (1H, m), 4.36-4.48 (1H, m), 4.68-4.80 (1H, m), 6.98-7.09 (1H, m), 7.26-7.48 (6H, m), 7.53-7.58 (1H, m).

[3189]

- [3190] 실시예 315
- [3191] N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드
- [3192] A) tert-부틸 시스-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((에틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3193] tert-부틸 시스-3-아미노-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (500 mg), TEA (209 mg) 및 THF (5 mL) 의 혼합물에, 에탄술폰일 클로라이드 (213 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (610 mg) 을 수득하였다.
- [3194] MS: $[M+H]^+$ 454.1.
- [3195] B) tert-부틸 시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((에틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3196] tert-부틸 시스-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((에틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (610 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (318 mg), (A-taPhos)₂PdCl₂ (90 mg), 탄산 칼륨 (371 mg), DME (4.8 mL) 및 물 (1.6 mL) 의 혼합물을 질소 분위기 하에서 30 min 동안 90 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (595 mg) 을 수득하였다.
- [3197] MS: $[M+H]^+$ 488.3.
- [3198] C) N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 디하이드로클로라이드
- [3199] tert-부틸 시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((에틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (595 mg) 및 MeOH (2 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/시클로펜틸 메틸 에테르 용액 (8 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 (560 mg) 을 수득하였다.
- [3200] MS: $[M+H]^+$ 388.2.
- [3201] D) N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드
- [3202] N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 디하이드로클로라이드 (100 mg), TEA (110 mg) 및 THF (2 mL) 의 혼합물에, 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (38.6 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (73 mg) 을 수득하였다.
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16 (3H, s), 1.28-2.23 (8H, m), 2.65-3.47 (7H, m), 3.77-3.96 (1H, m), 4.15-4.49 (1H, m), 7.31-7.74 (5H, m).
- [3203]
- [3204] 실시예 316
- [3205] N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-((1-메틸시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드
- [3206] N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 디하이드로클로라이드 (100 mg), 1-메틸시클로부탄카르복실산 (29.8 mg), TEA (110 mg) 및 DMF (2 mL) 의 혼합물에, HATU (99 mg) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마

그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 에틸 아세테이트, 디이소프로필 에테르 및 헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (68 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.08-1.30 (6H, m), 1.35-1.51 (1H, m), 1.55-1.69 (2H, m), 1.70-1.93 (2H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 2.24-2.39 (1H, m), 2.82-3.30 (6H, m), 3.75-3.94 (1H, m), 4.39-4.53 (1H, m), 7.31-7.44 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.52-7.69 (3H, m).

[3207]

[3208] 실시예 317

[3209]

N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3210]

N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 디하이드로클로라이드 (100 mg), 1-히드록시시클로부탄카르복실산 (30.3 mg), TEA (110 mg) 및 DMF (2 mL) 의 혼합물에, HATU (99 mg) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 에틸 아세테이트, 디이소프로필 에테르 및 헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (56 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22-1.49 (1H, m), 1.55-1.82 (2H, m), 1.83-2.17 (3H, m), 2.31-2.47 (2H, m), 2.87-3.28 (4H, m), 3.37-3.52 (1H, m), 3.54-3.71 (1H, m), 3.73-3.94 (1H, m), 4.39-4.57 (1H, m), 5.73 (1H, s), 7.31-7.43

[3211]

(1H, m), 7.47 (1H, s), 7.51-7.58 (1H, m), 7.59-7.68 (2H, m).

[3212]

[3213] 실시예 318

[3214]

N-(시스-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3215]

N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 디하이드로클로라이드 (100 mg), 비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (29.2 mg), TEA (110 mg) 및 DMF (2 mL) 의 혼합물에, HATU (99 mg) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 에틸 아세테이트, 디이소프로필 에테르 및 헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (41 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11-1.21 (3H, m), 1.63-2.03 (7H, m), 2.05-2.19 (1H, m), 2.22-2.42 (1H, m), 2.75-3.55 (6H, m), 3.75-3.96 (1H, m), 4.34-4.60 (1H, m), 7.27-7.69 (5H, m).

[3216]

[3217] 실시예 319

[3218]

N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3219]

A) tert-부틸 시스-3-((메틸술폰)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3220]

tert-부틸 시스-3-아미노-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (45.3 mg), TEA (25.5 mg) 및 THF (1 mL) 의 혼합물에, 메탄술폰산 무수물 (28.5 mg) 을 0 °C 에서 첨가하고, 반응 용액을 감압하에서

농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (44.3 mg) 을 수득하였다.

[3221] MS: $[M+H]^+$ 438.2.

[3222] B) N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3223] tert-부틸 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (44.3 mg), 4 M 염화 수소/시클로헥실 메틸 에테르 용액 (0.506 mL) 및 MeOH (0.25 mL) 의 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, 반응 용액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 THF (0.8 mL) 에 현탁시키고, 이것에 TEA (51.2 mg) 및 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (18.0 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 이것에 포화 염수를 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (32.9 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32-1.51 (1H, m), 1.82-2.03 (2H, m), 2.07-2.59 (5H, m), 2.96-3.03 (3H, m), 3.07-3.41 (4H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 4.29-4.58 (1H, m), 6.84-7.04 (1H, m), 7.39-7.53 (3H, m), 7.88-8.00 (2H, m), 8.29 (1H, d, J = 9.5 Hz).

[3224]

[3225] 실시예 320

[3226] N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3227] N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드의 라세미체 (123 mg) 를 HPLC (컬럼: CHIRALPAK OD (IK001), 50 mmID×500 mmL, Daicel Chemical Industries 제, 이동상: 헥산/에탄올 = 600/400) 로 분리하여, 보다 짧은 체류 시간을 갖는 화합물을 수득하였다. 수득된 화합물을 디에틸 에테르/헥산에서 분쇄하여 표제 화합물 (43.2 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.50 (1H, m), 1.82-2.47 (7H, m), 2.95-3.40 (7H, m), 3.61 (1H, dd, J = 14.7, 6.0 Hz), 3.88-4.19 (1H, m), 4.30-4.57 (1H, m), 6.89-7.05 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.59-7.68 (1H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 9.1 Hz).

[3228]

[3229] 실시예 321

[3230] N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드

[3231] N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드의 라세미체 (234 mg) 를 HPLC (컬럼: CHIRALPAK AS (CC001), 50 mmID×500 mmL, Daicel Chemical Industries 제, 이동상: 헥산/에탄올 = 700/300) 로 분리하여, 보다 긴 체류 시간을 갖는 화합물을 수득하였다. 수득된 화합물을 디에틸 에테르/헥산에서 분쇄하여 표제 화합물 (42.6 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.80-1.44 (5H, m), 1.81-2.50 (8H, m), 3.02-3.39 (4H, m), 3.65 (1H, dd, J = 14.8, 5.7 Hz), 4.03-4.21 (1H, m), 4.43-4.57 (1H, m), 6.89-6.97 (1H, m), 7.41-7.57 (3H, m), 7.90-7.96 (2H, m), 8.11 (1H, d, J = 9.8 Hz).

[3232]

[3233] 실시예 322

[3234] N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-((1-메틸시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

- [3235] A) tert-부틸 시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3236] tert-부틸 시스-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (430 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (231 mg), (A-taPhos)₂PdCl₂ (32.8 mg), 탄산 칼륨 (270 mg), DME (4 mL) 및 물 (1 mL) 의 혼합물을 질소 분위기 하에서 30 min 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (379 mg) 을 수득하였다.
- [3237] MS: [M+H]⁺ 474.1.
- [3238] B) N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 디하이드로클로라이드
- [3239] tert-부틸 시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (379 mg), 4 M 염화 수소/시클로펜틸 메틸 에테르 용액 (4 mL) 및 MeOH (2 mL) 의 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (420 mg) 을 수득하였다.
- [3240] MS: [M+H]⁺ 374.0.
- [3241] C) N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-((1-메틸시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3242] N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 디하이드로클로라이드 (80 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, TEA (0.106 mL), 1-메틸시클로부탄카르복실산 (20.9 mg) 및 HATU (69.5 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 hr 동안 교반하고, 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (60.7 mg) 을 수득하였다.
- [3243] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (3H, s), 1.64-1.85 (4H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 2.22-2.55 (2H, m), 2.98-3.31 (6H, m), 3.68 (1H, dd, J = 14.7, 6.4 Hz), 4.01-4.24 (1H, m), 4.51 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.76-7.00 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.38-7.63 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.7 Hz).
- [3244]
- [3245] 실시예 323
- [3246] N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3247] N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 디하이드로클로라이드 (80 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, TEA (0.106 mL), 1-히드록시시클로부탄카르복실산 (21.2 mg) 및 HATU (69.5 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 hr 동안 교반하고, 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (65 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41-1.56 (1H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.88-2.23 (4H, m), 2.35-2.40 (1H, m), 2.42-2.58 (1H, m), 2.58-2.78 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.19 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 3.29-3.43 (1H, m), 3.45-3.74 (2H, m), 3.98-4.27 (1H, m), 4.53 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.79-6.95 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.41-7.54 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

[3248]

[3249] 실시예 324

[3250] N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)-1-메톡시메탄술폰아미드

[3251] A) tert-부틸 (2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-(((메톡시메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3252] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-(((메톡시메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (200 mg), 페닐보론산 (79 mg), XPhos Pd G3 (73.2 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (1 ml) 및 THF (1 ml) 의 혼합물을 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (188 mg) 을 수득하였다.

[3253] MS: $[\text{M-H}]^+$ 459.0.

[3254] B) N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)-1-메톡시메탄술폰아미드

[3255] tert-부틸 (2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-(((메톡시메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (70.2 mg) 에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (1 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1.5 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물에, THF (1 mL), TEA (0.106 mL) 및 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (21.7 mg) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (12.3 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.62-2.03 (4H, m), 2.15 (4H, dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz), 3.13 (2H, s), 3.27-3.38 (1H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.52-3.72 (4H, m), 4.08 (2H, s), 4.19 (1H, s), 4.37-4.71 (2H, m), 7.32-7.67 (9H, m).

[3256]

[3257] 실시예 328

[3258] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(옥세탄-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3259] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (50 mg), 옥세탄-2-카르복실산 (15.9 mg), TEA (65.7 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, HATU (59.3 mg) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하고, 에틸 아세테이트, 디이소프로필 에테르 및 헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (40 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.75-2.44 (4H, m), 2.54-3.10 (6H, m), 3.15-4.04 (3H, m), 4.15-4.57 (3H, m), 7.11-7.69 (9H, m).

[3260]

[3261] 실시예 333

[3262] N-(시스-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3263] A) (6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메탄올

- [3264] (6-브로모피리딘-2-일)메탄올 (10.0 g), (3-플루오로페닐)보론산 (12.0 g), (A-taPhos)₂PdCl₂ (2.10 g), 2 M 탄산 나트륨 수용액 (100 mL) 및 DME (300 mL) 의 혼합물을 질소 분위기 하에서 5 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (10.8 g) 을 수득하였다.
- [3265] MS: [M+H]⁺ 204.2.
- [3266] B) 2-(브로모메틸)-6-(3-플루오로페닐)피리딘
- [3267] (6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메탄올 (10.8 g) 및 THF (300 mL) 의 혼합물에, 삼브롬화 인 (43.2 g) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 물로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (13.5 g) 을 수득하였다.
- [3268] MS: [M+H]⁺ 265.9.
- [3269] C) tert-부틸 2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3270] 피롤리딘 (7.74 g), tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (17.5 g) 및 톨루엔 (200 mL) 의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물, TBAI (3.75 g) 및 CH₃CN (200 mL) 의 혼합물에, 2-(브로모메틸)-6-(3-플루오로페닐)피리딘 (13.5 g) 의 CH₃CN (200 mL) 용액을 80 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 3 hr 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (16.0 g) 을 수득하였다.
- [3271] MS: [M+H]⁺ 371.1.
- [3272] D) tert-부틸 시스-3-아미노-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3273] 암모늄 포르메이트 (40 g), 클로로[N-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-피리딘카르복스아미데이트](펜타메틸시클로펜타디에닐)이리듐 (III) (0.521 g), tert-부틸 2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (16.0 g) 및 MeOH (500 mL) 의 혼합물을 5 hr 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실온에서 포화 염수에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (9.00 g) 을 수득하였다.
- [3274] MS: [M+H]⁺ 372.1.
- [3275] E) tert-부틸 시스-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3276] tert-부틸 시스-3-아미노-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.10 g), TEA (653 mg) 및 THF (30 mL) 의 혼합물에, 메탄술폰산 무수물 (690 mg) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.14 g) 을 수득하였다.
- [3277] MS: [M+H]⁺ 450.1.
- [3278] F) N-(시스-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 디하이드로클로라이드
- [3279] tert-부틸 시스-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.10 g) 및 시클로펜틸 메틸 에테르 (10 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/시클로펜틸 메틸 에테르 용액 (10 mL) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 밤새 실온에서 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켜

표제 화합물 (1.00 g) 을 수득하였다.

[3280] MS: $[M+H]^+$ 350.0.

[3281] G) N-(시스-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3282] 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (69.5 mg) 및 THF (7 mL) 의 혼합물에, N-(시스-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 디하이드로클로라이드 (120 mg), DIPEA (148 mg) 및 THF (7 mL) 의 혼합물을 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 20 min 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켜 중간체를 수득하였다. 수득된 중간체 및 THF (7 mL) 의 혼합물에, 아제티딘 (85 mg) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 1 hr 동안 실온에서 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (85 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.46 (1H, m), 1.94-2.09 (1H, m), 2.11-2.30 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.97-3.19 (2H, m), 3.23-3.37 (1H, m), 3.43-3.60 (1H, m), 3.69-3.84 (2H, m), 3.91-4.15 (3H, m), 4.44-4.62 (1H, m), 7.05-7.25 (2H, m), 7.41-7.86 (5H, m), 8.47-8.67 (1H, m).

[3283]

[3284] 실시예 338

[3285] N-(시스-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3286] N-(시스-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 디하이드로클로라이드 (51.1 mg), 1-히드록시시클로부탄카르복실산 (24.3 mg), TEA (72.6 mg) 및 DMF (1.0 mL) 의 혼합물에, HATU (54.2 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 디에틸 에테르 및 헥산에서 분쇄하여 표제 화합물 (27.3 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.43 (1H, m), 1.58-1.74 (1H, m), 1.86-2.21 (5H, m), 2.38-2.53 (1H, m), 2.61-2.95 (4H, m), 3.21-3.37 (2H, m), 3.41-3.58 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J = 14.0, 6.4$ Hz), 4.05-4.21 (1H, m), 4.62 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.10-7.21 (2H, m), 7.43-7.83 (5H, m), 8.73 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

[3287]

[3288] 실시예 339

[3289] N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3290] A) tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3291] tert-부틸 시스-3-아미노-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트의 라세미체를 HPLC (컬럼: CHIRALPAK AD (NF001), 50 mmID×500 mmL, Daicel Chemical Industries 제, 이동상: 헥산/에탄올 = 850/150) 로 분리하여, 보다 짧은 체류 시간을 갖는 표제 화합물 (207 mg) 을 수득하였다.

[3292] MS: $[M+H]^+$ 362.1.

[3293] B) tert-부틸 (2S,3S)-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((메틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3294] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (150 mg) 및 THF (1 mL) 의 혼합물에, TEA (126 mg) 및 메탄술폰산 무수물 (87 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 교반하고, 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (184 mg) 을 수득하였다.

였다.

[3295] MS: $[M-H]^+$ 437.8.

[3296] C) tert-부틸 (2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3297] tert-부틸 (2S,3S)-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (182 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (131 mg), 탄산 칼륨 (114 mg), (A-taPhos)₂PdCl₂ (13.9 mg), DME (4 mL) 및 물 (1 mL) 의 혼합물을 60 °C 에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (172 mg) 을 수득하였다.

[3298] MS: $[M-H]^-$ 471.9.

[3299] D) N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 디하이드로클로라이드

[3300] tert-부틸 (2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (172 mg) 및 MeOH (2 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/시클로펜틸 메틸 에테르 (1 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 hr 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (173 mg) 을 수득하였다.

[3301] MS: $[M+H]^+$ 374.0.

[3302] E) N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3303] N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 디하이드로클로라이드 (72.6 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, TEA (82 mg), 1-히드록시시클로부탄카르복실산 (22.7 mg) 및 HATU (74.2 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 hr 동안 교반하고, 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (68.5 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43-1.54 (1H, m), 1.62-1.73 (1H, m), 1.88-2.22 (5H, m), 2.40-2.57 (1H, m), 2.59-2.75 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.21 (1H, s), 3.30-3.45 (1H, m), 3.47-3.60 (1H, m), 3.66 (1H, dd, J = 14.9, 6.6 Hz), 4.00-4.21 (1H, m), 4.53 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.84-6.95 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.44-7.50 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 9.0 Hz).

