



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월19일  
(11) 등록번호 10-2204748  
(24) 등록일자 2021년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 207/14 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)  
A61K 31/438 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07D 211/58 (2006.01)  
C07D 401/10 (2006.01) C07D 451/04 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 207/14 (2013.01)  
A61K 31/40 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2018-7017813  
(22) 출원일자(국제) 2016년11월25일  
심사청구일자 2018년06월22일  
(85) 번역문제출일자 2018년06월22일  
(65) 공개번호 10-2018-0084996  
(43) 공개일자 2018년07월25일  
(86) 국제출원번호 PCT/JP2016/085067  
(87) 국제공개번호 WO 2017/090756  
국제공개일자 2017년06월01일  
(30) 우선권주장  
JP-P-2015-232009 2015년11월27일 일본(JP)  
JP-P-2016-117454 2016년06월13일 일본(JP)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02014151761 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
다이호야쿠힌교교 가부시키키가이샤  
일본국 도쿄도 지요다쿠 간다니시키키초 1초메 27번  
치  
(72) 발명자  
야마시타, 사토시  
일본 3002611 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이  
호야쿠힌교교 가부시키키가이샤 내  
오가와, 다카히로  
일본 3002611 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이  
호야쿠힌교교 가부시키키가이샤 내  
고마다니, 히데야  
일본 3002611 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이  
호야쿠힌교교 가부시키키가이샤 내  
(74) 대리인  
장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 신규 비페닐 화합물 또는 그의 염

(57) 요약

일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 염. 당해 화합물 또는 그의 염을 유효 성분으로 하는 LSD1 저해제. 당해 화합물 또는 그의 염을 함유하는 의약 조성물. 당해 화합물 또는 그의 염을 유효 성분으로 하는 항종양제.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/438* (2019.05)

*A61K 31/445* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07D 211/58* (2013.01)

*C07D 401/10* (2013.01)

*C07D 451/04* (2013.01)

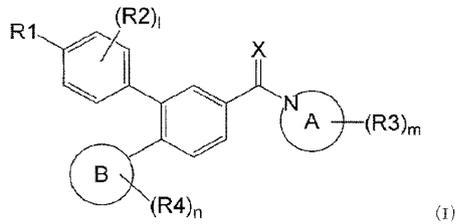
---

명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반식 (I)



[식 중,

환 A는, 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 내지 3개, 황 원자를 0 내지 1개 및 산소 원자를 0 내지 2개 갖고, 단환식, 가교환식 또는 스피로환식인 4 내지 14원환의 질소 함유 포화 복소환기를 나타내고,

환 B는, 단환식 혹은 2환식이며 5 내지 14원환의 불포화 탄화수소기, 또는 옥소기로 치환되어 있어도 되고, 헤테로 원자로서 질소 원자를 0 내지 4개, 황 원자를 0 내지 2개 및 산소 원자를 0 내지 3개 갖고, 또한 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자 중 어느 것을 적어도 1개 갖고, 단환식 혹은 2환식인 5 내지 14원환의 불포화 복소환기를 나타내고,

X는 O 또는 S를 나타내고,

R1은 니트로기 또는 시아노기를 나타내고,

R2는 할로겐 원자를 나타내고,

R3은, 아미노기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, (C3-C7시클로알킬)아미노기 또는 C1-C6알킬기를 나타내고,

R4는, 할로겐 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기를 나타내고,

R4의 적어도 1개가 치환기를 갖는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖는 C3-C7시클로알킬기, 또는 치환기를 갖는 카르바모일기인 경우, 해당 치환기는 할로겐 원자, 카르복시기, C1-C6알콕시기, 히드록실기, 치환기로서 히드록실기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알킬기, 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기, 치환기로서 C1-C6알킬기 또는 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기, (C2-C7아실)옥시기, 치환기로서 C1-C6알킬기 또는 C2-C7아실기를 가져도 되는 아미노기, 치환기로서 히드록실기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 또는 (C1-C6알콕시)(C1-C6알킬)기를 나타내고, 해당 치환기가 복수 존재하는 경우, 그것들은 동일해도 상이해도 되고,

l은 0 내지 2의 정수를 나타내고,

m은 0 내지 2의 정수를 나타내고,

n은 0 내지 5의 정수를 나타내고,

l이 2인 경우, 2개의 R2는 동일해도 상이해도 되고,

m이 2인 경우, 2개의 R3은 동일해도 상이해도 되고,

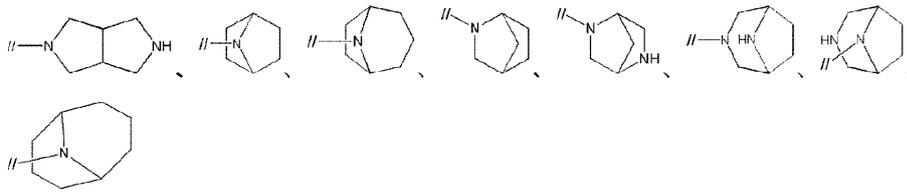
n이 2 내지 5인 경우, 2 내지 5개의 R4는 동일해도 상이해도 됨]

로 표시되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 일반식 (I)에 있어서 하기 조건을 만족하는 화합물 또는 그의 염:

환 A는 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기,



, 2,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 3,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.4]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.5]데카닐기 또는 9-옥사-디아자스피로[3.5]노나닐기를 나타내고,

R3은, 아미노기, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 이소프로필아미노기, 디메틸아미노기, 시클로부틸아미노기 또는 메틸기를 나타낸다(R3이 복수 존재하는 경우, 그것들의 R3은 동일해도 상이해도 됨).