[3304]

[3305] 실시예 340

[3306] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3307] N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 디하이드로클로라이드 (92.6 mg) 및 THF (1 mL) 의 혼합물에, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (30.8 mg) 및 DIPEA (53.6 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 교반하고, 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물에 THF (1 mL) 및 아제티딘 (35.5 mg) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (56 mg) 을 수득하였다.

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (1H, t, J = 7.2 Hz), 2.06-2.27 (3H, m), 3.00 (3H, s), 3.10-3.24 (3H, m), 3.47 (1H, dd, J = 14.7, 6.8 Hz), 3.75 (2H, q, J = 7.8 Hz), 3.95-4.15 (3H, m),
- 4.28-4.52 (1H, m), 6.79-6.97 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.49 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 7.9 Hz).
- 실시예 341
- N-((2S,3S)-1-((3-플루오로아제티딘-1-일)카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- A) (2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드
- N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (101 mg) 및 THF (2 mL) 의 혼합물에, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (62.3 mg) 및 DIPEA (67.8 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 15 min 동안 교반하고, 반응 용액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (152 mg) 을 수득하였다.
- MS: [M+H]⁺ 411.2.
- B) N-((2S,3S)-1-((3-플루오로아제티딘-1-일)카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- (2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드 (50 mg) 및 THF (1 mL) 의 혼합물에, 3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 (19.3 mg) 및 DIPEA (33.5 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (37.8 mg) 을 수득하였다.
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80-1.98 (1H, m), 2.02-2.19 (1H, m), 2.70-2.79 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J = 13.8, 6.2 Hz), 3.12-3.25 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.55-3.74 (1H, m), 3.75-4.01 (3H, m), 4.03-4.19 (1H, m), 4.28 (1H, q, J = 6.4 Hz), 5.00-5.37 (1H, m), 7.11-7.23 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.43-7.55 (5H, m), 7.58 (1H, s).
- 실시예 342
- N-((2S,3S)-1-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- 3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 (22.4 mg), DIPEA (33.5 mg) 및 THF (0.5 mL) 의 혼합물에, (2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드 (50 mg) 및 THF (0.5 mL) 의 혼합물을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (28.4 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.84-2.02 (1H, m), 2.07-2.20 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J = 13.4, 7.4 Hz), 2.84 (3H, s), 2.87-2.99 (1H, m), 3.16-3.27 (1H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 3.76-3.90 (1H, m), 3.99 (2H, td, J = 13.1, 10.6 Hz), 4.20 (2H, td, J = 13.3, 10.6 Hz), 4.31 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.12-7.23 (1H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.43-7.55 (5H, m), 7.58 (1H, s).

[3322]

[3323] 실시예 343

[3324] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((2-메틸아제티딘-1-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3325] 2-메틸아제티딘 하이드로클로라이드 (46.5 mg), DIPEA (112 mg) 및 THF (0.5 mL) 의 혼합물에, (2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술폰아미노)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드 (50 mg) 및 THF (0.5 mL) 의 혼합물을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (31.1 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.03-1.24 (3H, m), 1.55-1.94 (2H, m), 1.97-2.23 (2H, m), 2.68-2.89 (4H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 3.14 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.23-3.39 (1H, m), 3.40-3.75 (1H, m), 3.75-3.91 (2H, m), 3.97-4.40 (2H, m), 7.13-7.23 (1H, m), 7.23-7.41 (2H, m), 7.44-7.63 (6H, m).

[3326]

[3327] 실시예 344

[3328] N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3329] A) N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3330] N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (101 mg), 1-히드록시시클로부탄카르복실산 (38.1 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, HATU (156 mg) 및 DIPEA (106 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (105 mg) 을 수득하였다.

[3331] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.1.

[3332] B) N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3333] N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (49.5 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (27.2 mg), XPhos Pd G3 (2.91 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.344 mL) 및 THF (2 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 고체를 헥산으로 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (33.2 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.37 (2H, m), 1.57-1.72 (1H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.08 (1H, brs), 2.35-2.47 (2H, m), 2.63-2.75 (3H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 2.91-3.04 (1H, m), 3.45-3.67 (2H, m), 3.75-3.93 (1H, m), 4.33-4.72 (1H, m), 5.71-6.02 (1H, m), 7.20 (1H, tt, J = 9.2, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.39-7.47 (3H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.65 (1H, s).

[3334]

[3335] 실시예 345

[3336] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3337] A) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3338] N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (101 mg) 및 THF (2 mL) 의 혼합물에, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (64.9 mg) 및 DIPEA (70.6 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 15 min 동안 교반하고, 반응 용액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물에 THF (2 mL) 및 아제티딘 (46.8 mg) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (78.4 mg) 을 수득하였다.

[3339] MS: [M+H]⁺ 416.2.

[3340] B) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3341] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (46.8 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (26.6 mg), XPhos Pd G3 (2.85 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.337 mL) 및 THF (2 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (35.8 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.83-2.14 (4H, m), 2.69-2.80 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.86-2.97 (1H, m), 3.09-3.21 (1H, m, J = 9.5 Hz), 3.34 (1H, brs), 3.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.79 (3H, q, J = 8.0 Hz), 4.28 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.15-7.26 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.44 (2H, dd, J = 9.5, 2.3 Hz), 7.48 (1H, brs), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, s).

[3342]

[3343] 실시예 346

[3344] N-((2S,3S)-1-((1-시아노시클로부틸)카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3345] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (30 mg), 1-시아노시클로부탄카르복실산 (11.7 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, HATU (44.5 mg) 및 DIPEA (30.2 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (28.7 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.58-1.75 (1H, m), 1.94-2.11 (2H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.37-2.48 (3H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 2.71-2.83 (4H, m), 3.01 (1H, dd, J = 13.6, 6.4 Hz), 3.37-3.45 (1H, m), 3.48-3.61 (1H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.46 (1H, q, J = 6.4 Hz), 7.09-7.23 (1H, m), 7.26-7.38 (2H, m), 7.42-7.56 (4H, m), 7.58-7.67 (2H, m).

[3346]

[3347] 실시예 347

[3348] N-((2S,3S)-1-(5-아자스피로[2.3]헥스-5-일카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3349] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (30.3 mg) 및 THF (2 mL) 의 혼합물에, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (18.7 mg) 및 DIPEA (20.4 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 20 min 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물에, THF (2 mL), 5-아자스피로[2.3]헥산 하이드로클로라이드 (37.7 mg) 및 DIPEA (81 mg) 를 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (27.2 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.38-0.52 (4H, m), 1.80-1.97 (1H, m), 2.03-2.20 (1H, m), 2.68-2.79 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.88-2.98 (1H, m), 3.13-3.25 (1H, m), 3.26-3.38 (1H, m), 3.64 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.80 (1H, brs), 3.86 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.23-4.41 (1H, m), 7.11-7.24 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.43-7.55 (5H, m), 7.55-7.60 (1H, m).

[3350]

[3351] 실시예 348

[3352] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3353] A) tert-부틸 (2S,3S)-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3354] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (300 mg), TEA (126 mg) 및 THF (3 mL) 의 혼합물에, 에탄술폰닐 클로라이드 (128 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (240 mg) 을 수득하였다.

[3355] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.2.

[3356] B) tert-부틸 (2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3357] tert-부틸 (2S,3S)-2-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (240 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (125 mg), (A-taPhos) $_2$ PdCl $_2$ (35.5 mg), 탄산 칼륨 (146 mg), DME (2.4 mL) 및 물 (0.8 mL) 의 혼합물을 질소 분위기 하에서 30 min 동안 90 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (240 mg) 을 수득하였다.

[3358] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.2.

[3359] C) N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 디하이드로클

로라이드

[3360] tert-부틸 (2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (240 mg) 및 MeOH (1 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/시클로헥틸 메틸 에테르 용액 (4 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 (226 mg) 을 수득하였다.

[3361] MS: $[M+H]^+$ 388.2.

[3362] D) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3363] N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 디하이드로클로라이드 (70 mg), DIPEA (79 mg) 및 THF (5 mL) 의 혼합물에, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (36.1 mg) 의 THF (5 mL) 용액을 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 20 min 동안 교반하고, 반응 용액을 농축시켰다. 수득된 잔류물에, THF (5 mL) 및 아제티딘 (43.4 mg) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (52 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-1.22 (3H, m), 1.70-1.89 (1H, m), 1.93-2.16 (3H, m), 2.83-3.21 (5H, m), 3.23-3.30 (1H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 3.76-3.93 (3H, m), 4.27-4.40 (1H, m), 7.33-7.44 (1H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 7.57-7.70 (2H, m).

[3364]

[3365] 실시예 349

[3366] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2,2-디메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3367] A) tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3368] tert-부틸 시스-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트의 라세미체 (848 mg) 를 HPLC (컬럼: CHIRALPAK AD (AK001), 50 mmID×500 mmL, Daicel Chemical Industries 제, 이동상: 헥산/에탄올=850/150) 로 분리하여, 보다 짧은 체류 시간을 갖는 표제 화합물 (352 mg) 을 수득하였다.

[3369] MS: $[M+H-tBu]^+$ 316.9.

[3370] B) tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3371] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (349 mg), TEA (189 mg) 및 THF (3.3 mL) 의 혼합물에, 메탄술폰닐 클로라이드 (129 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (386 mg) 을 수득하였다.

[3372] MS: $[M+H-Boc]^+$ 350.9.

[3373] C) tert-부틸 (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3374] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (380 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (236 mg), XPhos Pd G3 (35.6 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (2.53 mL) 및 THF (9 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 결정을 수득하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르-헥산으로 세정하여 표제 화합물 (353 mg) 을 수득하였다.

- [3375] MS: $[M-H]^-$ 465.0.
- [3376] D) N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3377] tert-부틸 (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (349 mg) 및 톨루엔 (3.8 mL) 의 혼합물에, TFA (3.8 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 혼합물을 탄산 칼륨으로 pH = 8 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트-THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (283 mg) 을 수득하였다.
- [3378] MS: $[M+H]^+$ 367.2.
- [3379] E) N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2,2-디메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3380] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (68 mg), TEA (75 mg) 및 THF (1.6 mL) 의 혼합물에, 2,2-디메틸프로파노일 클로라이드 (67.1 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 hr 동안 교반하고, 탄산수소 나트륨 수용액에 첨가하고, 에틸 아세테이트-THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (68.9 mg) 을 수득하였다.
- 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (9H, s), 1.95-2.04 (1H, m), 2.28-2.39 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.92-3.08 (2H, m), 3.64-3.71 (2H, m), 3.92-4.05 (1H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.53 (1H, td, J = 7.1, 1.7 Hz).
- [3381]
- [3382] 실시예 350
- [3383] N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3384] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (66 mg), TEA (54.7 mg) 및 THF (1.6 mL) 의 혼합물에, 시클로부탄카르보닐 클로라이드 (42.7 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하고, 탄산수소 나트륨 수용액에 첨가하고, 에틸 아세테이트-THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 결정을 수득하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르-헥산으로 세정하여 표제 화합물 (49.9 mg) 을 수득하였다.
- 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.67-2.40 (8H, m), 2.57-3.22 (6H, m), 3.27-3.77 (2H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.26-4.64 (1H, m), 4.75-4.83 (1H, m), 7.03-7.12 (1H, m), 7.14-7.24 (2H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.36-7.50 (2H, m).
- [3385]
- [3386] 실시예 351
- [3387] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-메틸시클로프로필)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3388] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (66 mg), 1-메틸시클로프로판 카르복실산 (23.4 mg), DIPEA (46.6 mg) 및 DMF (1 mL) 의 용액에, HATU (103 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 hr 동안 교반하고, 탄산수소 나트륨 수용액에 첨가하고, 에틸 아세테이트-THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (54.5 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.46-0.61 (2H, m), 0.71-0.80 (1H, m), 0.94-1.03 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.88-2.02 (1H, m), 2.27-2.39 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.91-2.99 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 3.58-3.76 (2H, m), 3.94-4.06 (1H, m), 4.66 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 9.3, 4.4 Hz), 7.03-7.11 (1H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.27-7.44 (4H, m).

[3389]

실시예 352

[3390]

N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3391]

N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (68 mg), DIPEA (48.0 mg) 및 THF (1.6 mL) 의 혼합물에, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (44.1 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 20 min 동안 교반하고, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 THF (1.6 mL) 로 희석시키고, 이것에 아제티딘 (63.6 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70 °C 에서 20 min 동안 교반하고, 탄산수소 나트륨 수용액에 첨가하고, 에틸 아세테이트-THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (40.0 mg) 을 수득하였다.

[3392]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.89-2.01 (1H, m), 2.13-2.26 (3H, m), 2.68 (3H, s), 2.90-2.99 (1H, m), 3.02-3.11 (1H, m), 3.24-3.41 (2H, m), 3.80-4.06 (5H, m), 4.53 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 9.1, 3.4 Hz), 7.03-7.11 (1H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m).

[3393]

실시예 364

[3394]

N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3395]

A) tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3396]

tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.2 g), TEA (1.37 g) 및 THF (50 mL) 의 혼합물에, 에탄술폰닐 클로라이드 (1.39 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 수득된 오일을 에틸 아세테이트로부터 결정화시키고, 헥산으로 희석시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (3.46 g) 을 수득하였다.

[3397]

MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 347.2.

[3398]

B) tert-부틸 (2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3399]

tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g), 페닐보론산 (0.409 g), XPhos Pd G3 (0.057 g), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (6.71 mL) 및 THF (20 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1.5 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M 수산화 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (714 mg) 을 수득하였다.

[3400]

MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 345.3.

[3401]

C) N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드

[3402]

tert-부틸 (2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (714 mg), 4 M 염

[3403]

화 수소/에틸 아세테이트 용액 (5 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL) 의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (576 mg) 을 수득하였다.

[3404] MS: $[M+H]^+$ 345.3.

[3405] D) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3406] N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (576 mg), DIPEA (391 mg) 및 THF (10 mL) 의 혼합물을, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (359 mg) 및 THF (10 mL) 의 혼합물에 적하하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 탄산수소 나트륨 수용액 사이에서 분할하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 THF (10 mL) 와 혼합하고, 혼합물에 아제티딘 (432 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 아제티딘 (432 mg) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15 min 동안 교반하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트와 1 M 염산 사이에서 분할하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 결정을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (453 mg) 을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.75-1.92 (1H, m), 2.08-2.24 (3H, m), 2.73-2.97 (3H, m), 3.16-3.42 (3H, m), 3.80-3.97 (3H, m), 4.02 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.46-4.55 (1H, m), 7.27-7.49 (6H, m), 7.51 (1H, s), 7.55-7.62 (2H, m).

[3407]

[3408] 실시예 366

[3409] (2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-N,N-디메틸-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드

[3410] A) tert-부틸 (2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3411] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.73 g), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (0.947 g), 탄산 칼륨 (1.11 g), (A-taPhos) $_2$ PdCl $_2$ (0.135 g), DME (20 mL) 및 물 (4 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.74 g) 을 수득하였다.

[3412] MS: $[M+Na]^+$ 489.3.

[3413] B) N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드

[3414] tert-부틸 (2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.74 g), 4 M 염화 수소/CPME 용액 (18.7 mL) 및 메탄올 (10 mL) 의 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트로 세정하여 표제 화합물 (1.47 g) 을 수득하였다.

[3415] MS: $[M+H]^+$ 367.2.

[3416] C) (2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-N,N-디메틸-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드

[3417] N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (1.47 g) 및 THF (20 mL) 의 혼합물에, TEA (1.29 g) 및 디메틸카르바모일 클로라이드 (0.589 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 혼합물에 포화 염수를 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.49 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03-2.11 (2H, m), 2.63-2.72 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.85 (6H, s), 3.23-3.38 (2H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.73-6.81 (1H, m), 7.06-7.15 (2H, m), 7.32-7.41 (3H, m), 7.49 (1H, s).

[3418]

[3419] 실시예 373

[3420] (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술포닐)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드

[3421] A) tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((에틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3422] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.20 g), TEA (0.651 g), DMAP (0.118 g) 및 THF (11.5 mL) 의 혼합물에, 에탄술포닐 클로라이드 (0.620 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 10 % 시트르산 수용액, 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.43 g) 을 수득하였다.

[3423] MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 463.1.

[3424] B) tert-부틸 (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3425] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((에틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (465 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (280 mg), XPhos Pd G3 (42.3 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (3.00 mL) 및 THF (11 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (449 mg) 을 수득하였다.

[3426] MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 479.2.

[3427] C) N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술포나미드

[3428] tert-부틸 (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (444 mg) 및 톨루엔 (4.8 mL) 의 혼합물에, TFA (4.8 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 혼합물을 탄산 칼륨으로 pH = 8 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (341 mg) 을 수득하였다.