**청구항 3**

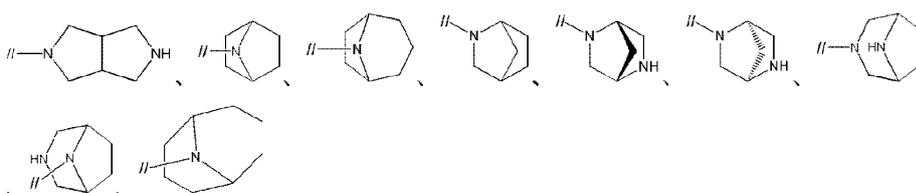
제1항에 있어서, 일반식 (I)에 있어서 하기 조건을 만족하는 화합물 또는 그의 염:

R4는, 할로젠 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 치환기로서 할로젠 원자, 아미노기, 히드록실기, 카르복시기, 카르바모일기, (C1-C6알킬)카르바모일기, (C1-C6알킬)카르보닐아미노기, C1-C6알콕시기, (C1-C6알킬)카르보닐기, C3-C7시클로알킬기, 히드록시(C3-C7시클로알킬)기, 혹은 (C1-C6알킬)카르보닐옥시기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, C2-C6알케닐기, 치환기로서 히드록실기, 혹은 단환식이며, 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기로서 히드록실기, 히드록시(C1-C4알킬)기, (C1-C4알콕시)(C1-C4알킬)기, 히드록시(C3-C7시클로알킬)기, 혹은 (C6-C14 방향족 탄화수소) 치환 카르바모일기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 또는 치환기로서 C1-C6알킬기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기를 나타낸다(R4가 복수 존재하는 경우, 그것들의 R4는 동일해도 상이해도 됨).

**청구항 4**

제1항에 있어서, 일반식 (I) 중,

환 A는 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기,



, 2,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 3,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.4]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.5]데카닐기 또는 9-옥사-디아자스피로[3.5]노나닐기이고,

환 B는 페닐기, 나프틸기, 피리딜기, 피라졸로피리딜기, 피라졸로피리미디닐기, 인돌릴기, 인돌리닐기, 2-옥소-인돌리닐기, 인다졸릴기, 벤조이미다졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 이미다조피리디닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 퀴녹살리닐기, 퀴나졸리닐기, 프탈라지닐기, 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸릴기, 1,3-디히드로이소벤조푸라닐기, 디히드로벤조옥사지닐기, 벤조디옥솔릴기, 디히드로벤조디옥시닐기 또는 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴기이고,

X는 O 또는 S이고,

R1은 니트로기 또는 시아노기이고,

R2는 불소 원자이고,

당해 R2는 페닐기 상에서 R1에 대하여 오르토 위치에 존재하고,

R3은 아미노기, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 이소프로필아미노기, 디메틸아미노기, 시클로부틸아미노기 또는 메틸기이고(R3이 복수 존재하는 경우, 그것들의 R3은 동일해도 상이해도 됨),

R4는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, tert-부틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 플루오로에틸기, 아미노에틸기, 히드록시메틸기, 히드록시에틸기, 히드록시프로필기, 히드록시디메틸에틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시메틸부틸기, 히드록시에틸부틸기, 카르복시메틸기, 카르바모일메틸기, 메틸카르바모일메틸기, 디메틸카르바모일메틸기, 아세틸아미노에틸기, 메톡시에틸기, 히드록시시클로프로필메틸기, 히드록시시클로프로필에틸기, 히드록시시클로부틸메틸기, 메틸카르보닐옥시에틸기, 이소부테닐기, 메톡시기, 히드록시프로폭시기, 시클로프로필기, 히드록시메틸시클로프로필기, 메톡시메틸시클로프로필기, 히드록시시클로프로필시클로프로필기, 페닐카르바모일시클로프로필기, 벤질옥시기, 디메틸아미노기, 카르바모일기, 메틸카르바모일기 또는 디메틸카르바모일기이고(R4가 복수 존재하는 경우, 그것들의 R4는 동일해도 상이해도 됨),

n은 0 내지 3의 정수를 나타내고,

n이 2 내지 3인 경우, 2 내지 3개의 R4는 동일해도 상이해도 되는

화합물 또는 그의 염.

**청구항 5**

다음의 (1) 내지 (5), (10), (12), (14), (15), (18) 내지 (20), (22) 및 (24) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 (1) 내지 (5), (10), (12), (14), (15), (18) 내지 (20), (22) 및 (24) 중 어느 하나에 기재된 화합물의 염.

- (1) 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴,
- (2) 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴,
- (3) 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴,
- (4) (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- (5) 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- (10) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- (12) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- (14) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6,7-디플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- (15) (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(5-플루오로-3-(2-히드록시-2-메틸프로필)벤조[d]이소옥사졸6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- (18) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- (19) 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,

(20) 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴,

(22) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보닐트릴,

(24) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-브로모-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 염을 유효 성분으로 하는 항종양제.

**청구항 7**

제6항에 있어서, LSD1 저해 활성을 갖는 항종양제.

**청구항 8**

제6항에 있어서, 경구용 조성물의 형태인 항종양제.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] [관련 출원의 상호 참조]

[0002] 본 출원은, 2015년 11월 27일에 출원된 일본 특허 출원 제2015-232009호 명세서 및 2016년 6월 13일에 출원된 일본 특허 출원 제2016-117454호 명세서(이것들의 개시 전체가 참조에 의해 본 명세서 중에 원용됨)에 기초한 우선권을 주장한다.

[0003] 히스톤의 메틸화에 의한 수식은 유전자의 발현을 제어하는 에피제네틱한 메커니즘의 하나이며, 세포의 유지, 증식, 분화 등의 다양한 프로세스의 제어를 행하고 있다.

[0004] 이들 히스톤의 메틸화 수식을 제어하는 효소의 하나인 LSD1(KDM1A)은, FAD(플라빈아데닌디뉴클레오티드) 의존의 히스톤 탈메틸화 효소이며, 주로 히스톤 H3의 4번째의 리신 잔기(K4)와 9번째의 리신 잔기(K9)의 탈메틸화를 행하는 효소이다(비특허문헌 1). LSD1은 이 기능을 발휘함으로써 다양한 유전자의 전사를 양 또는 음으로 조절하고, 각 정상 조직에 있어서 줄기 세포의 자기 재생이나 세포의 분화를 제어하고 있다고 생각되고 있다.