[3429] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.2.

[3430] D) (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드

[3431] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술포나미드 (215 mg), DIPEA (146 mg) 및 THF (4.8 mL) 의 혼합물에, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (134 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 10 min 동안, 및 이어서 실온에서 10 min 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 수득된 결정을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르/헥산으로 세정하여 표제 화합물 (223 mg) 을 수득하였다.

[3432] MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 441.1.

[3433] E) (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술포닐)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드

트

[3434] (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드 (110 mg) 및 THF (1.9 mL) 의 혼합물에, 2 M 디메틸아민/THF 용액 (0.373 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안, 및 이어서 70 °C 에서 10 min 동안 교반하였다. 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (97.0 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.06-2.20 (2H, m), 2.79 (6H, s), 2.81-2.95 (3H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.28 (1H, ddd, J = 10.3, 8.4, 4.4 Hz), 3.62 (1H, dt, J = 10.3, 7.9 Hz), 3.88-3.98 (1H, m), 4.48-4.59 (2H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.32-7.43 (2H, m).

[3435]

[3436] 실시예 387

[3437] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3438] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (60 mg), 2-히드록시-2-메틸프로판산 (22.2 mg), DIPEA (42.3 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, HATU (93 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (63.8 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.89-2.01 (1H, m), 2.29-2.41 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.91-3.00 (1H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.68 (2H, brs), 3.84 (1H, brs), 3.97-4.10 (1H, m), 4.74 (2H, brs), 7.07 (1H, tdd, J = 8.4, 2.6, 1.0 Hz), 7.16-7.25 (2H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.36-7.45 (2H, m).

[3439]

[3440] 실시예 389

[3441] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3442] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 (59 mg), 2-히드록시-2-메틸프로판산 (21.0 mg), DIPEA (40.1 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, HATU (88 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (62.4 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.40 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.85-1.99 (1H, m), 2.28-2.41 (1H, m), 2.86 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 15.0, 3.9 Hz), 3.08-3.19 (1H, m), 3.67 (2H, brs), 3.83-4.06 (2H, m), 4.56 (1H, brs), 4.73 (1H, brs), 7.07 (1H, tdd, J = 8.4, 2.6, 1.0 Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m).

[3443]

- [3444] 실시예 395
- [3445] N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3446] A) tert-부틸 (2S,3S)-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3447] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (450 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (315 mg), XPhos Pd G3 (42.2 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (2.99 mL) 및 THF (11 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (482 mg) 을 수득하였다.
- [3448] MS: $[M-H]^-$ 483.2.
- [3449] B) N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3450] tert-부틸 (2S,3S)-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (477 mg) 및 톨루엔 (5.2 mL) 의 혼합물에, TFA (5.2 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 혼합물을 탄산 칼륨으로 pH = 8 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (339 mg) 을 수득하였다.
- [3451] MS: $[M+H]^+$ 385.2.
- [3452] C) N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3453] N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (60 mg), 2-히드록시-2-메틸프로판산 (21.1 mg), DIPEA (40.3 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, HATU (89 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (63.1 mg) 을 수득하였다.
- 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.91-2.03 (1H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.89-2.97 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J = 14.0, 8.0 Hz), 3.63-3.84 (3H, m), 3.96-4.07 (1H, m), 4.68-4.84 (2H, m), 6.82 (1H, tt, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.44 (1H, t, J = 6.7 Hz).
- [3454]
- [3455] 실시예 399
- [3456] (2S,3S)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복스아미드
- [3457] A) (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드
- [3458] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (340 mg) 및 MeOH (1 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/CPME 용액 (3.65 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 THF (4 mL) 와 혼합하였다. 혼합물에, TEA (739 mg) 및 디메틸카르바모일 클로라이드 (393 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안

교반하였다. 반응 혼합물에 포화 염수를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트로 세정하여 표제 화합물 (327 mg) 을 수득하였다.

[3459] MS: $[M+H]^+$ 436.2.

[3460] B) (2S,3S)-3-((에틸술포닐)아미노)-N,N-디메틸-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복스아미드

[3461] (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((에틸술포닐)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드 (70.4 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (38.2 mg), XPhos Pd G3 (4.10 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.484 mL) 및 THF (2 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1.5 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (62.0 mg) 을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.82-1.98 (1H, m), 2.02-2.19 (1H, m), 2.58 (6H, s), 2.68 (1H, dd, J = 14.1, 9.2 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 13.4, 5.7 Hz), 2.96-3.06 (2H, m), 3.07-3.18 (1H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 3.76 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.35-4.47 (1H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 7.23-7.32 (3H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 6.8 Hz).

[3462]

[3463] 실시예 402

[3464] N-((2S,3S)-1-이소부틸릴-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드

[3465] N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 (60 mg), TEA (47.4 mg) 및 THF (1.4 mL) 의 혼합물에, 2-메틸프로파노일 클로라이드 (33.3 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하고, 수득된 고체를 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르/헥산으로 세정하여 표제 화합물 (56.7 mg) 을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.56-1.12 (6H, m), 1.86-2.05 (1H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 2.54-3.21 (6H, m), 3.42-3.79 (2H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 4.36-4.68 (1H, m), 4.72-4.80 (1H, m), 6.77-6.86 (1H, m), 6.98-7.53 (5H, m).

[3466]

[3467] 실시예 404

[3468] N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술포나미드

[3469] A) tert-부틸 (2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3470] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-((에틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (0.529 g), XPhos Pd G3 (0.057 g), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (6.71 mL) 및 THF (20 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 희석시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.08 g) 을 수득하였다.

[3471] MS: $[M+H-Boc]^+$ 381.3.

- [3472] B) N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드
- [3473] tert-부틸 (2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.10 g) 및 에틸 아세테이트 (5 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (11.2 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트로 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 표제 화합물 (875 mg) 을 수득하였다.
- [3474] MS: $[M+H]^+$ 381.3.
- [3475] C) N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드
- [3476] N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (100 mg), 2-히드록시-2-메틸프로판산 (32.5 mg), DIPEA (62.0 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, HATU (137 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하고, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (60.0 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99-1.33 (9H, m), 1.80-2.24 (2H, m), 2.61-3.21 (4H, m), 3.38-3.93 (3H, m), 4.31-4.52 (1H, m), 4.95-5.37 (1H, m), 7.20 (1H, tt, J = 9.3, 2.3 Hz), 7.30-7.54 (6H, m), 7.65 (1H, s).
- [3477]
- [3478] 실시예 417
- [3479] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드
- [3480] A) tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-(((플루오로메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3481] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.24 g), DIPEA (0.859 g) 및 THF (11 mL) 의 혼합물에, 플루오로메탄술폰 클로라이드 (0.484 g) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.49 g) 을 수득하였다.
- [3482] MS: $[M-H]^-$ 466.9.
- [3483] B) N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드
- [3484] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-(((플루오로메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.48 g) 및 톨루엔 (16 mL) 의 혼합물에, TFA (16 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 혼합물을 탄산 칼륨으로 pH = 8 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트/THF (3:1) 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (1.09 g) 을 수득하였다.
- [3485] MS: $[M+H]^+$ 368.9.
- [3486] C) N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드
- [3487] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드 (556 mg), 2-히드록시-2-메틸프로판산 (204 mg), DIPEA (389 mg) 및 DMF (10 mL) 의 혼합물에, HATU (859 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3.5 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세

테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르로 세정하여 표제 화합물 (627 mg) 을 수득하였다.

[3488] MS: $[M+H]^+$ 455.0.

[3489] D) N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드

[3490] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드 (73 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (44.9 mg), XPhos Pd G3 (6.79 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.481 mL) 및 THF (1.6 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (57.0 mg) 을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.85-2.02 (1H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J = 14.0, 8.0 Hz), 3.62-3.88 (3H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 4.59-4.82 (2H, m), 4.85-5.06 (2H, m), 7.04-7.12 (1H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.36-7.45 (2H, m).

[3491]

[3492] 실시예 421

[3493] N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드

[3494] A) tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-(((플루오로메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트

[3495] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.22 g), DIPEA (0.888 g) 및 THF (12 mL) 의 혼합물에, 플루오로메탄술폰 클로라이드 (0.501 g) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5 hr 동안 교반하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.46 g) 을 수득하였다.

[3496] MS: $[M+H-Boc]^+$ 350.9.

[3497] B) N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드

[3498] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-(((플루오로메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.45 g) 및 톨루엔 (15.5 mL) 의 혼합물에, TFA (15.5 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 혼합물을 탄산 칼륨으로 pH = 8 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH₄ 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (693 mg) 을 수득하였다.

[3499] MS: $[M+H]^+$ 350.9.

[3500] C) N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드

[3501] N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드 (692 mg), 2-히드록시-2-메틸프로판산 (267 mg), DIPEA (509 mg) 및 DMF (13 mL) 의 혼합물에, HATU (1.12 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3.5 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (788 mg) 을 수득하였다.

- [3502] MS: $[M+H]^+$ 437.0.
- [3503] D) N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드
- [3504] N-((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드 (71 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (51.3 mg), XPhos Pd G3 (6.87 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.487 mL) 및 THF (1.6 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (41.4 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (6H, brs), 1.83-1.99 (1H, m), 2.26-2.39 (1H, m), 2.98-3.19 (2H, m), 3.73 (3H, brs), 4.03-4.13 (1H, m), 4.55-5.04 (4H, m), 6.79 (1H, tt, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 7.05-7.14 (2H, m), 7.31-7.51 (4H, m).
- [3505]
- [3506] 실시예 423
- [3507] 1-플루오로-N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3508] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드 (73 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (50.6 mg), XPhos Pd G3 (6.79 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.481 mL) 및 THF (1.6 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (44.4 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.89-2.03 (1H, m), 2.30-2.41 (1H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.12 (1H, dd, $J = 14.0, 7.6$ Hz), 3.63-3.83 (3H, m), 4.02-4.13 (1H, m), 4.65-4.86 (2H, m), 4.87-5.08 (2H, m), 6.82 (1H, tt, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m).
- [3509]
- [3510] 실시예 424
- [3511] 1,1-디플루오로-N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3512] A) tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-(((디플루오로메틸)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트
- [3513] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.33 g), 2,6-디-tert-부틸피리딘 (1.50 g) 및 THF (11 mL) 의 혼합물에, 디플루오로메탄술폰일 클로라이드 (1.07 g) 를 -78 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 1 hr 동안 교반하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (955 mg) 을 수득하였다.
- [3514] MS: $[M-H]^-$ 484.9.
- [3515] B) N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드

- [3516] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-(((디플루오로메틸)술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (949 mg) 및 톨루엔 (10.2 mL) 의 혼합물에, TFA (10.2 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 빙냉하에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 부었다. 혼합물을 탄산 칼륨으로 pH = 8 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (643 mg) 을 수득하였다.
- [3517] MS: $[M+H]^+$ 386.9.
- [3518] C) N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1,1-디플루오로메탄술포나미드
- [3519] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)-1,1-디플루오로메탄술포나미드 (639 mg), 2-히드록시-2-메틸프로판산 (223 mg), DIPEA (427 mg) 및 DMF (11 mL) 의 혼합물에, HATU (941 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3.5 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (702 mg) 을 수득하였다.
- [3520] MS: $[M+H]^+$ 473.0.
- [3521] D) 1,1-디플루오로-N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3522] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1,1-디플루오로메탄술포나미드 (76 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (50.7 mg), XPhos Pd G3 (6.80 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.482 mL) 및 THF (1.6 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1 hr 동안 70 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (63.6 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.88-2.03 (1H, m), 2.36-2.42 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J = 14.0, 7.8 Hz), 3.64-3.80 (3H, m), 4.11-4.22 (1H, m), 4.75 (1H, brs), 5.10 (1H, brs), 6.04 (1H, t, J = 54.0 Hz), 6.83 (1H, tt, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.43 (1H, t, J = 6.4 Hz).
- [3523]
- [3524] 실시예 428
- [3525] N-((2S,3S)-2-((3'-클로로-2,5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3526] A) N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 하이드로클로라이드
- [3527] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (5 g) 에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (22.2 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 hr 동안 교반하고, 반응 용액을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 디이소프로필 에테르로 세정하여 표제 화합물 (4.11 g) 을 수득하였다.
- [3528] MS: $[M+H]^+$ 351.1.
- [3529] B) N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드
- [3530] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드 하이드로클로라이드 (4.11 g), 2-히드록시-2-메틸프로판산 (1.32 g) 및 DMF (40 mL) 의 혼합물에, HATU (4.84 g) 및 TEA (4.29 g) 를 실온에서 첨가하

였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (3.30 g) 을 수득하였다.

[3531] MS: $[M+H]^+$ 437.2.

[3532] C) N-((2S,3S)-2-((3'-클로로-2,5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3533] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (70 mg), (3-클로로-5-플루오로페닐)보론산 (41.9 mg), XPhos Pd G3 (4.06 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.480 mL) 및 THF (2 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 이어서 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트오니트릴 (0.1 % TFA 를 함유)) 로 정제하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (19 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.01-1.27 (6H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.08-2.25 (1H, m), 2.55-2.73 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.95-3.12 (1H, m), 3.42-3.98 (3H, m), 4.56-4.71 (1H, m), 4.92-5.39 (1H, m), 7.05-7.20 (1H, m), 7.29-7.53 (6H, m).

[3534]

[3535] 실시예 431

[3536] N-((2S,3S)-2-((3'-클로로-2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3537] A) N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드

[3538] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((에틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (847 mg) 에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (8 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트로 세정하여 표제 화합물 (527 mg) 을 수득하였다.

[3539] MS: $[M+H]^+$ 364.9.

[3540] B) N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3541] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (727 mg), 2-히드록시-2-메틸프로판산 (227 mg) 및 DMF (5 mL) 의 혼합물에, HATU (1.03 g) 및 TEA (549 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (569 mg) 을 수득하였다.

[3542] MS: $[M+H]^+$ 451.0.

[3543] C) N-((2S,3S)-2-((3'-클로로-2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3544] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 (60 mg), (3-클로로페닐)보론산 (31.2 mg), XPhos Pd G3 (3.38 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.399 mL) 및 THF (2 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 이어서 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트오니트릴 (0.1 % TFA 를 함유)) 로 정제하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (38 mg) 을

수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.03-1.17 (6H, m), 1.18-1.23 (3H, m), 1.99-2.23 (2H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 2.95-3.11 (3H, m), 3.62-3.83 (2H, m), 3.84-3.98 (1H, m), 4.53-4.73 (1H, m), 4.89-5.04 (1H, m), 7.07-7.17 (1H, m), 7.26-7.39 (2H, m), 7.41-7.52 (4H, m), 7.54-7.62 (1H, m).

[3545]

실시예 435

[3546]

N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3547]

N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 (70 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (36.7 mg), XPhos Pd G3 (3.94 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.465 mL) 및 THF (3 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1.5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하였다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산/물로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (65.9 mg) 을 수득하였다.

[3548]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.87-2.01 (1H, m), 2.28-2.43 (1H, m), 2.79-2.98 (3H, m), 3.05-3.18 (1H, m), 3.68 (2H, brs), 3.83 (1H, brs), 3.90-4.05 (1H, m), 4.50-4.63 (1H, m), 4.75 (1H, brs), 6.74-6.90 (1H, m), 6.98-7.11 (2H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.36-7.47 (1H, m).

[3549]

실시예 437

[3550]

N-((2S,3S)-2-((3'-클로로-2,5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3551]

N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 (70 mg), (3-클로로-5-플루오로페닐)보론산 (40.6 mg), XPhos Pd G3 (3.94 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.465 mL) 및 THF (3 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 2.5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하였다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산/물로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (10 mg) 을 수득하였다.

[3552]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.40 (3H, s), 1.41 (3H, brs), 1.82-2.04 (1H, m), 2.25-2.44 (1H, m), 2.77-3.01 (3H, m), 3.05-3.23 (1H, m), 3.68 (2H, brs), 3.81 (1H, brs), 3.90-4.08 (1H, m), 4.39-4.58 (1H, m), 4.75 (1H, brs), 7.04-7.22 (3H, m), 7.23-7.35 (2H, m), 7.37-7.47 (1H, m).