[0005] 일반적으로 세포의 자기 재생능이나 분화의 이상은 세포의 암화로 이어진다고 생각되고 있으며, 따라서, 이 프로세스에 중요한 역할을 하고 있는 LSD1의 제어 이상은 세포의 암화의 원인이 될 가능성이 있다. 실제로, 다양한 타입의 고형암이나 혈액암에 있어서, LSD1의 과잉 발현이나 그의 예후와의 상관성이 다수 보고되어 있다(비특

허문헌 2). 또한, 몇 가지의 암종 유래의 세포주나 비임상 모델에 있어서, LSD1을 저해함에 따른 세포의 분화 유도, 증식 저해, 생체 내에서의 항종양 효과가 보고되어 있으며(비특허문헌 3, 4), LSD1이 암 치료의 중요한 표적 분자 중 하나인 것이 강하게 시사되어 있다. 이들 LSD1이 관여하는 암종, 예를 들어 SCLC나 AML은 생존 기간이 매우 짧은 암종이며, 기존의 치료 방법에 의해 만족스러운 치료 효과는 얻을 수 없다.

[0006] 이상으로부터, LSD1을 저해하는 약제는 현재 치료법이 존재하지 않는 난치성 암에 대하여, 새로운 메커니즘에 의한 유효한 치료 수단을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

[0007] 나아가, LSD1이 신경 세포의 프로그램이나 기능에 관계되어 있다는 점에서, 알츠하이머병, 헌팅턴병, Rett 증후군 등의 뇌신경질환(비특허문헌 2)이나, LSD1 기능의 관여가 시사되어 있는 헤르페스바이러스 감염증(비특허문헌 5)이나 겸형적혈구증 등(비특허문헌 6), 암 이외의 질환에 대한 치료의 표적도 될 수 있다는 것이 보고되어 있다.

[0008] 따라서, 본 발명의 과제는, LSD1에 대하여 선택적이며 강력한 저해 활성을 갖고, 암 및 LSD1이 관여하는 기타 질환의 치료를 위한 유용한 신규 화합물을 제공하는 것이다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0009] (특허문헌 0001) 국제 공개 공보 WO2015/089192호 팸플릿
- (특허문헌 0002) 국제 공개 공보 WO2015/168466호 팸플릿
- (특허문헌 0003) 국제 공개 공보 WO2015/103060호 팸플릿
- (특허문헌 0004) 국제 공개 공보 WO2010/077624호 팸플릿

**비특허문헌**

- [0010] (비특허문헌 0001) Biochim. Biophys. Acta, 1829(10), P.981-986(2013)
- (비특허문헌 0002) Epigenomics, 7(4), P.609-626(2015)
- (비특허문헌 0003) Cancer Cell, 21(4), P.473-487(2012)
- (비특허문헌 0004) Cancer Cell, 28(1), P.57-69(2015)
- (비특허문헌 0005) Sci. Transl. Med., 6(265), 265ra169(2014)
- (비특허문헌 0006) Nat. Med., 19(3), P.291-294(2013)

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0011] 본 발명 화합물은, 우수한 LSD1 저해 활성을 갖는 신규 비페닐 화합물이다. 즉, 일반식 (I)로 표시된 바와 같이, [i] 환상 아미노기와 하나가 되어 형성되는 아미드기 또는 티오아미드기를 갖는 벤젠환이며, [ii] 당해 벤젠환은, 당해 아미드기 또는 티오아미드기의 메타 위치에 4-니트로기 또는 4-시아노기를 갖는 벤젠환을 갖고, [iii] 당해 아미드기 또는 티오아미드기의 파라 위치에 불포화 탄화수소환 또는 불포화 복소환을 더 갖는 것을 특징으로 하는 신규 비페닐 화합물이다.

[0012] 특허문헌 1 및 2에는, LSD1 저해 활성을 갖는 화합물로서 치환기를 갖는 복소환 화합물이 개시되어 있다. 구체적으로는, 시아노벤젠을 갖는 피리미딘 화합물, 시아노벤젠을 갖는 피라졸 화합물, 시아노벤젠 등을 갖는 6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘 화합물 등이 개시되어 있다. 그러나 어느 화합물도 본 발명 화합물이 환상 아미노기와 하나가 되어 형성되는 아미드기 또는 티오아미드기를 갖는 페닐 환을 갖는 것에 비해, 피리미딘환이나 피라졸환, 혹은 6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘 등이라는 점에서 명확하게 상이하다. 후술하는 비교예에서 나타낸 바와 같이, 본원 발명 화합물의 벤젠환이 피리미딘환 또는 피라졸환으로 치환된 화합물(비교예 1,2,3), 환상 아

미노기와 하나가 되어 형성되는 아미드기 또는 티오아미드기를 갖지 않는 화합물(비교예 1)은, LSD1 저해 활성을 나타내지 않았다. 또한 환상 아미노기와 하나가 되어 형성되는 아미드기 또는 티오아미드기를 갖는 페닐 화합물이어도, 당해 아미드기 또는 티오아미드기의 파라 위치에 불포화 탄화수소환 또는 불포화 복소환을 갖지 않는 화합물(비교예 4)도 LSD1 저해 활성을 나타내지 않았다.

[0013] 또한 예를 들어 특허문헌 3에 있어서도, 본 발명 화합물의 페닐 부분이 5원의 복소환기인 화합물을 개시하고 있지만, LSD1 저해 활성에 대해서는 전혀 기재되어 있지 않으며, 이러한 화합물은 상기 비교예에서 나타낸 바와 같이 LSD1 활성을 갖지 않는다. 또한, 본 국제 공개 공보에서 구체적으로 개시하고 있는 화합물과 같이, 본 발명 화합물이 갖는 4-니트로기 또는 4-시아노기를 갖는 벤젠환 부분이 4-트리플루오로메틸기를 갖는 벤젠환으로 치환된 화합물은, 후술하는 비교예 5에서 나타낸 바와 같이 LSD1 저해 활성을 나타내지 않았다.

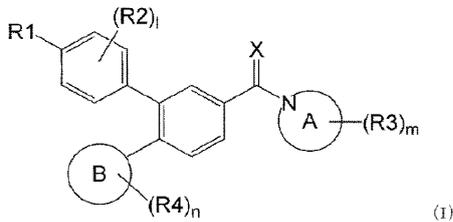
[0014] 또한 예를 들어 특허문헌 4에는, 환상 아미노기와 카르보닐기가 하나가 되어 형성되는 아미드기를 갖는 페닐 화합물을 개시하고 있지만, LSD1 저해 활성에 대해서는 전혀 기재되어 있지 않으며, 또한, 일반식 (I)에 있어서의 R3에 상당하는 부분이, 환상 아미노기에 직접 또는 링커를 통해 결합한 복소환기라는 점에서 본 발명 화합물과는 명확하게 상이하다. 후술하는 비교예에서 나타낸 바와 같이, 환상 아미노기에 복소환기가 결합한 화합물(비교예 6)은, LSD1 저해 활성을 나타내지 않았다.