[3553]

실시예 439

[3554]

N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드

[3555]

A) tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((시클로프로필술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3556]

- [3557] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1 g), TEA (0.542 g), DMAP (0.327 g) 및 THF (10 mL) 의 혼합물에, 시클로프로판술폰일 클로라이드 (0.753 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 50 °C 에서 3.5 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물에 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.2 g) 을 수득하였다.
- [3558] MS: $[M+H-Boc]^+$ 377.1.
- [3559] B) N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드 하이드로클로라이드
- [3560] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((시클로프로필술폰일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (722 mg) 에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (7.56 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 디이소프로필 에테르로 세정하여 표제 화합물 (617 mg) 을 수득하였다.
- [3561] MS: $[M+H]^+$ 377.1.
- [3562] C) N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드
- [3563] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드 하이드로클로라이드 (607 mg), 2-히드록시-2-메틸프로판산 (183 mg) 및 DMF (10 mL) 의 혼합물에, HATU (837 mg) 및 TEA (445 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (527 mg) 을 수득하였다.
- [3564] MS: $[M+H]^+$ 463.1.
- [3565] D) N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드
- [3566] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드 (73.3 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (37.5 mg), XPhos Pd G3 (4.02 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.475 mL) 및 THF (3 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1.5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (35.8 mg) 을 수득하였다.
- 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.83-0.98 (2H, m), 1.10 (2H, brs), 1.38 (3H, brs), 1.40 (3H, brs), 1.93-2.14 (2H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 2.80-2.99 (1H, m), 3.05-3.23 (1H, m), 3.71 (2H, brs), 3.86 (1H, brs), 3.95-4.06 (1H, m), 4.78 (1H, brs), 4.96 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 6.81 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.99-7.11 (2H, m), 7.12-7.20 (1H, m), 7.22-7.31 (1H, m), 7.40 (1H, brs).
- [3567]
- [3568] 실시예 362
- [3569] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드
- [3570] A) (2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)-3-((에틸술폰일)아미노)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드
- [3571] N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (1.0 g), DIPEA (0.620 g) 및 THF (30 mL) 의 혼합물에, THF (5 mL) 중의 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (0.569 g) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 0 °C 에서 10 min 동안 교반한 후, 혼합물을 실온까지 가온시키고, 3 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제

거하였다. 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.06 g) 을 수득하였다.

[3572] MS: $[M-H]^{-}$ 441.2.

[3573] B) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3574] (2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)-3-((에틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드 (500 mg), 아제티딘 (129 mg) 및 THF (10 mL) 의 혼합물에, TEA (343 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 hr 동안 교반하고, 이어서 THF 로 희석시키고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하고, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (380 mg) 을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18-1.28 (3H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.08-2.25 (3H, m), 2.81-2.99 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J = 14.0, 4.9 Hz), 3.26-3.43 (2H, m), 3.80-4.08 (5H, m), 4.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.43-4.53 (1H, m), 6.78 (1H, tt, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.07-7.17 (2H, m), 7.31-7.43 (3H, m), 7.46-7.50 (1H, m).

[3575]

[3576] 실시예 372

[3577] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3578] (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드 (632 mg) 및 THF (6 mL) 의 교반 혼합물에, 아제티딘 (244 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 30 min 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/에탄올로부터 결정화시켜 표제 화합물 (416 mg) 을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.82-1.97 (1H, m), 2.08-2.30 (3H, m), 2.78-2.91 (2H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 3.22-3.40 (2H, m), 3.74-4.02 (5H, m), 4.46-4.61 (2H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.14-7.25 (2H, m), 7.26-7.44 (4H, m).

[3579]

[3580] 실시예 377

[3581] (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((디메틸술폰)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드

[3582] A) tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((디메틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3583] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.5 g), TEA (1.36 g), DMAP (0.982 g) 및 THF (25 mL) 의 혼합물에, 디메틸술폰 클로라이드 (2.31 g) 를 실온에서 첨가하였다. 50 °C 에서 4 hr 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (2.4 g) 을 수득하였다.

[3584] MS: $[M+H-Boc]^{+}$ 380.0.

[3585] B) N'-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)-N,N-디메틸황산 디아미드 하이드로클로라이드

[3586] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((디메틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.4 g) 및 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (12.5 mL) 의 혼합물을 건조 분위기 ($CaCl_2$ 튜브) 하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 디이소프로필 에테르로 세정하여 표제 화합물

(1.78 g) 을 수득하였다.

[3587] MS: $[M+H]^+$ 379.9.

[3588] C) (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((디메틸술파모일)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드

[3589] N'-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)-N,N-디메틸황산 디아미드 하이드로클로라이드 (1.78 g), TEA (4.32 g) 및 THF (20 mL) 의 혼합물에, 디메틸카르바모일 클로라이드 (2.30 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 3 hr 동안 환류시켰다. 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.9 g) 을 수득하였다.

[3590] MS: $[M+H]^+$ 451.0.

[3591] D) (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((디메틸술파모일)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드

[3592] (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((디메틸술파모일)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드 (600 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (242 mg), XPhos Pd G3 (16.9 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (3.99 mL) 및 THF (6 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 수성 상을 제거하고, 유기 층을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 생성된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (562 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03-2.23 (2H, m), 2.73 (6H, s), 2.76 (6H, s), 2.85-2.93 (1H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.53-3.67 (1H, m), 3.81-3.92 (1H, m), 4.48 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.54-4.62 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.27-7.43 (3H, m).

[3593]

실시예 407

[3594]

[3595] (2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((에틸술폰)아미노)-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드

[3596] N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (293 mg), DIPEA (298 mg) 및 THF (3 mL) 의 교반 혼합물에, 메톡시(메틸)카르바모일 클로라이드 (143 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 15 min 후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 염수로 세정하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (302 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.83-1.94 (1H, m), 2.06-2.23 (1H, m), 2.72-2.94 (3H, m), 2.98 (3H, s), 3.17-3.27 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.60-3.70 (1H, m), 3.86-4.02 (1H, m), 4.40 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.52-4.68 (1H, m), 7.27-7.62 (9H, m).

[3597]

실시예 441

[3598]

[3599] N-((2S,3S)-1-(옥세탄-2-카르보닐)-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3600] A) N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(옥세탄-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3601] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (318 mg), 옥세탄-2-카르복실산 (100 mg), TEA (415 mg) 및 DMF (6 mL) 의 혼합물에, HATU (374 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트

이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하였다. 고체를 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (244 mg) 을 수득하였다.

[3602] MS: $[M+H]^+$ 435.2.

[3603] B) N-((2S,3S)-1-(옥세탄-2-카르보닐)-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3604] N-((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-1-(옥세탄-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 (76.5 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (41.6 mg), Xphos Pd G3 (4.46 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (0.527 mL) 및 THF (3 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1.5 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 고체를 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (42.4 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.82-1.98 (1H, m), 2.25-2.63 (2H, m), 2.69-3.03 (5H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.25-3.81 (2H, m), 3.93-4.58 (3H, m), 4.62-5.25 (3H, m), 6.76-7.55 (6H, m).

[3605]

[3606] 실시예 450

[3607] N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드

[3608] A) tert-부틸 (2S,3S)-3-((시클로프로필술폰)아미노)-2-((2,3'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3609] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((시클로프로필술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.17 g), (3-플루오로페닐)보론산 (0.514 g), XPhos Pd G3 (0.207 g), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (7.35 mL) 및 THF (10 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (1.02 g) 을 수득하였다.

[3610] MS: $[M+H-Boc]^+$ 393.1.

[3611] B) tert-부틸 (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)-3-(((1-플루오로시클로프로필)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3612] tert-부틸 (2S,3S)-3-((시클로프로필술폰)아미노)-2-((2,3'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (156 mg) 및 THF (3 mL) 의 혼합물에, 2.6 M n-부틸리튬/헥산 용액 (0.268 mL) 을 -78 °C 에서 적하하였다. -78 °C 에서 1 hr 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 N-플루오로-N-(페닐술폰)벤젠술폰아미드 (120 mg) 의 THF (1 mL) 용액을 적하하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 1 hr 동안 0 °C 에서, 및 이어서 2 hr 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화 염화 암모늄 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (81.9 mg) 을 수득하였다.

[3613] MS: $[M+H-Boc]^+$ 411.3.

[3614] C) N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-플루오로시클로프로판술폰아미드 하이드로클로라이드

[3615] tert-부틸 (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)-3-(((1-플루오로시클로프로필)술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (81.9 mg) 및 에틸 아세테이트 (0.5 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트

용액 (0.802 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켜 표제 화합물 (57.0 mg) 을 수득하였다.

[3616] MS: $[M+H]^+$ 411.3.

[3617] D) N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드

[3618] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-플루오로시클로프로판술폰아미드 하이드로클로라이드 (447 mg), DIPEA (1.29 g) 및 THF (5 mL) 의 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 현탁액에, 1-클로로-2-메틸-1-옥소프로판-2-일 아세테이트 (198 mg) 를 0 °C 에서 적하하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 물 (2 mL) 및 4 M 수산화 리튬 수용액 (2.00 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 염수로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 이어서 분취용 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트오니트릴 (0.1 % TFA 를 함유)) 로 정제하였다. 원하는 분획을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 고체를 에탄올/물로부터 결정화시켜 표제 화합물 (140 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14-1.52 (10H, m), 1.79-2.03 (1H, m), 2.28-2.42 (1H, m), 2.91-3.04 (1H, m), 3.11-3.26 (1H, m), 3.52-3.95 (3H, m), 4.07-4.24 (1H, m), 4.69-5.06 (2H, m), 7.03-7.10 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.27-7.44 (4H, m).

[3619]

[3620] 실시예 456

[3621] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3622] A) N-((2S,3S)-2-((2-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드

[3623] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.698 g), 페닐보론산 (0.238 g), XPhos Pd G3 (0.019 g), 2 M 인산 3칼륨 수용액 (2.25 mL) 및 THF (3 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 수성 상을 제거하고, 유기 층을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 고체를 수득하였다. 상기 고체 (694 mg) 와 에틸 아세테이트 (2 mL) 의 교반 혼합물에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (7.50 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 18 hr 후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (568 mg) 을 수득하였다.

[3624] MS: $[M+H]^+$ 363.3.

[3625] B) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3626] N-((2S,3S)-2-((2-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (568 mg), 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (254 mg) 및 THF (6 mL) 의 교반 혼합물에, DIPEA (368 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 염수로 세정하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 오일을 수득하였다. 상기 오일 (603 mg) 과 THF (7 mL) 의 교반 혼합물에, 아제티딘 (243 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 30 min 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 헥산/에탄올로부터 결정화시켜 표제 화합물 (516 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.82-1.96 (1H, m), 2.06-2.28 (3H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 2.93-3.08 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.82 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 3.88-4.06 (3H, m), 4.52 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.58-4.65 (1H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.49-7.56 (2H, m).

[3627]

[3628] 실시예 457

[3629] N-((2S,3S)-1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로판노일)-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3630] A) N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드

[3631] tert-부틸 (2S,3S)-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.67 g), 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL) 의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (1.37 g) 을 수득하였다.

[3632] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.2.

[3633] B) N-((2S,3S)-1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로판노일)-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3634] N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (50 mg), 3-히드록시-2,2-디메틸프로판산 (18.2 mg), DIPEA (77 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, HATU (67.8 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 실온에서 7 hr 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트) 로 정제하여 오일을 수득하였다. 오일을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (24.7 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.86-2.11 (1H, m), 2.31-2.47 (1H, m), 2.31-2.47 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.86 (1H, dd, $J = 13.8, 5.5$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 13.4, 7.4$ Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.28-3.39 (1H, m), 3.53 (1H, dd, $J = 10.8, 6.2$ Hz), 3.64-3.73 (2H, m), 3.89-4.08 (1H, m), 4.56-4.68 (1H, m), 4.75-4.84 (1H, m), 6.77-6.87 (1H, m), 7.01-7.13 (2H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.38-7.47 (1H, m).

[3635]

[3636] 실시예 459

[3637] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드

[3638] A) 벤질 ((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트 하이드로클로라이드

[3639] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (10.7 g), 2 M 수산화 나트륨 수용액 (19 mL) 및 THF (100 mL) 의 혼합물에, 벤질 카르보노클로리데이트 (5.98 g) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물 및 에틸 아세테이트 (20 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (75 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (12.8 g) 을 수득하였다.

- [3640] MS: $[M+H]^+$ 389.0.
- [3641] B) 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트
- [3642] 벤질 ((2S,3S)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (5 g) 및 THF (100 mL) 의 혼합물에, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (2.79 g) 및 DIPEA (3.04 g) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 0 °C 에서 20 min 동안 교반한 후, 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물에, THF (100 mL) 및 아제티딘 (5.36 g) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 고체를 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 (4.74 g) 을 수득하였다.
- [3643] MS: $[M+H]^+$ 472.1.
- [3644] C) 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3'-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트
- [3645] 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (1.4 g), (3-플루오로페닐)보론산 (0.539 g), XPhos Pd G3 (0.038 g), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (8.89 mL) 및 THF (20 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 5 hr 동안 교반하였다. 냉각 후, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, NH 실리카 겔을 통과시키고, 진공하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트 및 디이소프로필 에테르로 세정하여 표제 화합물 (1.25 g) 을 수득하였다.
- [3646] MS: $[M+H]^+$ 488.2.
- [3647] D) ((2S,3S)-3-아미노-2-((3'-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-일)(아제티딘-1-일)메타논
- [3648] 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3'-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (1.25 g), 10 % 팔라듐/탄소 (0.12 g), EtOH (20 mL) 및 THF (20 mL) 의 혼합물을 풍선 압력 하에서 1 hr 동안 실온에서 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (900 mg) 을 수득하였다.
- [3649] MS: $[M+H]^+$ 354.0.
- [3650] E) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드
- [3651] ((2S,3S)-3-아미노-2-((3'-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-일)(아제티딘-1-일)메타논 (100 mg) 및 THF (2 mL) 의 혼합물에, DIPEA (47.5 mg) 및 플루오로메탄술폰닐 클로라이드 (41.3 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 30 min 동안 교반한 후, 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (58 mg) 을 수득하였다.
- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.86-2.00 (3H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.10-3.21 (1H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 3.52-3.64 (2H, m), 3.72-3.88 (3H, m), 4.20-4.31 (1H, m), 5.17-5.50 (2H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.46-7.58 (5H, m), 8.22 (1H, brs).
- [3652]
- [3653] 실시예 460
- [3654] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드
- [3655] A) 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-([비페닐]-3-일메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트
- [3656] 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(3-브로모벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (1.4 g), 페닐보론산 (0.470 g), XPhos Pd G3 (0.038 g), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (8.89 mL) 및 THF (20 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서

5 hr 동안 교반하였다. 냉각 후, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, NH 실리카 겔을 통과시키고, 진공하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트 및 디이소프로필 에테르로 세정하여 표제 화합물 (1.08 g) 을 수득하였다.

[3657] MS: $[M+H]^+$ 470.2.

[3658] B) ((2S,3S)-3-아미노-2-([비페닐]-3-일메틸)피롤리딘-1-일)(아제티딘-1-일)메타논

[3659] 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-([비페닐]-3-일메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (1.08 g), 10 % 팔라듐/탄소 (0.10 g), EtOH (20 mL) 및 THF (20 mL) 의 혼합물을 풍선 압력하에서 1 hr 동안 실온에서 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (700 mg) 을 수득하였다.

[3660] MS: $[M+H]^+$ 336.1.

[3661] C) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-([1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드

[3662] THF (2 mL) 중의 ((2S,3S)-3-아미노-2-([비페닐]-3-일메틸)피롤리딘-1-일)(아제티딘-1-일)메타논 (100 mg) 의 혼합물에, DIPEA (50.1 mg) 및 플루오로메탄술폰닐 클로라이드 (43.5 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 30 min 동안 교반한 후, 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (98 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.85-1.99 (3H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 3.52-3.67 (2H, m), 3.71-3.87 (3H, m), 4.19-4.29 (1H, m), 5.18-5.46 (2H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.42-7.50 (3H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 8.22 (1H, brs).

[3663]

[3664] 실시예 462

[3665] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-((3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드

[3666] ((2S,3S)-3-아미노-2-((3'-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-일)(아제티딘-1-일)메타논 (200 mg) 및 THF (4 mL) 의 혼합물에, DIPEA (95 mg), DMAP (69.1 mg) 및 시클로프로판술폰닐 클로라이드 (88 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 10 hr 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하였다. 고체를 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 (221 mg) 을 수득하였다.

[3667] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.77-1.00 (4H, m), 1.88-2.03 (3H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.70-2.81 (1H, m),

[3667]

2.88-2.97 (1H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.33-3.39 (1H, m), 3.53-3.65 (2H, m), 3.72-3.86 (3H, m), 4.21-4.30 (1H, m), 7.13-7.23 (1H, m), 7.26-7.39 (2H, m), 7.45-7.61 (6H, m).

[3668]

[3669] 실시예 463

[3670] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-([1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드

[3671] ((2S,3S)-3-아미노-2-([비페닐]-3-일메틸)피롤리딘-1-일)(아제티딘-1-일)메타논 (200 mg) 및 THF (4 mL) 의 혼

합물에, DIPEA (100 mg), DMAP (14.6 mg) 및 시클로프로판술폰닐 클로라이드 (92 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하였다. 고체를 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 (228 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.79-0.99 (4H, m), 1.87-2.01 (3H, m), 2.02-2.15 (1H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.51-3.67 (2H, m), 3.72-3.84 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.41-7.49 (3H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.62-7.71 (2H, m).

[3672]

실시예 466

[3673]

N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-((2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드

[3674]

A) tert-부틸 ((2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3675]

tert-부틸 ((2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.43 g), 2 M 수산화 나트륨 수용액 (2.30 mL) 및 THF (20 mL) 의 혼합물에, 벤질 카르보노클로리데이트 (0.719 g) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켜 표제 화합물 (2.03 g) 을 수득하였다.

[3676]

MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 407.0.

[3677]

B) 벤질 ((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트 하이드로클로라이드

[3678]

tert-부틸 ((2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.94 g) 및 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (9.58 mL) 의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (1.54 g) 을 수득하였다.

[3679]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.0.

[3680]

C) 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트

[3681]

벤질 ((2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트 하이드로클로라이드 (1.54 g) 및 THF (30 mL) 의 혼합물에, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (0.824 g) 및 DIPEA (0.897 g) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 0 °C 에서 20 min 동안 교반한 후, 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물에, THF (30 mL) 및 아제티딘 (0.991 g) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 고체를 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 (1.64 g) 을 수득하였다.

[3682]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490.1.

[3683]

D) 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트

[3684]

벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (600 mg), 페닐보론산 (194 mg), XPhos Pd G3 (15.5 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (3.67 mL) 및 THF (20 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 5 hr 동안 교반하였다. 냉각 후, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, NH 실리카 겔을 통과시키고, 진공하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트 및 디이소프로필 에테르로 세정하여 표

[3685]

제 화합물 (500 mg) 을 수득하였다.

[3686] MS: $[M+H]^+$ 488.2.

[3687] E) ((2S,3S)-3-아미노-2-((2-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-일)(아제티딘-1-일)메탄논

[3688] 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (500 mg), 10 % 팔라듐/탄소 (50 mg), EtOH (20 mL) 및 THF (20 mL) 의 혼합물을 풍선 압력하에서 1 hr 동안 실온에서 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (360 mg) 을 수득하였다.

[3689] MS: $[M+H]^+$ 354.0.

[3690] F) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드

[3691] ((2S,3S)-3-아미노-2-((2-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-일)(아제티딘-1-일)메탄논 (100 mg) 및 THF (2 mL) 의 혼합물에, DIPEA (47.5 mg) 및 플루오로메탄술폰닐 클로라이드 (41.3 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 30 min 동안 교반한 후, 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (98 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.90-2.19 (4H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 2.86-2.97 (1H, m), 3.09-3.20 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.43-3.53 (2H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 4.34-4.46 (1H, m), 5.22-5.55 (2H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.44-7.51 (2H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 8.15-8.34 (1H, m).

[3692]

실시예 467

[3693]

[3694] N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드

[3695] A) 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트

[3696] 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (600 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (223 mg), XPhos Pd G3 (15.5 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (3.67 mL) 및 THF (20 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 5 hr 동안 교반하였다. 냉각 후, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/THF 로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, NH 실리카 겔을 통과시키고, 진공하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트 및 디이소프로필 에테르로 세정하여 표제 화합물 (475 mg) 을 수득하였다.

[3697] MS: $[M+H]^+$ 506.2.

[3698] B) ((2S,3S)-3-아미노-2-((2,3'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-일)(아제티딘-1-일)메탄논

[3699] 벤질 ((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (475 mg), 10 % 팔라듐/탄소 (0.47 g), EtOH (20 mL) 및 THF (20 mL) 의 혼합물을 풍선 압력 하에서 1 hr 동안 실온에서 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (330 mg) 을 수득하였다.

[3700] MS: $[M+H]^+$ 372.1.

[3701] C) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드

[3702] ((2S,3S)-3-아미노-2-((2,3'-디플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-일)(아제티딘-1-일)메탄올 (100 mg) 및 THF (2 mL) 의 혼합물에, DIPEA (45.2 mg) 및 플루오로메탄술폰닐 클로라이드 (39.3 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 30 min 동안 교반한 후, 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (80 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.85-2.21 (4H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.88-2.99 (1H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.65-3.76 (2H, m), 3.78-3.91 (1H, m), 4.34-4.45 (1H, m), 5.22-5.56 (2H, m), 7.15-7.28 (2H, m), 7.29-7.42 (4H, m), 7.48-7.57 (1H, m), 8.15-8.36 (1H, m).

[3703]

[3704] 실시예 471

[3705] N-[(2S,3S)-2-[(1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(시클로부탄카르보닐)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3706] N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (100 mg), 시클로부탄카르복실산 (31.5 mg), HATU (120 mg) 및 DMF (1 mL) 의 혼합물에, TEA (80 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 (75 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91-1.30 (5H, m), 1.38-2.36 (8H, m), 2.63-3.31 (5H, m), 3.38-3.88 (2H, m), 3.99-4.39 (1H, m), 7.12-7.68 (9H, m).

[3707]

[3708] 실시예 474

[3709] (2S,3S)-3-[(에탄술폰닐)아미노]-2-[(3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복사미드

[3710] A) tert-부틸 (2S,3S)-3-((에틸술폰닐)아미노)-2-((3'-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3711] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모벤질)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (671 mg), (3-플루오로페닐)보론산 (273 mg), XPhos Pd G3 (38.1 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (4.50 mL) 및 THF (7.5 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켜 THF 를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (690 mg) 을 수득하였다.

[3712] MS: [M-H]⁻ 461.3.

[3713] B) N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드

[3714] tert-부틸 (2S,3S)-3-((에틸술폰닐)아미노)-2-((3'-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.690 g) 및 에틸 아세테이트 (3 mL) 의 교반 혼합물에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (7.46 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 1 hr 후, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (508 mg) 을 수득하였다.

[3715] MS: [M+H]⁺ 363.2.

[3716] C) (2S,3S)-3-((에틸술폰닐)아미노)-2-((3'-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드

[3717] N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (508 mg), 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (302 mg) 및 THF (6 mL) 의 혼합물에, DIPEA (329 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 염수로 세정하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화

합물 (542 mg) 을 수득하였다.

[3718] MS: $[M-H]^-$ 423.2.

[3719] D) (2S,3S)-3-[(에틸술폰닐)아미노]-2-[(3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드

[3720] (2S,3S)-3-((에틸술폰닐)아미노)-2-((3'-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드 (271 mg), N-메톡시메탄아민 하이드로클로라이드 (124 mg) 및 THF (3 mL) 의 교반 혼합물에, DIPEA (330 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 60 °C 에서 2 hr 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 염수로 급냉시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 고체를 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (248 mg) 을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.80-1.92 (1H, m), 2.09-2.23 (1H, m), 2.86 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.90-2.97 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.14-3.22 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.60-3.70 (1H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.53-4.66 (1H, m), 6.98-7.07 (1H, m), 7.27-7.45 (6H, m), 7.50 (1H, s).

[3721]

[3722] 실시예 475

[3723] (2S,3S)-3-[(디메틸술폰모일)아미노]-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드

[3724] (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((디메틸술폰모일)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드 (650 mg), 페닐보론산 (228 mg), XPhos Pd G3 (18.3 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (4.32 mL) 및 THF (3.6 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (560 mg) 을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.05-2.22 (2H, m), 2.71 (6H, s), 2.77 (6H, s), 2.84-2.92 (1H, m), 2.96-3.07 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.55-3.66 (1H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 4.31-4.42 (1H, m), 4.54-4.63 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.26-7.39 (3H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.48-7.56 (2H, m).

[3725]

[3726] 실시예 476

[3727] (2S,3S)-3-[(디메틸술폰모일)아미노]-N,N-디메틸-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-1-카르복스아미드

[3728] (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((디메틸술폰모일)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드 (650 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (296 mg), XPhos Pd G3 (18.3 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (4.32 mL) 및 THF (3.6 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (600 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.03-2.21 (2H, m), 2.75 (6H, s), 2.77 (6H, s), 2.83-2.93 (1H, m), 2.94-3.04 (1H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 3.81-3.92 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.52-4.63 (1H, m), 6.76-6.84 (1H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m).

[3729]

[3730] 실시예 477

[3731] (2S,3S)-2-[(3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-3-[(에탄술포닐)아미노]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드

[3732] N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술포나미드 하이드로클로라이드 (500 mg), TEA (607 mg) 및 THF (10 mL) 의 혼합물에, N-메톡시-N-메틸카르바모일 클로라이드 (310 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 환류시켰다. 혼합물을 THF 로 희석시키고, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하고, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (467 mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.78-1.93 (1H, m), 2.11-2.27 (1H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.07-3.18 (1H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.59-3.72 (1H, m), 3.90-4.03 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 6.77 (1H, tt, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.07-7.18 (2H, m), 7.31-7.43 (3H, m), 7.45-7.52 (1H, m).

[3733]

[3734] 실시예 479

[3735] 1-플루오로-N-[(2S,3S)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]시클로프로판-1-술포나미드

[3736] A) tert-부틸 (2S,3S)-3-((시클로프로필술포닐)아미노)-2-((2-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3737] tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((시클로프로필술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (500 mg), 페닐보론산 (153 mg), XPhos Pd G3 (8.87 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (3.14 mL) 및 THF (2 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (490 mg) 을 수득하였다.

[3738] MS: [M+H-Boc]⁺ 375.1.

[3739] B) 1-플루오로-N-[(2S,3S)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]시클로프로판-1-술포나미드

[3740] tert-부틸 (2S,3S)-3-((시클로프로필술포닐)아미노)-2-((2-플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (490 mg) 및 THF (4 mL) 의 혼합물에, 2.6 M n-부틸리튬/헥산 용액 (1.39 mL) 을 -78 °C 에서 적하하였다. -78 °C 에서 30 min 동안 교반한 후, 반응 혼합물에, N-플루오로-N-(페닐술포닐)벤젠술포나미드 (488 mg) 및 THF (4 mL) 의 혼합물을 적하하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 1 hr 동안 0 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 포화 염화 암모늄 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 잔류물 (280 mg) 과 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (2.84 mL) 의 혼합물을 건조 분위기 (CaCl₂) 하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공하에서

농축시켰다. 잔류물 (244 mg), DIPEA (737 mg) 및 THF (5 mL) 의 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 현탁액에, 1-클로로-2-메틸-1-옥소프로판-2-일 아세테이트 (113 mg) 를 0 °C 에서 적하하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물에 4 M 수산화 리튬 수용액 (1.14 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 염수로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (C18, 이동상: 물/아세토니트릴 (0.1 % TFA 를 함유)) 로 정제하였다. 원하는 분획을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켜 표제 화합물 (20 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97-1.27 (6H, m), 1.35-1.64 (4H, m), 2.03-2.29 (2H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.66-3.96 (2H, m), 3.98-4.09 (1H, m), 4.58-4.76 (1H, m), 4.90-5.06 (1H, m), 7.03-7.18 (1H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 8.35 (1H, brs).

[3741]

실시예 480

[3742]

1-플루오로-N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)시클로프로판-1-술폰아미드

[3743]

A) tert-부틸 (2S,3S)-3-((시클로프로필술폰)아미노)-2-((2,3',5'-트리플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[3744]

tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((시클로프로필술폰)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (500 mg), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (248 mg), XPhos Pd G3 (44.3 mg), 1 M 인산 3칼륨 수용액 (3.14 mL) 및 THF (2 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (488 mg) 을 수득하였다.

[3745]

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 509.2.

[3746]

B) 1-플루오로-N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일)시클로프로판-1-술폰아미드

[3747]

tert-부틸 (2S,3S)-3-((시클로프로필술폰)아미노)-2-((2,3',5'-트리플루오로[비페닐]-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (453 mg) 및 THF (6 mL) 의 혼합물에, 2.6 M n-부틸리튬/헥산 용액 (1.19 mL) 을 -78 °C 에서 적하하였다. -78 °C 에서 30 min 동안 교반한 후, 반응 혼합물에, N-플루오로-N-(페닐술폰)벤젠술폰아미드 (699 mg) 및 THF (12 mL) 의 혼합물을 적하하였다. 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고, 질소 분위기 하에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 염화 암모늄 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 잔류물과 4 M 염화 수소/CPME 용액 (5 mL) 의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 고체를 수득하였다. 잔류물, DIPEA (143 mg) 및 THF (5 mL) 의 혼합물에, 1-클로로-2-메틸-1-옥소프로판-2-일 아세테이트 (43.8 mg) 를 실온에서 적하하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 물 (2 mL) 및 4 M 수산화 리튬 수용액 (0.443 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 염수로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (C18, 이동상: 물 (10 mM NH_4HCO_3 를 함유)/아세토니트릴) 로 정제하였다. 원하는 분획을 진공하에서 농축시켜 표제 화합물 (8.1 mg) 을 수득하였다.

[3748]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.54 (10H, m), 1.85-2.12 (1H, m), 2.29-2.48 (1H, m), 2.84-3.03 (1H, m), 3.08-3.30 (1H, m), 3.59-3.94 (3H, m), 4.14 (1H, dt, J = 11.7, 7.2 Hz), 4.79 (1H, brs), 6.82 (1H, tt, J = 9.0, 2.4 Hz), 6.99-7.10 (2H, m), 7.11-7.22 (2H, m), 7.22-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 6.2 Hz).

[3749]

[3750] 실시예 482

[3751] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3752] A) N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드

[3753] tert-부틸 (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (5.69 g) 및 MeOH (10 mL) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (35.5 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 생성된 고체를 디이소프로필 에테르로 분쇄하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 디이소프로필 에테르로 세정하고, 건조시켜 표제 화합물 (4.87 g) 을 수득하였다.

[3754] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.3.

[3755] B) N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3756] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (4.87 g), DIPEA (7.55 g) 및 THF (50 mL) 의 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 현탁액에, 1-클로로-2-메틸-1-옥소프로판-2-일 아세테이트 (2.31 g) 를 0 °C 에서 적하하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 물 (30 mL), 2-프로판올 (10 mL) 및 4 M 수산화 리튬 수용액 (14.6 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물에, 4 M 수산화 리튬 수용액 (4.38 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염수로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 잔류물을 에탄올/물로부터 결정화시켜 표제 화합물 (4.75 g) 을 이의 수화물로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.33-1.47 (6H, m), 1.80-2.03 (1H, m), 2.27-2.42 (1H, m), 2.78-2.92 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J = 14.4, 5.5 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 14.4, 7.6 Hz), 3.66 (2H, brs), 3.90 (1H, brs), 3.94-4.06 (1H, m), 4.55 (1H, brs), 4.73 (1H, brs), 7.04-7.11 (1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.35-7.44 (2H, m).

[3757]

[3758] $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 Anal. Calcd: C, 58.53; H, 6.11; N, 5.94. Found: C, 58.42; H, 6.35; N, 6.00.

[3759] 실시예 483

[3760] N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

[3761] N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (8.5 g), DIPEA (13.1 g) 및 THF (81 mL) 의 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 현탁액에, 1-클로로-2-메틸-1-옥소프로판-2-일 아세테이트 (3.99 g) 를 0 °C 에서 적하하고, 동일한 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물에, 물 (53.9 mL) 및 4 M 수산화 리튬 수용액 (25.2 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 포화 염수로 세

정하고, 실리카 겔 패드를 통과시켰다. 용액을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하였다. 수득된 생성물을 에탄올/물로부터 결정화시켜 표제 화합물 (5.27 g) 을 이의 수화물로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.04-1.19 (6H, m), 1.90-2.07 (1H, m), 2.11-2.23 (1H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.69-3.99 (3H, m), 4.50-4.68 (1H, m), 5.00 (1H, s), 7.08-7.18 (1H, m), 7.21-7.51 (6H, m).

[3762]

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 Anal. Calcd: C, 53.11; H, 5.67; N, 5.63. Found: C, 53.19; H, 5.65; N, 5.61.

[3764]

실시예 484

[3765]

N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3766]

A) N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드

[3767]

tert-부틸 (2S,3S)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-((에틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (10 g), (3,5-디플루오로페닐)보론산 (5.09 g), 인산 3칼륨 (13.7 g), THF (50 mL) 및 물 (30 mL) 의 혼합물에, XPhos Pd G3 (0.273 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 진공하에서 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 오일을 수득하였다. 오일과 에틸 아세테이트 (10 mL) 의 교반 혼합물에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (53.7 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 18 hr 후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (8.81 g) 을 수득하였다.

[3768]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.3.