**과제의 해결 수단**

[0015] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토를 거듭한 결과, 본 발명에 관한 비페닐 화합물이 LSD1에 대하여 우수한 저해 활성 및 암 세포 증식 억제 작용을 갖고, 독성이 낮고, 경구 투여 가능한 암을 치료하기 위한 의약으로서 유용하다는 것을 알아내어, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

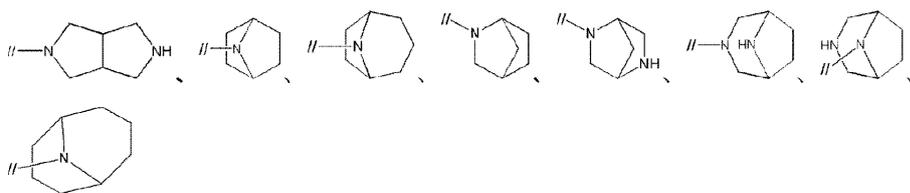
[0016] 즉, 본 발명은 이하의 양태를 제공한다.

[0017] 항 1. 하기 일반식 (I)



- [0018] [식 중,
- [0019] 환 A는 단환식, 가교환식 또는 스피로환식의 질소 함유 포화 복소환기를 나타내고,
- [0020] 환 B는 단환식 혹은 2환식의 불포화 탄화수소기, 또는 옥소기로 치환되어 있어도 되는 단환식 혹은 2환식의 불포화 복소환기를 나타내고,
- [0021] X는 O 또는 S를 나타내고,
- [0022] R1은 니트로기 또는 시아노기를 나타내고,
- [0023] R2는 할로젠 원자를 나타내고,
- [0024] R3은 치환기를 갖고 있어도 되는 아미노기, C1-C6알킬기, 할로젠 원자, 시아노기, 옥소기, 히드록실기, 카르바모일기, 술폰기, C1-C6알콕시기 또는 아미노(C1-C6알킬)기를 나타내고,
- [0025] R4는 할로젠 원자, 히드록실기, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 카르복시기, (C2-C7아실)아미노기, (C2-C7아실)옥시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알킬닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 (C1-C6알킬)카르보닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 4 내지 14원환의 질소 함유 포화 복소환식기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 C6-C14 방향족 탄화수소기를 나타내고,
- [0026] I은 0 내지 2의 정수를 나타내고,

- [0028] m은 0 내지 2의 정수를 나타내고,
- [0029] n은 0 내지 5의 정수를 나타내고,
- [0030] 1이 2인 경우, 2개의 R2는 동일해도 상이해도 되고,
- [0031] m이 2인 경우, 2개의 R3은 동일해도 상이해도 되고,
- [0032] n이 2 내지 5인 경우, 2 내지 5개의 R4는 동일해도 상이해도 됨]
- [0033] 로 표시되는 화합물 또는 그의 염.
- [0034] 항 2. 일반식 (I)에 있어서 하기 조건을 만족하는 항 1에 기재된 화합물 또는 그의 염:
- [0035] 환 A는, 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 내지 3개, 황 원자를 0 내지 1개 및 산소 원자를 0 내지 2개 갖고, 단환식, 가교환식 또는 스피로환식인 4 내지 14원환의 질소 함유 포화 복소환기를 나타내고,
- [0036] 환 B는, 단환식 혹은 2환식이며 5 내지 14원환의 불포화 탄화수소기, 또는 옥소기로 치환되어 있어도 되고, 헤테로 원자로서 질소 원자를 0 내지 4개, 황 원자를 0 내지 2개 및 산소 원자를 0 내지 3개 갖고, 또한 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자 중 어느 것을 적어도 1개 갖고, 단환식 혹은 2환식인 5 내지 14원환의 불포화 복소환기를 나타내고,
- [0037] R3은, 아미노기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, (C3-C7시클로알킬)아미노기 또는 C1-C6알킬기를 나타내고,
- [0038] R4는, 할로겐 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기를 나타내고,
- [0039] R4의 적어도 1개가 치환기를 갖는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖는 C3-C7시클로알킬기, 또는 치환기를 갖는 카르바모일기인 경우, 해당 치환기는 할로겐 원자, 카르복시기, C1-C6알콕시기, 히드록실기, 치환기로서 히드록실기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알킬기, 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기, 치환기로서 C1-C6알킬기 또는 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기, (C2-C7아실)옥시기, 치환기로서 C1-C6알킬기 또는 C2-C7아실기를 가져도 되는 아미노기, 치환기로서 히드록실기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 또는 (C1-C6알콕시)(C1-C6알킬)기를 나타낸다. 해당 치환기가 복수 존재하는 경우, 그것들은 동일해도 상이해도 된다.
- [0040] 항 3. 일반식 (I)에 있어서 하기 조건을 만족하는 항 1 또는 2에 기재된 화합물 또는 그의 염:
- [0041] 환 A는 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기,