[3769]

B) N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3770]

N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (8.81 g), DIPEA (7.85 g) 및 THF (100 mL) 의 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 현탁액에, 1-클로로-2-메틸-1-옥소프로판-2-일 아세테이트 (4.00 g) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 실온에서 1 hr 동안 교반한 후, 반응 혼합물에, 물 (10 mL) 및 4 M 수산화 리튬 수용액 (25.3 mL) 을 첨가하였다. 48 hr 후, 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트) 로 정제하고, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (8.71 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.83-2.03 (1H, m), 2.23-2.43 (1H, m), 2.83-2.97 (3H, m), 3.12 (1H, dd, J = 14.0, 7.5 Hz), 3.58-3.76 (2H, m), 3.84 (1H, brs), 3.91-4.07 (1H, m), 4.45-4.63 (1H, m), 4.67-4.89 (1H, m), 6.77-6.87 (1H, m), 6.99-7.10 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.37-7.46 (1H, m).

[3771]

[3772]

N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 (550 mg) 를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (400 mg) 을 수득하였다.

[3773]

mp 139 °C

[3774]

실시예 485

[3775]

N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드

- [3776] A) N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드
- [3777] tert-부틸 (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.77 g) 및 에틸 아세테이트 (20 ml) 의 혼합물에, 4 M 염화 수소/에틸 아세테이트 용액 (28.5 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안, 및 이어서 60 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 증발 후, 고체를 디이소프로필 에테르로 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (1.44 g) 을 수득하였다.
- [3778] MS: $[M+H]^+$ 367.0.
- [3779] B) (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드
- [3780] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드 (492 mg), 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (217 mg) 및 THF (6 mL) 의 혼합물에, DIPEA (316 mg) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 염수로 세정하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (548 mg) 을 수득하였다.
- [3781] MS: $[M-H]^-$ 427.2.
- [3782] C) N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드
- [3783] (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드 (524 mg) 및 THF (6 mL) 의 교반 혼합물에, 아제티딘 (209 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 30 min 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/EtOH 로부터 결정화시켜 표제 화합물 (404 mg) 을 수득하였다.
- [3784] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.87-2.00 (1H, m), 2.09-2.32 (3H, m), 2.69 (3H, s), 2.91-2.99 (1H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.24-3.41 (2H, m), 3.84 (2H, q, J = 7.8 Hz), 3.90-4.07 (3H, m), 4.53 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.68 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.01-7.11 (1H, m), 7.14-7.25 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.35-7.46 (2H, m).
- [3785]
- [3786] 실시예 486
- [3787] (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드
- [3788] (2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드 (200 mg) 를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (152 mg) 을 수득하였다.
- 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.99-2.26 (2H, m), 2.80 (6H, s), 2.81-2.96 (3H, m), 2.99-3.12 (1H, m), 3.28 (1H, ddd, J = 10.4, 8.3, 4.4 Hz), 3.61 (1H, dt, J = 10.4, 7.7 Hz), 3.87-3.98 (1H, m), 4.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.50-4.60 (1H, m), 7.01-7.10 (1H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.20-7.31 (3H, m), 7.32-7.44 (2H, m).
- [3789]
- [3790] 실시예 487
- [3791] (2S,3S)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복스아미드
- [3792] (2S,3S)-3-((에틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복스아미드 (137 mg) 를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (115 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.99-2.10 (1H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 2.79 (6H, s), 2.83-3.10 (4H, m), 3.23-3.34 (1H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.89-3.98 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.50-4.59 (1H, m), 6.76-6.85 (1H, m), 7.00-7.09 (2H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m).

[3793]

[3794] 실시예 488

[3795] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드

[3796] N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드 (1.00 g) 및 디이소프로필 에테르 (15 ml) 의 혼합물을 실온에서 6 일 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 표제 화합물 (0.973 g) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36-1.46 (6H, m), 1.80-2.03 (1H, m), 2.28-2.43 (1H, m), 2.76-2.91 (2H, m), 2.96 (1H, dd, $J = 14.5, 4.6$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz), 3.66 (2H, brs), 3.89 (1H, brs), 3.94-4.05 (1H, m), 4.54 (1H, brs), 4.73 (1H, brs), 7.04-7.11 (1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

[3797]

[3798] 실시예의 화합물을 하기 표에 나타낸다. 표에서의 MS 는 질량치를 의미한다. 하기 표에서의 실시예 2 내지 18, 20 내지 23, 25, 26, 28 내지 63, 65 내지 74, 77 내지 80, 82 내지 87, 90 내지 92, 94 내지 99, 102 내지 115, 118 내지 121, 123 내지 177, 179 내지 205, 207, 208, 211, 212, 215 내지 226, 228 내지 253, 257, 260, 263 내지 265, 267, 268, 270 내지 292, 295 내지 298, 301, 302, 325 내지 327, 329 내지 332, 334 내지 337, 353 내지 361, 363, 365, 367 내지 371, 374 내지 376, 378 내지 386, 388, 390 내지 394, 396 내지 398, 400, 401, 403, 405, 406, 408 내지 416, 418 내지 420, 422, 425 내지 427, 429, 430, 432 내지 434, 436, 438, 440, 442 내지 449, 451 내지 455, 458, 461, 464, 465, 468 내지 470, 472, 473, 478 및 481 의 화합물은 상기에서 언급한 실시예에 기재된 방법, 또는 이와 유사한 방법에 따라서 제조하였다.

[3799] 표 1-1

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
1	시스-2-(3-벤질벤질)-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			430.3
2	시스-N-에틸-2-(3-(3-메틸벤질)벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			444.2
3	시스-2-(비페닐-3-일메틸)-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			416.1
4	시스-N-에틸-2-(3-(2-메틸벤질)벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			444.2
5	트랜스-N-에틸-2-(3-(2-메틸벤질)벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			442.2
6	트랜스-2-(비페닐-3-일메틸)-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			416.1
7	시스-2-(3-(시클로헥실옥시)벤질)-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			438.1
8	시스-N-에틸-2-(3-(4-메틸벤질)벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			444.2
9	(2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			416.1
10	시스-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-페녹시벤질)피페리딘-1-카르복사미드			430.1

[3800]

[3801] 표 1-2

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
11	메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			403.1
12	트랜스-N-에틸-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			434.1
13	시스-N-에틸-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			434.1
14	메틸 시스-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			421.1
15	시스-N-에틸-2-((2'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			434.1
16	트랜스-N-에틸-2-((2'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			434.1
17	시스-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(트리이소프로필실릴)옥시)벤질)피페리딘-1-카르복사미드			512.3
18	메틸 시스-2-((2'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			421.1
19	tert-부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			443.1
20	메틸 시스-2-((4'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			421.1

[3802]

[3803] 표 1-3

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
21	메틸 시스-2-((2'-메틸비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			417.1
22	N-(시스-1-아세틸-2-(비페닐-3-일메틸)피페리딘-3-일)메탄술폰아미드			387.1
23	메틸 시스-2-((3'-메틸비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			417.1
24	메틸 시스-2-(3-요오도벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			452.8
25	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(피리딘-3-일)벤질)피페리딘-1-카르복실레이트			404.0
26	메틸 시스-2-((4'-메톡시비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			433.0
27	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(피롤리딘-1-일)벤질)피페리딘-1-카르복실레이트			396.2
28	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(피리딘-2-일)벤질)피페리딘-1-카르복실레이트			404.1
29	메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			417.1
30	시스-N-에틸-2-((4-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복스아미드			434.1

[3804]

[3805] 표 1-4

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
31	메틸 시스-2-((2'-메톡시비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			433.0
32	메틸 시스-2-((3'-메톡시비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			433.0
33	시스-N-에틸-2-((2'-메톡시비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			446.1
34	시스-N-에틸-2-((3'-메톡시비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			446.1
35	시스-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((4-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복사미드			484.0
36	시스-N-에틸-2-((2'-메틸비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			430.1
37	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			404.1
38	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			418.1
39	시스-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복사미드			417.1
40	메틸 시스-2-((4-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			421.1

[3806]

[3807] 표 1-5

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
41	메틸 시스-2-((6-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			421.1
42	메틸 시스-2-((6-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			435.1
43	N-(시스-2-(비페닐-2-일메틸)피페리딘-3-일)메탄술폰아미드		HCl	345.0
44	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-1-카르복실레이트			395.1
45	프로필 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			431.1
46	부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			445.1
47	2-메톡시에틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			447.0
48	2,2-디플루오로에틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			451.1
49	2,2,2-트리플루오로에틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			469.0
50	이소프로필 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			431.1

[3808]

[3809] 표 1-6

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
51	1,1,1-트리플루오로프로판-2-일 시스-2-((비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노) 피페리딘-1-카르복실레이트			483.0
52	메틸 시스-2-((4'-(디플루오로메틸)비페닐-3-일) 메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1- 카르복실레이트			453.0
53	메틸 시스-2-(3-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)벤질)-3- ((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			457.1
54	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(비닐벤질) 피페리딘-1-카르복실레이트			353.0
55	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(프로프-1- 엔-2-일)벤질)피페리딘-1-카르복실레이트			367.1
56	메틸 시스-2-(3-(시클로헥스-1-엔-1-일)벤질)-3- ((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			393.1
57	메틸 시스-2-(3-(시클로헥스-1-엔-1-일)벤질)-3- ((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			407.1
58	메틸 시스-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3- ((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			421.0
59	메틸 시스-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3- ((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			435.1
60	메틸 시스-2-(3-시클로부틸벤질)-3-((메틸술포닐) 아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			381.1

[3810]

[3811] 표 1-7

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
61	메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			389.1
62	시스-N-메틸-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(2-(페녹시벤질)피페리딘-1-카르복사미드			432.1
63	시스-N-메틸-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(4-(페녹시벤질)피페리딘-1-카르복사미드			432.0
64	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			432.1
65	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((5-페닐피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			418.1
66	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((5-페닐피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			432.1
67	메틸 시스-2-(3-(클로로-2-플루오로벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			393.0
68	메틸 시스-2-((6-메틸비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			417.2
69	메틸 시스-2-((5-메틸비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			417.2
70	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐피리딘-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			418.1

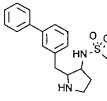
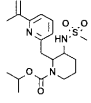
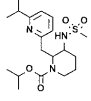
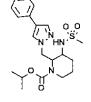
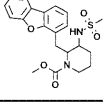
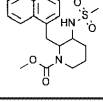
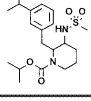
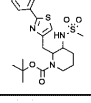
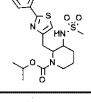
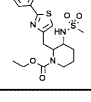
[3812]

[3813] 표 1-8

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
71	이소프로필 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2-페닐피리딘-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			432.1
72	시스-N-에틸-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2-페닐피리딘-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복사미드			417.2
73	이소프로필 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-(2-페녹시벤질)피페리딘-1-카르복실레이트			445.2
74	이소프로필 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			417.1
75	에틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			403.1
76	이소프로필 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (광학 이성질체)			432.1
77	메틸 시스-2-(3-시클로프로필벤질)-3-((메틸술폰닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			367.1
78	이소프로필 시스-2-(디벤조[b,d]푸란-4-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			443.2
79	프로필 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			417.2
80	트랜스-2-(비페닐-3-일메틸)-N-에틸-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			402.0

[3814]

[3815] 표 1-9

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
81	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			331.0
82	이소프로필 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			396.2
83	이소프로필 시스-2-((6-이소프로필피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			398.1
84	이소프로필 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			421.1
85	메틸 시스-2-(디벤조[b,d]푸란-4-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			417.0
86	메틸 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-(1-나프틸메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			377.0
87	이소프로필 시스-2-(3-이소프로필벤질)-3-((메틸술폰닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			395.1
88	tert-부틸 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			452.0
89	이소프로필 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			438.1
90	메틸 시스-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			424.0

[3816]

[3817] 표 1-10

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
91	메틸 시스-2-((4-메틸비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			417.0
92	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-프로피오닐피페리딘-3-일)메탄술포나미드			401.1
93	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일)메탄술포나미드			413.2
94	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(2,2-디플루오로프로파노일)피페리딘-3-일)메탄술포나미드			437.1
95	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-이소부틸피페리딘-3-일)메탄술포나미드			415.1
96	이소프로필 시스-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			450.1
97	이소프로필 시스-2-((6-(2-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			450.1
98	이소프로필 시스-2-((6-(2,3-디플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			468.1
99	이소프로필 시스-2-((6-(3,5-디플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			468.2
100	이소프로필 시스-2-((6-(2,5-디플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			468.2

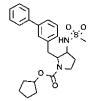
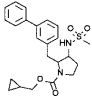
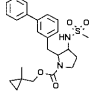
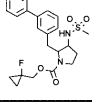
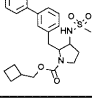
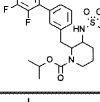
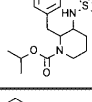
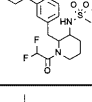
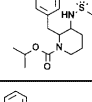
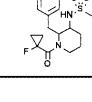
[3818]

[3819] 표 1-11

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
101	에틸 (2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (광학 이성질체)			403.1
102	부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			431.0
103	2-메톡시에틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			433.0
104	2,2-디플루오로에틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			437.0
105	2,2,2-트리플루오로에틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			455.0
106	sec-부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			429.1
107	이소부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			431.0
108	시클로프로필 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			415.0
109	시클로부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			429.0
110	3,3-디플루오로시클로부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			465.0

[3820]

[3821] 표 1-12

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
111	시클로헥릴 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			441.0
112	시클로프로필메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			429.0
113	(1-메틸시클로프로필)메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			441.0
114	(1-플루오로시클로프로필)메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			445.2
115	시클로부틸메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			441.0
116	이소프로필 시스-2-((2',3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			467.2
117	이소프로필 시스-2-(3-요오도벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			478.9
118	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(디플루오로아세틸)피페리딘-3-일)메탄술폰아미드			423.1
119	이소프로필 시스-2-(3-(디메틸아미노)벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			398.1
120	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-((1-플루오로시클로프로필)카르보닐)피페리딘-3-일)메탄술폰아미드			431.1

[3822]

[3823] 표 1-13

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
121	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(2-나프틸메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			403.1
122	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			421.1
123	sec-부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			443.1
124	3-메틸부탄-2-일 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			457.1
125	이소부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			445.0
126	시클로프로필 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			429.1
127	시클로부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			443.0
128	3,3-디플루오로시클로부틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			477.0
129	시클로펜틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			455.0
130	시클로헥실 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			469.0

[3824]

[3825] 표 1-14

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
131	1-메틸시클로프로필 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			441.0
132	옥세탄-3-일 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			445.0
133	테트라하드로푸란-3-일 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			459.0
134	테트라하드로-2H-피란-4-일 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			471.0
135	테트라하드로-2H-피란-3-일 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			473.0
136	시클로프로필메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			443.0
137	(1-메틸시클로프로필)메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			457.0
138	(1-플루오로시클로프로필)메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			459.0
139	(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			477.0
140	시클로부틸메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			455.0

[3826]

[3827] 표 1-15

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
141	시클로헥실메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			469.0
142	옥세탄-2-일메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			458.9
143	옥세탄-3-일메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			459.0
144	테트라하드로푸란-2-일메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			473.0
145	페닐 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			465.0
146	벤질 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			477.0
147	메틸 시스-2-((4-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			435.1
148	메틸 시스-2-(3-브로모-4-플루오로벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			436.9
149	메틸 시스-2-((5-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			421.1
150	N-(시스-2-((6-플루오로비페닐-3-일)메틸)피페리딘-3-일)메탄술폰아미드 하이드로클로라이드		HCl	363.0

[3828]

[3829] 표 1-16

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
151	시스-N-에틸-2-((3'-메틸비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			430.1
152	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			404.1
153	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			418.1
154	시스-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((4-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복사미드			417.1
155	메틸 시스-2-((4'-메틸비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			417.1
156	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2'-트리플루오로메틸)비페닐-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			471.0
157	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((3'-트리플루오로메틸)비페닐-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			470.9
158	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(피리딘-4-일)벤질)피페리딘-1-카르복실레이트			404.0
159	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(3-티에닐)벤질)피페리딘-1-카르복실레이트			407.0
160	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(2-티에닐)벤질)피페리딘-1-카르복실레이트			409.1

[3830]

[3831] 표 1-17

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
161	메틸 시스-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			407.0
162	메틸 시스-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			407.1
163	메틸 시스-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			407.1
164	메틸 시스-2-(3-메틸벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			340.9
165	메틸 시스-2-((3',4'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			437.1
166	메틸 시스-2-((2',4'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			439.0
167	메틸 시스-2-((2',3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			439.1
168	메틸 시스-2-((2',6'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			439.0
169	메틸 시스-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			439.1
170	메틸 시스-2-((2',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			439.1

[3832]

[3833] 표 1-18

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
171	메틸 시스-2-((3'-(디플루오로메틸)비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			453.0
172	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			446.2
173	이소프로필 시스-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)-3-((프로필술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			460.0
174	이소프로필 시스-3-((부틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			474.0
175	이소프로필 시스-3-((이소부틸술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			474.0
176	이소프로필 시스-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)-3-((비닐술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			444.2
177	이소프로필 시스-3-((알릴술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			458.0
178	이소프로필 시스-3-((시클로프로필술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			458.1
179	이소프로필 시스-3-((옥세탄-3-일술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			474.1
180	이소프로필 시스-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)-3-(((2,2,2-트리플루오로에틸)술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			500.1

[3834]

[3835] 표 1-19

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
181	이소프로필 시스-3-(((클로로메틸)술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			466.1
182	이소프로필 시스-3-(((2-히드록시메틸)술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 트리플루오로아세트산 염		CF3COOH	461.9
183	이소프로필 시스-3-(((2-메톡시메틸)술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			476.1
184	이소프로필 시스-3-(((시아노메틸)술포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			457.0
185	이소프로필 시스-3-((디메틸술포모일)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			461.2
186	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			410.0
187	이소프로필 시스-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)-3-((프로필술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			424.1
188	이소프로필 시스-3-((부틸술포닐)아미노)-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			438.0
189	이소프로필 시스-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)-3-((비닐술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			408.0
190	이소프로필 시스-3-((알릴술포닐)아미노)-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			422.0

[3836]

[3837] 표 1-20

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
191	이소프로필 시스-3-((시클로프로필술포닐)아미노)-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			422.0
192	이소프로필 시스-3-((옥세탄-3-일술포닐)아미노)-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			438.0
193	이소프로필 시스-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)-3-((2,2,2-트리플루오로에틸)술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			464.0
194	이소프로필 시스-3-((클로로메틸)술포닐)아미노)-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			430.0
195	이소프로필 시스-3-((2-메톡시에틸)술포닐)아미노)-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			440.0
196	이소프로필 시스-3-((시아노메틸)술포닐)아미노)-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			421.0
197	이소프로필 시스-3-((디메틸술포모일)아미노)-2-((6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			425.1
198	이소프로필 3-((메틸술포닐)아미노)-2-((1-페닐피롤리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			424.1
199	메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((시클로프로필술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			429.1
200	메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((디메틸술포모일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			432.1

[3838]

[3839] 표 1-21

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
201	에틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			408.1
202	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			422.1
203	이소프로필 시스-2-(3-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)벤질)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			485.2
204	시스-2-(비페닐-3-일메틸)-N,N-디메틸-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			416.1
205	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-프로피오닐피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			387.1
206	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			399.1
207	N-(시스-1-아세틸-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			373.1
208	시스-2-(비페닐-3-일메틸)-N-메틸-N-메틸-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복사미드			430.1
209	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-이소부틸릴피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			401.1
210	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (광학 이성질체)			438.1

[3840]

[3841] 표 1-22

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
211	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((4-페닐-1,3-티아졸-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			424.0
212	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((4-페닐-1,3-티아졸-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			438.1
213	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((피리딘-3-일메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			356.0
214	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((1-페닐피페리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			438.1
215	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(3-(피리미딘-2-일)벤질)피페리딘-1-카르복실레이트			433.2
216	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((1-페닐-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			421.2
217	메틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((1-페닐피페리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			410.3
218	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((1-(피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트			440.2
219	이소프로필 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트			424.0
220	N-(시스-2-((2-(2,3-디플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			444.1

[3842]

[3843] 표 1-23

EXAMPLE	IUPACNAME	Structure	ADDITIVE	MS
221	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			413.2
222	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로프로필아세틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			413.2
223	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			401.1
224	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(3-메틸부타노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			415.1
225	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로펜틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			427.1
226	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(2-메틸부타노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			415.1
227	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(2,2-디메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			415.2
228	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-((2S)-2-메틸부타노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			415.1
229	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드			427.3
230	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일)-1-메톡시메탄술폰아미드			429.1

[3844]

[3845] 표 1-24

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
231	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)-1-클로로메탄술폰아미드			435.1
232	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드			419.1
233	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드			437.1
234	N-(시스-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			437.1
235	N-(시스-2-((2',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			437.1
236	N-(시스-1-이소부틸알-2-((2'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			469.0
237	N-(시스-2-((2'-클로로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			435.1
238	N-(시스-2-((2',3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			437.1
239	N-(시스-2-((2',6'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			437.1
240	N-(시스-2-((2'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			419.1

[3846]

[3847] 표 1-25

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
241	N-(시스-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			419.1
242	N-(시스-1-이소부틸-2-((2',3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			455.1
243	N-(시스-1-이소부틸-2-((2',3',5',6'-테트라플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			473.1
244	N-(시스-1-이소부틸-2-(3-(피롤리딘-1-일)벤질)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			394.2
245	N-(시스-2-(3-(2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)벤질)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			442.0
246	N-(시스-1-이소부틸-2-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			408.1
247	N-(시스-1-(시클로프로필카르보닐)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			400.1
248	에틸 시스-3-((메틸술폰포닐)아미노)-2-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트			404.0
249	메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			417.0
250	메틸 시스-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((이소프로필술폰포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			431.0

[3848]

[3849] 표 1-26

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
251	시스-2-(비페닐-3-일메틸)-N-에틸-3-((메틸술포닐)아미노)아제티딘-1-카르복사미드			388.0
252	N-(시스-1-(2,2-디메틸프로파노일)-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			422.2
253	1-플루오로-N-(시스-1-이소부틸릴-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			426.2
254	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(3-플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			438.1
255	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(2-플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			438.2
256	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(2,3-디플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			456.1
257	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(4-플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			438.1
258	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			456.1
259	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술포나미드			446.2
260	N-(시스-1-이소부틸릴-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술포나미드			434.2

[3850]

[3851] 표 1-27

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
261	N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			413.3
262	N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			431.2
263	N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-1-((3,3-디플루오로시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			447.1
264	N-((2S,3S)-1-((3,3-디플루오로시클로부틸)카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			465.0
265	N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-1-((1-플루오로시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			431.2
266	N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-플루오로시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			447.1
267	N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드			431.2
268	N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드			449.1
269	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드			438.0
270	N-(시스-1-이소부틸-2-((3'-메틸비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			415.2

[3852]

[3853] 표 1-28

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
271	N-(시스-2-((3'-클로로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			435.2
272	N-(시스-1-이소부틸-2-((3'-메톡시비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			431.0
273	N-(시스-2-((3'-(디플루오로메틸)비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			451.2
274	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-((1-메틸시클로프로필)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			413.3
275	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-((2,2-디메틸시클로프로필)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			427.0
276	N-(시스-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐)-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			425.0
277	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(2,2-디플루오로프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			423.0
278	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(2-플루오로-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			417.2
279	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			454.9
280	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-((1-플루오로시클로프로필)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			417.0

[3854]

[3855] 표 1-29

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
281	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-((트랜스-2-플루오로시클로프로필)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			417.0
282	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-((시스-2-플루오로시클로프로필)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			417.0
283	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-((2,2-디플루오로시클로프로필)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			435.0
284	N-(시스-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(옥세탄-3-일카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			415.0
285	N-(시스-1-(시클로프로필카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			406.0
286	에틸 시스-3-((메틸술포닐)아미노)-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트			410.1
287	이소프로필 시스-2-(비페닐-3-일(디플루오로)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			465.1
288	N-(시스-2-(비페닐-3-일(디플루오로)메틸)-1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일)메탄술폰아미드			449.2
289	N-(시스-1-아세틸-2-(비페닐-3-일(디플루오로)메틸)피페리딘-3-일)메탄술폰아미드			423.0
290	에틸 시스-2-(비페닐-3-일(디플루오로)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트			451.0

[3856]

[3857] 표 1-30

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
291	에틸 시스-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			421.0
292	에틸 시스-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			439.2
293	N-(시스-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			419.2
294	N-(시스-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			437.2
295	에틸 시스-2-((5-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			421.0
296	에틸 시스-2-((3',5-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			438.9
297	N-(시스-2-((5-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			419.2
298	N-(시스-2-((3',5-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			437.2
299	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((5-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			431.2
300	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3',5-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술포나미드			449.2

[3858]

[3859] 표 1-31

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
301	에틸 시스-2-((6-플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			421.0
302	에틸 시스-2-((3',6-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트			439.0
303	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((6-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			431.2
304	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3',6-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			449.2
305	N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-메틸시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			445.3
306	N-((2S,3S)-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			443.3
307	N-((2S,3S)-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			460.9
308	N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			447.0
309	N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			498.9
310	N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			448.9

[3860]

[3861] 표 1-32

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
311	N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3'-메틸비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			427.0
312	N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-메톡시메탄술폰아미드			461.0
313	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			432.2
314	N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-메톡시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			461.1
315	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			470.1
316	N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)-1-((1-메톡시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			484.1
317	N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			486.1
318	N-(시스-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			482.1
319	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			420.2
320	N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-(3-플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			438.2

[3862]

[3863] 표 1-33

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
321	N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드 (광학 이성질체)			446.1
322	N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)-1-((1-메틸시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			468.0
323	N-(시스-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			469.9
324	N-((2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일)-1-메톡시메탄술폰아미드			443.1
325	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((5-메틸-2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			434.1
326	N-(시스-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)-2-((5-메틸-2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			450.1
327	N-(시스-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((5-메틸-2-페닐-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			435.2
328	N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(옥세탄-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			433.1
329	N-(시스-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			420.2
330	N-(시스-1-(2,2-디메틸프로파노일)-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			434.2

[3864]

[3865] 표 1-34

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
331	N-(시스-1-(시클로펜틸카르보닐)-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			446.2
332	N-(시스-1-(시클로프로필카르보닐)-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			418.2
333	N-(시스-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			433.2
334	N-(시스-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			432.2
335	N-(시스-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-1-((1-메틸시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			446.2
336	N-(시스-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐)-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			444.2
337	N-(시스-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-1-((1-메틸시클로프로필)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			432.2
338	N-(시스-2-((6-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			448.2
339	N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			469.9
340	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			454.9

[3866]

[3867] 표 1-35

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
341	N-((2S,3S)-1-((3-플루오로아제티딘-1-일)카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			450.2
342	N-((2S,3S)-1-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			468.1
343	N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((2-메틸아제티딘-1-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			446.2
344	N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			465.1
345	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			450.2
346	N-((2S,3S)-1-((1-시아노시클로부틸)카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			456.3
347	N-((2S,3S)-1-(5-아자스피로[2.3]헥스-5-일카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			458.3
348	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-디아졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			471.2
349	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2,2-디메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			451.1
350	N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			449.1

[3868]

[3869] 표 1-36

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
351	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-메틸시클로프로필)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			449.1
352	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			450.1

[3870]

[3871] 표 1-37

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
353	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(2-비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			414.2
354	(2S,3S)-2-((3'-(플루오로비페닐-3-일)메틸)-N,N-디메틸-3-((메틸술폰오)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			420.2
355	N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2,3',5-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			467.2
356	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3',5-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			468.2
357	N-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2,3',5-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			481.2
358	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3',5-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			482.2
359	N'-((2S,3S)-1-(시클로부틸카르보닐)-2-((2,3',5-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-N,N-디메틸황산 디아미드			496.2
360	N'-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3',5-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-N,N-디메틸황산 디아미드			497.1
361	(2S,3S)-N-메틸-2-((3'-(플루오로비페닐-3-일)메틸)-N-메틸-3-((메틸술폰오)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			434.2
362	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			464.2

[3872]

[3873] 표 1-38

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
363	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			446.2
364	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-(비페닐-3-일메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			428.3
365	(2S,3S)-3-((에틸술폰포닐)아미노)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드			434.2
366	(2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-N,N-디메틸-3-((에틸술폰포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			438.2
367	(2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰포닐)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드			452.1
368	(2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-N-이소프로필-3-((에틸술폰포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			448.2
369	(2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-N-에틸-3-((에틸술폰포닐)아미노)-N-메틸피롤리딘-1-카르복사미드			466.2
370	(2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-N,N-디메틸-3-((에틸술폰포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			438.2
371	(2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-N-에틸-3-((에틸술폰포닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			452.2
372	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			464.2

[3874]

[3875] 표 1-39

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
373	(2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-(((메틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드			452.2
374	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드			476.1
375	(2S,3S)-3-((시클로프로판술폰닐)아미노)-2-(((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드			464.2
376	N'-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-N,N-디메틸황산 디아미드			479.2
377	(2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-(((디메틸술폰파오일)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드			467.2
378	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			468.2
379	(2S,3S)-N,N-디메틸-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복사미드			456.2
380	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((3'-클로로-2-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			466.1
381	(2S,3S)-2-((3'-클로로-2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-N,N-디메틸-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			454.1
382	(2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-N-메톡시-N-메틸-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			454.2

[3876]

[3877] 표 1-40

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
383	(2S,3S)-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-N,N-디메틸-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사아미드			420.2
384	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			432.1
385	(2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사아미드			416.2
386	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			465.2
387	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			453.2
388	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			479.2
389	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			465.1
390	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드			491.2
391	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드			477.2
392	N'-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)-N,N-디메틸황산 디아미드			494.2

[3878]

[3879] 표 1-41

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
393	N'-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-N,N-디메틸황산 디아미드			482.2
394	N-((2S,3S)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			481.1
395	N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			469.1
396	N-((2S,3S)-2-((3'-클로로-2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-((1-히드록시시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			481.1
397	N-((2S,3S)-2-((3'-클로로-2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			469.2
398	(2S,3S)-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드			434.2
399	(2S,3S)-3-((메틸술폰닐)아미노)-N,N-디메틸-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복사미드			470.2
400	(2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-N,N-디메틸-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			402.2
401	(2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복사미드			468.1
402	N-((2S,3S)-1-이소부틸-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			455.2

[3880]

[3881] 표 1-42

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
403	(2S,3S)-N-메톡시-N-메틸-3-((메틸술폰닐)아미노)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복사미드			472.2
404	N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			465.1
405	N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(옥세탄-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			463.1
406	(2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-N-메톡시-N-메틸-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			436.2
407	(2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-3-((메틸술폰닐)아미노)-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복사미드			432.2
408	(2S,3S)-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-N-메톡시-N-메틸-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			436.2
409	(2S,3S)-2-(비페닐-3-일메틸)-N-메톡시-N-메틸-3-((메틸술폰닐)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드			418.2
410	N-((2S,3S)-2-((2-플루오로-3'-메틸비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			449.2
411	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로-5'-메틸비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			467.2
412	N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-메톡시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			449.2

[3882]

[3883] 표 1-43

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
413	N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,2',3'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			471.2
414	N-((2S,3S)-2-((2,2'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			453.2
415	1-플루오로-N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			451.0
416	1,1-디플루오로-N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)메탄술폰아미드			468.9
417	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드			469.1
418	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드			487.0
419	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-메톡시메탄술폰아미드			483.2
420	N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-메톡시메탄술폰아미드			499.1
421	N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1-플루오로메탄술폰아미드			469.1
422	N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드			487.0

[3884]

[3885] 표 1-44

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
423	1-플루오로-N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			487.1
424	1,1-디플루오로-N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			505.1
425	N-((2S,3S)-2-((2',3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			467.2
426	N-((2S,3S)-2-((3'-클로로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			465.2
427	N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,2',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			471.2
428	N-((2S,3S)-2-((3'-클로로-2,5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			484.9
429	N-((2S,3S)-2-((3'-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			447.0
430	N-((2S,3S)-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			449.2
431	N-((2S,3S)-2-((3'-클로로-2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			483.1
432	N-((2S,3S)-2-((2-플루오로-3'-메틸비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			463.2

[3886]

[3887] 표 1-45

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
433	N-((2S,3S)-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			435.2
434	N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,2',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			485.2
435	N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,2',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			483.1
436	N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,2',3'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			485.2
437	N-((2S,3S)-2-((3'-클로로-2,5'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			499.0
438	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로-5'-메틸비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			481.2
439	N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드			495.1
440	N-((2S,3S)-2-((2-플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)시클로프로판술폰아미드			461.2

[3888]

[3889] 표 1-46

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
441	N-[(2S,3S)-1-(옥세탄-2-카르보닐)-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드			469.1
442	N-[(2S,3S)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(옥세탄-2-카르보닐)피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드			433.2
443	N-[(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(3-벤질페닐)메틸]피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드			442.3
444	N-[시스-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[[디벤조[b,d]푸란-2-일)메틸]피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드			428.3
445	N-[시스-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(3-페녹시페닐)메틸]피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드			444.2
446	N-[시스-1-(시클로부탄카르보닐)-2-[(3-페녹시페닐)메틸]피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드			443.2
447	N-[시스-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[[3-(프로판-2-일)-1-벤조푸란-5-일)메틸]피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드			420.2
448	N-[시스-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(4-페녹시페닐)메틸]피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드			430.2
449	1,1,1-트리플루오로-N-[(2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드			523.0
450	N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드			497.2

[3890]