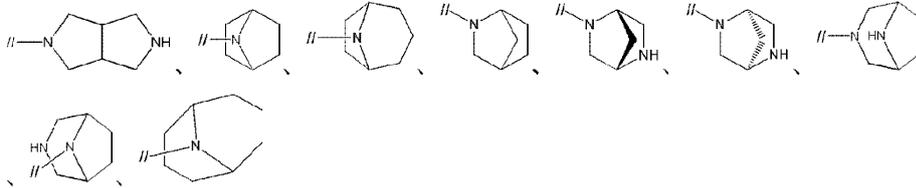


- [0042]
- [0043] , 2,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 3,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.4]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.5]데카닐기 또는 9-옥사-디아자스피로[3.5]노나닐기를 나타내고,
- [0044] R3은, 아미노기, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 이소프로필아미노기, 디메틸아미노기, 시클로부틸아미노기 또는 메틸기를 나타낸다(R3이 복수 존재하는 경우, 그것들의 R3은 동일해도 상이해도 됨).
- [0045] 항 4. 일반식 (I)에 있어서 하기 조건을 만족하는 항 1 내지 3 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 염:
- [0046] R4는, 할로겐 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 치환기로서 할로겐 원자, 아미노기, 히드록실기, 카르복시기, 카르바모일기, (C1-C6알킬)카르바모일기, (C1-C6알킬)카르보닐아미노기, C1-C6알콕시기, (C1-C6알킬)카르보닐기, C3-C7시클로알킬기, 히드록시(C3-C7시클로알킬)기, 혹은 (C1-C6알킬)카르보닐옥시기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, C2-C6알케닐기, 치환기로서 히드록실기, 혹은 단환식이며, 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기로서 히드록실기, 히드록시(C1-C4알킬)기,

(C1-C4알콕시)(C1-C4알킬)기, 히드록시(C3-C7시클로알킬)기, 혹은 (C6-C14 방향족 탄화수소) 치환 카르바모일기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 또는 치환기로서 C1-C6알킬기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기를 나타낸다(R4가 복수 존재하는 경우, 그것들의 R4는 동일해도 상이해도 됨).

[0047] 항 5. 일반식 (I) 중,

[0048] 환 A는 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기,



[0049]

[0050] , 2,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 3,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.4]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.5]데카닐기 또는 9-옥사-디아자스피로[3.5]노나닐기이고,

[0051] 환 B는 페닐기, 나프틸기, 피리딜기, 피라졸로피리딜기, 피라졸로피리미디닐기, 인돌릴기, 인돌리닐기, 2-옥소-인돌리닐기, 인다졸릴기, 벤조이미다졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 이미다조피리디닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 퀴나졸리닐기, 퀴녹살리닐기, 프탈라지닐기, 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸릴기, 1,3-디히드로이소벤조푸라닐기, 디히드로벤조옥사지닐기, 벤조디옥솔릴기, 디히드로벤조디옥시닐기 또는 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴기이고,

[0052] X는 0 또는 S이고,

[0053] R1은 니트로기 또는 시아노기이고,

[0054] R2는 불소 원자이고,

[0055] 당해 R2는 페닐기 상에서 R1에 대하여 오르토 위치에 존재하고,

[0056] R3은 아미노기, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 이소프로필아미노기, 디메틸아미노기, 시클로부틸아미노기 또는 메틸기이고(R3이 복수 존재하는 경우, 그것들의 R3은 동일해도 상이해도 됨),

[0057] R4는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, tert-부틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 플루오로에틸기, 아미노에틸기, 히드록시메틸기, 히드록시에틸기, 히드록시프로필기, 히드록시디메틸에틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시메틸부틸기, 히드록시에틸부틸기, 카르복시메틸기, 카르바모일메틸기, 메틸카르바모일메틸기, 디메틸카르바모일메틸기, 아세틸아미노에틸기, 메톡시에틸기, 히드록시시클로프로필메틸기, 히드록시시클로프로필에틸기, 히드록시시클로부틸메틸기, 메틸카르보닐옥시에틸기, 이소부테닐기, 메톡시기, 히드록시프로폭시기, 시클로프로필기, 히드록시메틸시클로프로필기, 메톡시메틸시클로프로필기, 히드록시시클로프로필시클로프로필기, 페닐카르바모일시클로프로필기, 벤질옥시기, 디메틸아미노기, 카르바모일기, 메틸카르바모일기 또는 디메틸카르바모일기이고(R4가 복수 존재하는 경우, 그것들의 R4는 동일해도 상이해도 됨),

[0058] n은 0 내지 3의 정수를 나타내고,

[0059] n이 2 내지 3인 경우, 2 내지 3개의 R4는 동일해도 상이해도 되는

[0060] 항 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0061] 항 6. 다음의 (1) 내지 (24) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 (1) 내지 (24) 중 어느 하나에 기재된 화합물의 염.

[0062] (1) 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴,

[0063] (2) 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴,

- [0064] (3) 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴,
- [0065] (4) (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- [0066] (5) 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- [0067] (6) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'',3-디플루오로-4''-(2-히드록시-2-메틸프로필)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B,
- [0068] (7) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B,
- [0069] (8) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B,
- [0070] (9) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B,
- [0071] (10) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- [0072] (11) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X,
- [0073] (12) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- [0074] (13) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6,7-디플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X,
- [0075] (14) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6,7-디플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- [0076] (15) (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(5-플루오로-3-(2-히드록시-2-메틸프로필)벤조[d]이소옥사졸6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- [0077] (16) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X,
- [0078] (17) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴-isomer-X,
- [0079] (18) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴
- [0080] (19) 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- [0081] (20) 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,
- [0082] (21) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴-isomer-X,
- [0083] (22) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴,
- [0084] (23) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-브로모-6-플루오로-1-(2-히

드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X,

- [0085] (24) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-브로모-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴.
- [0086] 항 7. 항 1 내지 6 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 염을 유효 성분으로 하는 LSD1 저해제.
- [0087] 항 8. 항 1 내지 6 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 염을 함유하는 의약 조성물.
- [0088] 항 9. 경구용 조성물인 항 8에 기재된 의약 조성물.
- [0089] 항 10. 항 1 내지 6 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 염을 유효 성분으로 하는 항종양제
- [0090] 항 11. 항 1 내지 6 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암 환자의 치료 방법.
- [0091] 항 12. 암 환자의 치료에 사용하기 위한 항 1 내지 6 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 염.
- [0092] 항 13. 항종양제를 제조하기 위한 항 1 내지 6 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 용도.

**발명의 효과**

- [0093] 본 발명에 따르면, LSD1 저해제로서 유용한 상기 일반식 (I)로 표시되는 신규 화합물 또는 그의 염이 제공된다.
- [0094] 본 발명 화합물 또는 그의 염은 우수한 LSD1 저해 활성을 갖고, 또한 암 세포주에 대한 증식 억제 효과를 나타내고, 독성이 낮고, 경구 투여 가능한 것이 명확해졌다. 따라서, 본 발명 화합물 또는 그의 염은, 암의 예방 및/또는 치료제로서 유용하다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0095] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물은, [i] 환상 아미노기와 하나가 되어 형성되는 아미드기 또는 티오아미드기를 갖는 벤젠환이며, [ii] 당해 벤젠환은, 당해 아미드기 또는 티오아미드기의 메타 위치에 4-니트로기 또는 4-시아노기를 갖는 벤젠환을 갖고, [iii] 당해 아미드기 또는 티오아미드기의 파라 위치에 불포화 탄화수소환 또는 불포화 복소환을 갖는 것을 특징으로 하는 신규 비페닐 화합물이다.
- [0096] 본원 명세서에 있어서 별도 규정하지 않은 경우, 「치환기」로서는, 예를 들어 할로겐 원자, 히드록실기, 시아노기, 니트로기, 알킬기, 히드록시알킬기, 할로게노알킬기, 시클로알킬기, 히드록시시클로알킬기, 시클로알킬-알킬기, 아르알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 알콕시기, 할로게노알콕시기, 시클로알콕시기, 시클로알킬-알콕시기, 불포화 탄화수소환-알콕시기, 알킬티오기, 시클로알킬-알킬티오기, 아미노기, 모노 혹은 디알킬아미노기, 시클로알킬아미노기, 시클로알킬-알킬아미노기, 아실기, 아실옥시기, 옥소기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 아르알킬옥시카르보닐기, 치환기로서 불포화 탄화수소환기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기, 포화 혹은 불포화 복소환식기, 불포화 탄화수소환기(방향족 탄화수소기 등), 포화 복소환 옥시기 등을 들 수 있으며, 상기 치환기가 존재하는 경우, 그의 개수는 전형적으로는 1개, 2개 또는 3개이다.
- [0097] 본원 명세서에 있어서 「할로겐 원자」로서는, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, 보다 바람직하게는 불소 원자 또는 염소 원자이다.
- [0098] 본원 명세서에 있어서 「알킬기」로서는, 직쇄상 또는 분지쇄상 중 어느 것이어도 되고, 예를 들어 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 이소펜틸기, tert-펜틸기, n-헥실기 등의 C1-C6알킬기를 들 수 있다.
- [0099] 본원 명세서에 있어서 「히드록시알킬기」로서는, 예를 들어 히드록실기를 적어도 1개(예를 들어, 1개 또는 2개) 갖는 상기에 열거한 알킬기 등을 들 수 있다. 구체적으로는, 히드록시메틸기, 2-히드록시에틸기, 1-히드록시에틸기, 3-히드록시프로필기, 2-히드록시프로필기, 1-메틸-2-히드록시에틸기, 4-히드록시부틸기, 이소부틸기, 2,2-디메틸-2-히드록시에틸기, 5-히드록시펜틸기, 3,3-디메틸-3-히드록시프로필기, 6-히드록시헥실, 디히드록시메틸기, 1,2-디히드록시에틸기, 2,3-디히드록시프로필기, 3,4-디히드록시부틸기, 4,5-디히드록시펜틸기, 5,6-디히드록시헥실기 등이 포함되며, 바람직하게는 히드록실기를 1개 갖는 히드록시알킬기이다.
- [0100] 본원 명세서에 있어서 「할로게노알킬기」로서는, 할로겐 원자를 1 내지 13개 갖는 탄소수 1 내지 6의 직쇄상

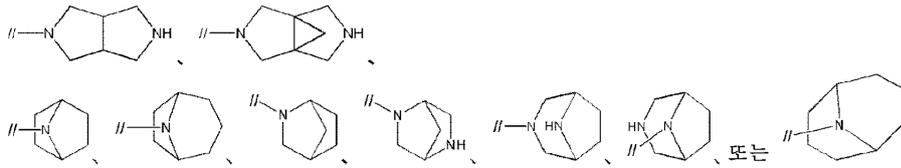
또는 분지쇄상 알킬기(할로게노C1-C6알킬기)이고, 예를 들어 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 트리클로로메틸기, 플루오로에틸기, 1,1,1-트리플루오로에틸기, 모노플루오로-n-프로필기, 퍼플루오로-n-프로필기, 퍼플루오로이소프로필기 등의 할로게노C1-C6알킬기, 바람직하게는 할로게노C1-C4알킬기를 들 수 있으며, 더욱 바람직하게는 할로겐 원자를 1 내지 7개 갖는 할로게노C1-C4알킬기이다.