[3891] 표 1-47

451	(2S,3S)-N-에틸-2-[(3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-3-[(메탄술폰닐)아미노]피롤리딘-1-카르복사아미드		420.1
452	N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]-1-플루오로에탄-1-술폰아미드		485.2
453	N'-[(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(3-브로모-2-플루오로페닐)메틸]피롤리딘-3-일]-N,N-디메틸황산 디아미드		463.1
454	N-[(2S,3S)-2-[(3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드		489.2
455	N-[(2S,3S)-2-[(3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(푸란-2-카르보닐)피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드		475.2
456	N-[(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드		446.0
457	N-[(2S,3S)-1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로파노일)-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드		484.9
458	N-[(2S,3S)-2-[(3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드		447.2
459	N-[(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]-1-플루오로에탄술폰아미드		450.2
460	N-[(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[[[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]-1-플루오로에탄술폰아미드		432.2

[3892]

[3893] 표 1-48

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
461	N-[(2S,3S)-2-[(3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드			461.2
462	N-[(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]시클로프로판술폰아미드			458.2
463	N-[(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[[[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]시클로프로판술폰아미드			440.2
464	N-[(2S,3S)-1-[1-(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르보닐]-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드			483.1
465	N-[(2S,3S)-1-(1H-이미다졸-2-일)-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드			465.2
466	N-[(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]-1-플루오로에탄술폰아미드			450.2
467	N-[(2S,3S)-1-(아제티딘-1-카르보닐)-2-[(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]-1-플루오로에탄술폰아미드			468.2
468	N-[(2S,3S)-2-[(3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]-1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드			475.3
469	N-[(2S,3S)-1-[1-(히드록시메틸)시클로부탄-1-카르보닐]-2-[(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드			497.2
470	N-[(2S,3S)-1-(6-클로로피리다진-3-일)-2-[(3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸]피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드			493.1

[3894]

[3895] 표 1-49

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
471	N-[(2S,3S)-2-[[[1,1'-비페닐]-3-일]메틸]-1-(시클로부탄카르보닐)피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드			427.3
472	N-[(2S,3S)-2-[[[3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일]메틸]-1-(6-메틸피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드			473.2
473	N-[(2S,3S)-2-[[[3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일]메틸]-1-(피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드			459.1
474	(2S,3S)-3-[(에탄술폰닐)아미노]-2-[[[3'-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일]메틸]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복사미드			450.2
475	(2S,3S)-3-[(디메틸술파모일)아미노]-2-[[[2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일]메틸]-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드			449.2
476	(2S,3S)-3-[(디메틸술파모일)아미노]-N,N-디메틸-2-[[[2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일]메틸]피롤리딘-1-카르복사미드			485.2
477	(2S,3S)-2-[[[3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일]메틸]-3-[(에탄술폰닐)아미노]-N-메톡시-N-메틸피롤리딘-1-카르복사미드			468.1
478	N-[(2S,3S)-2-[[[3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일]메틸]-1-(1,2-옥사졸리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드			480.2
479	1-플루오로-N-[(2S,3S)-2-[[[2-플루오로[1,1'-비페닐]-3-일]메틸]-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]시클로프로판-1-술폰아미드			479.2
480	1-플루오로-N-[(2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-[[[2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-3-일]메틸]피롤리딘-3-일]시클로프로판-1-술폰아미드			515.1

[3896]

[3897] 표 1-50

실시예	IUPAC 명	구조	첨가제	MS
481	N-((2S,3S)-2-((3',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)-1-(트리메틸히드라진카르보닐)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			481.2
482	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			467.1
483	N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			469.1
484	N-((2S,3S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			485.2
485	N-((2S,3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			450.1
486	(2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-3-((에틸술폰아미드)아미노)-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드			452.1
487	(2S,3S)-3-((에틸술폰아미드)아미노)-N,N-디메틸-2-((2,3',5'-트리플루오로비페닐-3-일)메틸)피롤리딘-1-카르복사미드			470.2
488	N-((2S,3S)-2-((2,3'-디플루오로비페닐-3-일)메틸)-1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)에탄술폰아미드			467.2

[3898]

[3899] 실험예 1: 인간 오렉신 2 형 수용체 (hOX2R) 를 안정적으로 발현하는 세포의 획득

[3900] 인간 오렉신 2 형 수용체를 안정적으로 발현하는 세포 클론을 획득하기 위해서, 인간 오렉신 2 형 수용체 cDNA 를 pcDNA3.1(+) 플라스미드 벡터 (Invitrogen) 에 삽입하고, 인간 오렉신 2 형 수용체의 발현을 위한 플라스미드 DNA (pcDNA3.1(+)/hOX2R) 를 클로닝하였다. 플라스미드 DNA 를 전기 천공법에 의해 CHO-dhfr 세포에 도입하고, 선별 마커로서 G418 약물 내성을 사용하여 한계 희석법에 의해 인간 오렉신 2 형 수용체 발현 클론 세포를 획득하였다.

[3901] 실험예 2: 오렉신 2 형 수용체 작동 활성의 측정

[3902] 인간 OX2 수용체를 강제 발현하는 CHO 세포를 384 웰 검정색 투명 바닥 플레이트 (BD Falcon) 의 각 웰에 7,500 세포/웰로 시딩하고, 37 °C 의 5 % CO₂ 인큐베이터에서 하루 동안 배양하였다. 세포 플레이트에서 배지를 제거한 후, 칼슘 지시약 (HBSS (Thermo Fisher Scientific), 20 mM HEPES (Thermo Fisher Scientific), 0.1 % BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 또는 Sigma-Aldrich), 2.5 µg/mL Fluo-4 AM (DOJINDO Chemical), 0.08 % Pluronic F127 (DOJINDO Chemical), 1.25 mM probenecid (DOJINDO Chemical)) 을 함유하는 분석 완충액 A 를 30 µL/웰로 첨가하였다. 플레이트를 37 °C 의 5 % CO₂ 인큐베이터에서 30 min 동안 정치시키고, 추가로 실온에서 30 min 동안 정치시켰다. 분석 완충액 B (HBSS, 20 mM HEPES, 0.1 % BSA) 로 희석하여 제조한 시험 화합물을 10 µL/웰로 첨가하고, FDSS µCELL (Hamamatsu Photonics K.K.) 에 의해 형광 값을 1 min 동안 1 sec 마다 측정하고, 그 후 1 min 40 sec 동안 2 sec 마다 측정하였다. 시험 화합물 대신에 DMSO 를 첨가했을 때의 형광 값의 변동이 0 % 이고, 오렉신 A (인간) (PEPTIDE INSTITUTE, INC.) 를 10 nM 의 최종 농도로 첨가했을 때의 형광 값의 변동이 100 % 라고 가정하여, 시험 화합물의 활성 (%) 을 계산하였다. 3 µM 의 농도에서의 각 화합물의 활성을 표 2 에 나타냈다. 결과로부터 명백한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 인간 오렉신 2 형 수용체에 대해 작동 활성을 갖는 것으로 나타났다.

[3903] 표 2-1

실시에 번호	OX2R 작동 활성 (3 μ M, %)
1	81
2	90
3	101
7	62
10	91
11	80
14	82
17	29
22	60
27	66
29	98
35	41
38	75
41	67
50	97
53	72
55	84
60	26
61	74
62	93
63	24
64	96
74	104
76	106
78	35
89	96
93	101
95	97
100	107
101	96
108	69
116	106
122	82
126	90
145	24
159	65
173	68
178	99
181	100
185	99

[3904]

[3905] 표 2-2

실시에 번호	OX2R 작동 활성 (3 μ M, %)
191	79
204	95
206	94
209	106
210	102
214	70
227	99
254	101
255	101
256	97
258	95
259	95
261	97
262	101
266	107
269	111
293	102
294	104
299	100
300	99
303	95
304	94
305	105
306	100
307	102
308	107
309	101
310	102
311	103
312	103
313	100
314	107
315	105
316	104
317	103
318	102
319	101
320	103
321	104
322	104

[3906]

[3907] 표 2-3

실시에 번호	OX2R 작동 활성 (3 μ M, %)
323	109
324	103
328	104
333	101
338	103
339	102
340	103
341	98
342	109
343	107
344	99
345	93
346	107
347	87
348	109
349	99
350	99
351	106
352	102

[3908]

[3909] 표 2-4

실시에 번호	OX2R 작동 활성 (3 μ M, %)
364	104
366	100
373	96
387	106
389	102
395	104
399	107
402	107
404	100
417	110
421	106
423	109
424	101
428	102
431	101
435	107
437	99
439	98

[3910]

[3911] 표 2-5

실시에 번호	OX2R 작동 활성 (3 μ M, %)
362	103
372	98
377	103
407	107
441	99
450	107
456	104
457	103
459	93
460	92
462	112
463	105
466	108
467	101
471	116
474	109
475	104
476	103
477	106
479	103
480	113
482	110
483	103
484	112
485	104
486	102
487	104
488	101

[3912]

[3913] 실험예 3: 인간에서의 마이크로솜 안정성의 평가

[3914]

인간 간 마이크로솜은 Xenotech, LLC (Lenexa, KS)로부터 구입하였다. 배양 혼합물은 50 mmol/L KH_2PO_4 - K_2HPO_4 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중의 마이크로솜 및 1 μ mol/L 시험 화합물로 이루어졌다. 마이크로솜 단백질의 농도는 0.2 mg/mL 였다. 효소 반응을 개시하기 위해서, NADPH-생성 시스템 (5 mmol/L MgCl_2 , 5 mmol/L 글루코오스-6-포스페이트, 0.5 mmol/L 베타-NADP+ 및 1.5 unit/mL 글루코오스-6-포스페이트 탈수소효소) 을 반응 혼합물의 절반 부피로 배양 혼합물에 첨가하였다. 반응 개시 15 분 후 및 30 분 후에, 반응 혼합물을 아세트니트릴과 혼합하고, 2500 rpm 으로 10 min 동안 원심 분리하여 반응을 종료하였다. 상청액에 대해 LC/MS/MS 분석을 수행하였다. 대사 속도는 농도-시간 플롯의 기울기로서 계산하였다. 생체의 고유 대사 제거율은 초기 대사 속도를 배양 혼합물에서의 시험 화합물 농도로 나눔으로써 계산하였다. 결과를 표 3 에 나타냈다.

[3915] 표 3

시험 화합물	제거율 ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)
실시에 450	78
실시에 482	26
실시에 483	6
실시에 484	23

[3916]

[3917] 결과로부터 명백한 바와 같이, 본 발명의 시험 화합물의 생체외 고유 대사 제거율은 낮았다. 즉, 이들 화합물은 양호한 대사 안정성을 갖는 것으로 나타났다.

[3918]

실험예 4: 시노물구스 원숭이에서의 각성 촉진 효과의 측정

[3919]

각성 촉진 효과는 시노물구스 원숭이에서의 뇌파도 (EEG), 근전도 (EMG) 및 안전도 (EOG) 를 측정함으로써 평가하였다. 이소플루란 마취 (1-5 %, Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japan) 하에서, 수컷 시노물구스 원숭이 (3-5 세, Hamri Co., Ltd., Ibaraki, Japan) 에게 무선 원격 송신기 (TL10M3-D70-EEE, Data Sciences International Inc., MN, USA) 를 외과적으로 이식하였다. EEG 리드는 정수리 부위에 입체 정위로 배치되었으며, 경막과 접촉하는 스테인리스강 나사로 두개골에 고정되었다. 한쪽의 EOG 리드는 한쪽 눈의 안와 상부에 배치되었으며, 스테인리스강 나사로 고정되었다. 양쪽의 EMG 리드는 경부 후부의 근육에 이식하였다. 수술 후, 각각의 원숭이에게 페니실린 (100,000 units/head, i.m., Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Tokyo, Japan), 부프레노르핀 (0.02 mg/kg, i.m., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) 및 프레드니솔론 (1 mg/kg, s.c., Kyoritsu Seiyaku Co., Ltd., Tokyo, Japan) 을 1 주일 동안 매일 제공하였다. 홈 케이지에서 적어도 1 개월의 회복 기간 후, 원숭이는 방음의, 전기 차단된 룸에 위치한 기록 챔버 (아크릴 케이스 60W $\times$ 55D $\times$ 75H (cm)) 에 익숙해졌다. 원숭이가 실험실에서 충분히 잤다는 것을 확인한 후, Dataquest ART 소프트웨어 (Data Sciences International Inc., MN, USA) 를 사용하여 피질 EEG, EMG 및 EOG 신호를 기록하였다. 신호는 수면 스코어링 시스템 (SleepSign, Kissei Comtec Co., Ltd., Nagano, Japan) 에 의해 20 sec 에포크에서 반자동으로 기록되었다. 이 예비 점수를 육안으로 검사하고, 필요한 경우 수정하였다. 0.5 % 메틸셀룰로오스 수용액에 현탁된 시험 화합물 (10 mg/kg, 표 4-1), 또는 비히클 (즉, 0.5 % 메틸셀룰로오스 수용액) 을 교차 계획법으로 5 mL/kg 체중의 부피로 차이트게버 시간 12 (ZT12) 에서 원숭이에게 경구 (p.o.) 투여하였다. 화합물 투여/처리 후 4 hr 동안 EEG, EMG 및 EOG 기록을 수행하였다. 투여 후 4 hr 동안 각성 상태에서 소비된 시간 (비히클 처리의 %) 을 SleepSign 을 사용하여 계산하였다. 5 % DMSO, 5 % Cremophor EL, 20 % PEG400 및 70 % Soluplus (1 % (w/v)) 를 포함하는 혼합 용액에 용해된 시험 화합물 (1 mg/kg, 표 4-2), 또는 비히클 (즉, 5 % DMSO, 5 % Cremophor EL, 20 % PEG400 및 70 % Soluplus (1 % (w/v)) 를 포함하는 혼합 용액) 을 전-후 계획법으로 0.5 mL/kg 체중의 부피로 ZT12 에서 원숭이에게 피하 (s.c.) 투여하였다. 화합물 투여/처리 후 4 hr 동안 EEG, EMG 및 EOG 기록을 수행하였다. 투여 후 4 hr 동안 각성 상태에서 소비된 시간 (비히클 처리의 %) 을 SleepSign 을 사용하여 계산하였다. 결과를 표 4 에 나타냈다.

[3920] 표 4-1

시험 화합물 (10 mg/kg, p.o.)	각성 시간 (비히클 처리의 %) (평균, n=4-8)
실시에 482	280.82
실시에 483	359.35
실시에 484	492.32

[3921]

[3922] 표 4-2

시험 화합물 (1 mg/kg, s.c.)	각성 시간 (비히클 처리의 %) (평균 , n=1-2)
실시에 362	270.87
실시에 364	375.40
실시에 372	327.78
실시에 377	343.49
실시에 407	391.30
실시에 450	242.72
실시에 456	445.67
실시에 474	329.00
실시에 475	410.04
실시에 476	392.22
실시에 477	382.61
실시에 485	449.21
실시에 486	328.47
실시에 487	354.86

[3923]

[3924] 결과로부터 명백한 바와 같이, 본 발명의 시험 화합물은 시노물구스 원숭이에서 비히클 처리군과 비교하여, 각성 시간을 증가시켰다. 즉, 이들 화합물은 기면증의 치료에 효과적인 것으로 나타났다.

[3925] 제제예 1 (캡슐의 제조)

[3926] 1) 실시에 1 의 화합물 30 mg

[3927] 2) 결정질 셀룰로오스 10 mg

[3928] 3) 락토오스 19 mg

[3929] 4) 마그네슘 스테아레이트 1 mg

[3930] 합계 60 mg

[3931] 1), 2), 3) 및 4) 를 혼합하여, 젤라틴 캡슐에 충전한다.

[3932] 제제예 2 (정제의 제조)

[3933] 1) 실시에 1 의 화합물 30 g

[3934] 2) 락토오스 50 g

[3935] 3) 옥수수전분 15 g

[3936] 4) 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 44 g

[3937] 5) 마그네슘 스테아레이트 1 g

[3938] 1000 정 합계 140 g

[3939] 1), 2), 3) 의 전체량 및 30 g 의 4) 를 물과 연합하고, 진공 건조시키고, 체질한다. 체질한 분말을 14 g 의 4) 및 1 g 의 5) 와 혼합하고, 혼합물을 타정기로 타정한다. 이러한 방식으로, 정제 당 실시에 1 의 화합물 30 mg 을 함유하는 정제를 1000 정 수득한다.

[3940] 산업상 이용 가능성

[3941] 본 발명의 화합물은 오렉신 2 형 수용체 작동 활성을 가지며, 기면증의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

[3942] 본 출원은 일본에서 2017 년 8 월 3 일 출원된 특허 출원 제 2017-150685 호 및 2017 년 12 월 25 일 출원된 특허 출원 제 2017-248495 호를 기초로 하며, 이의 내용은 전체가 본원에 포함된다.