- [0101] 본원 명세서에 있어서 「시클로알킬기」의 구체예로서는, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기 등의 C3-C7시클로알킬기를 들 수 있다.
- [0102] 본원 명세서에 있어서 「히드록시시클로알킬기」로서는, 예를 들어 히드록실기를 적어도 1개(예를 들어, 1개 또는 2개) 갖는 상기에 열거한 C3-C7시클로알킬기 등을 들 수 있다. 구체적으로는 1-히드록시시클로프로필기, 2-히드록시시클로프로필기, 1-히드록시시클로부틸기, 3-히드록시시클로부틸기, 1-히드록시시클로펜틸기, 3,4-디히드록시시클로펜틸기, 1-히드록시시클로헥실기, 4-히드록시시클로헥실기, 1-히드록시시클로헵틸기 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 히드록실기를 1개 갖는 히드록시시클로알킬기를 들 수 있다.
- [0103] 본원 명세서에 있어서 「시클로알킬-알킬기」로서는, 시클로프로필메틸기, 시클로부틸메틸기, 시클로펜틸메틸기, 시클로헥실메틸기 및 시클로헵틸메틸기 등의 C3-C7시클로알킬 치환 C1-C4알킬기를 들 수 있다.
- [0104] 본원 명세서에 있어서 「아르알킬기」로서는, 벤질기, 페넬기, 나프틸메틸기, 플루오레닐메틸기 등의 C7-C13아르알킬기를 들 수 있다.
- [0105] 본원 명세서에 있어서 「알케닐기」로서는, 직쇄상, 분지쇄상 또는 환상 중 어느 것이어도 되고, 이중 결합을 적어도 1개(예를 들어, 1개 또는 2개) 갖는 불포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 2-메틸-2-프로페닐기, 이소프로페닐기, 1-부테닐기, 2-부테닐기, 3-부테닐기, 이소부테닐기, 2-펜테닐기, 3-펜테닐기, 4-펜테닐기, 2-메틸-2-부테닐기, 3-메틸-2-부테닐기, 5-헥세닐기, 1-시클로펜테닐기, 1-시클로헥세닐기, 3-메틸-3-부테닐기 등의 C2-C6알케닐기를 들 수 있다.
- [0106] 본원 명세서에 있어서 「알키닐기」로서는, 직쇄상, 분지쇄상 또는 환상 중 어느 것이어도 되고, 삼중 결합을 적어도 1개(예를 들어, 1개 또는 2개) 갖는 불포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어 에티닐기, 1-프로피닐기, 2-프로피닐기, 1-부티닐기, 2-부티닐기, 3-부티닐기, 1-메틸-2-프로피닐기 등의 C2-C6알키닐기를 들 수 있다.
- [0107] 본원 명세서에 있어서 「알콕시기」로서는, 직쇄상 또는 분지쇄상 중 어느 것이어도 되고, 예를 들어 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, 펜틸옥시기, 이소펜틸옥시기, 헥실옥시기 등의 C1-C6알콕시기를 들 수 있다.
- [0108] 본원 명세서에 있어서 「할로게노알콕시기」로서는, 할로겐 원자를 1 내지 13개 갖는 탄소수 1 내지 6의 직쇄상 또는 분지쇄상 알콕시기이고(할로게노C1-C6알콕시기), 예를 들어 플루오로메톡시기, 디플루오로메톡시기, 트리플루오로메톡시기, 트리클로로메톡시기, 플루오로에톡시기, 1,1,1-트리플루오로에톡시기, 모노플루오로-n-프로폭시기, 퍼플루오로-n-프로폭시기, 퍼플루오로-이소프로폭시기 등의 할로게노C1-C6알콕시기, 바람직하게는 할로게노C1-C4알콕시기를 들 수 있으며, 더욱 바람직하게는 할로겐 원자를 1 내지 7개 갖는 할로게노C1-C4알콕시기이다.
- [0109] 본원 명세서에 있어서 「시클로알콕시기」로서는, 시클로프로폭시기, 시클로부톡시기, 시클로펜틸옥시기, 시클로헥실옥시기 및 시클로헵틸옥시기 등의 C3-C7시클로알콕시기를 들 수 있다.
- [0110] 본원 명세서에 있어서 「시클로알킬-알콕시기」로서는, 시클로프로필메톡시기, 시클로부틸메톡시기, 시클로펜틸메톡시기, 시클로헥실메톡시기, 시클로헵틸메톡시기 등의 C3-C7시클로알킬 치환 C1-C4알콕시기를 들 수 있다.
- [0111] 본원 명세서에 있어서 「알킬티오기」로서는, 직쇄상 또는 분지쇄상 중 어느 것이어도 되고, 예를 들어 메틸티오기, 에틸티오기, n-프로필티오기, 이소프로필티오기, n-부틸티오기, 이소부틸티오기, tert-부틸티오기, n-펜틸티오기, 이소펜틸티오기, 헥실티오기 등의 C1-C6알킬티오기를 들 수 있다.
- [0112] 본원 명세서에 있어서 「시클로알킬-알킬티오기」로서는, 예를 들어 시클로프로필메틸티오기, 시클로부틸메틸티오기, 시클로펜틸메틸티오기, 시클로헥실메틸티오기 및 시클로헵틸메틸티오기 등의 C3-C7시클로알킬 치환 C1-C4알킬티오기를 들 수 있다.
- [0113] 본원 명세서에 있어서 「모노알킬아미노기」로서는, 예를 들어 메틸아미노기, 에틸아미노기, n-프로필아미노기, 이소프로필아미노기, n-부틸아미노기, 이소부틸아미노기, tert-부틸아미노기, n-펜틸아미노기, 이소펜틸아미노기

기, 헥실아미노기 등의 직쇄상 또는 분지쇄상의 C1-C6알킬기로 모노 치환된 아미노기를 들 수 있다.

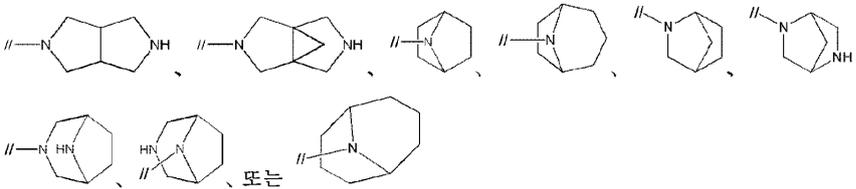
- [0114] 본원 명세서에 있어서 「디알킬아미노기」로서는, 예를 들어 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디(n-프로필)아미노기, 디이소프로필아미노기, 디(n-부틸)아미노기, 디이소부틸아미노기, 디(tert-부틸)아미노기, 디(n-펜틸)아미노기, 디이소펜틸아미노기, 디헥실아미노기, 메틸에틸아미노기, 메틸이소프로필아미노기 등의 동일하거나 또는 상이한 직쇄상 또는 분지쇄상의 C1-C6알킬기로 디치환된 아미노기를 들 수 있다.
- [0115] 본원 명세서에 있어서 「시클로알킬아미노기」로서는, 예를 들어 상기에 열거한 시클로알킬기 등을 1개 또는 2개 갖는 아미노기를 들 수 있다. 구체적으로는, N-시클로프로필아미노, N,N-디시클로프로필아미노, N-시클로부틸아미노, N-시클로펜틸아미노, N-시클로헥실아미노, N-시클로헵틸아미노 등이 포함된다.
- [0116] 본원 명세서에 있어서 「시클로알킬-알킬아미노기」로서는, 예를 들어 시클로프로필메틸아미노기, 시클로부틸메틸아미노기, 시클로펜틸메틸아미노기, 시클로헥실메틸아미노기 및 시클로헵틸메틸아미노기 등의 C3-C7시클로알킬 치환 C1-C4알킬아미노기를 들 수 있다.
- [0117] 본원 명세서에 있어서 「아실기」는, 알킬카르보닐기 또는 아릴카르보닐기를 의미한다.
- [0118] 본원 명세서에 있어서 「알킬카르보닐기」로서는, 예를 들어 메틸카르보닐기, 에틸카르보닐기, n-프로필카르보닐기, 이소프로필카르보닐기, n-부틸카르보닐기, 이소부틸카르보닐기, tert-부틸카르보닐기, n-펜틸카르보닐기, 이소펜틸카르보닐기, 헥실카르보닐기 등의 직쇄상 또는 분지쇄상의 (C1-C6알킬)카르보닐기를 들 수 있다.
- [0119] 본원 명세서에 있어서 「아릴카르보닐기」로서는, 페닐카르보닐기, 나프틸카르보닐기, 플루오레닐카르보닐기, 안트릴카르보닐기, 비페닐카르보닐기, 테트라히드로나프틸카르보닐기, 크로마닐카르보닐기, 2,3-디히드로-1,4-디옥사나프탈레닐카르보닐기, 인다닐카르보닐기 및 페난트릴카르보닐기 등의 (C6-C13 아릴)카르보닐기를 들 수 있다.
- [0120] 본원 명세서에 있어서 「아실아미노기」는, 알킬카르보닐아미노기 또는 아릴카르보닐아미노기를 의미한다.
- [0121] 본원 명세서에 있어서 「알킬카르보닐아미노기」로서는, 예를 들어 메틸카르보닐아미노기, 에틸카르보닐아미노기, n-프로필카르보닐아미노기, 이소프로필카르보닐아미노기, n-부틸카르보닐아미노기, 이소부틸카르보닐아미노기, tert-부틸카르보닐아미노기, n-펜틸카르보닐아미노기, 이소펜틸카르보닐아미노기, 헥실카르보닐아미노기 등의 직쇄상 또는 분지쇄상의 (C1-C6알킬)카르보닐아미노기를 들 수 있다.
- [0122] 본원 명세서에 있어서 「아릴카르보닐아미노기」로서는, 예를 들어 페닐카르보닐아미노기, 나프틸카르보닐아미노기, 플루오레닐카르보닐아미노기, 안트릴카르보닐아미노기, 비페닐카르보닐아미노기, 테트라히드로나프틸카르보닐아미노기, 크로마닐카르보닐아미노기, 2,3-디히드로-1,4-디옥사나프탈레닐카르보닐아미노기, 인다닐카르보닐아미노기, 페난트릴카르보닐아미노기 등의 (C6-C13아릴)카르보닐아미노기를 들 수 있다.
- [0123] 본원 명세서에 있어서 「아실옥시기」는, 알킬카르보닐옥시기 또는 아릴카르보닐옥시기를 의미한다.
- [0124] 본원 명세서에 있어서 「알킬카르보닐옥시기」로서는, 예를 들어 메틸카르보닐옥시기, 에틸카르보닐옥시기, n-프로필카르보닐옥시기, 이소프로필카르보닐옥시기, n-부틸카르보닐옥시기, 이소부틸카르보닐옥시기, tert-부틸카르보닐옥시기, n-펜틸카르보닐옥시기, 이소펜틸카르보닐옥시기, 헥실카르보닐옥시기 등의 직쇄상 또는 분지쇄상의 (C1-C6알킬)카르보닐옥시기를 들 수 있다.
- [0125] 본원 명세서에 있어서 「아릴카르보닐옥시기」로서는, 예를 들어 페닐카르보닐옥시기, 나프틸카르보닐옥시기, 플루오레닐카르보닐옥시기, 안트릴카르보닐옥시기, 비페닐카르보닐옥시기, 테트라히드로나프틸카르보닐옥시기, 크로마닐카르보닐옥시기, 2,3-디히드로-1,4-디옥사나프탈레닐카르보닐옥시기, 인다닐카르보닐옥시기, 페난트릴카르보닐옥시기 등의 (C6-C13아릴)카르보닐옥시기를 들 수 있다.
- [0126] 본원 명세서에 있어서 「알콕시카르보닐기」로서는, 직쇄상 또는 분지쇄상 중 어느 것이어도 되고, 예를 들어 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로톡시카르보닐기, 이소프로톡시카르보닐기, 부톡시카르보닐기, 이소부톡시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기, 펜틸옥시카르보닐기, 이소펜틸옥시카르보닐기, 헥실옥시카르보닐기 등의 (C1-C6알콕시)카르보닐기를 들 수 있다.
- [0127] 본원 명세서에 있어서 「아르알킬옥시카르보닐기」로서는, 예를 들어 벤질옥시카르보닐기, 페닐옥시카르보닐기, 나프틸메틸옥시카르보닐기, 플루오레닐메틸옥시카르보닐기 등의 (C7-C13아르알킬)옥시카르보닐기를 들 수 있다.

- [0128] 본원 명세서에 있어서 「포화 복소환식기」란, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 적어도 1개 이상(바람직하게는 1 내지 3개) 갖는 단환식 혹은 다환식의 포화 복소환식기이며, 구체적으로는 모르폴리닐기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기, 테트라히드로 푸라닐기, 테트라히드로피라닐기, 테트라히드로티오펜닐기, 티아졸리디닐기, 옥사졸리디닐기 등을 들 수 있다.
- [0129] 본원 명세서에 있어서 「불포화 복소환식기」란, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 적어도 1개 이상(바람직하게는 1 내지 3개) 갖는 단환식 혹은 다환식의 완전 불포화 또는 부분 불포화 복소환식기이며, 구체적으로는 이미다졸릴기, 티에닐기, 푸릴기, 피롤릴기, 옥사졸릴기, 이소옥사졸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 티아디아졸릴기, 피라졸릴기, 트리아졸릴기, 테트라졸릴기, 피리딜기, 피라질기, 피리미디닐기, 피리다지닐기, 피라졸로피리딜기, 피라졸로피리미디닐기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 인다졸릴기, 트리아졸로피리딜기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조티에닐기, 벤조푸라닐기, 1,3-디히드로이소벤조푸라닐기, 푸리닐기, 벤조트리아졸릴기, 이미다조피리디닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 퀴나졸리닐기, 퀴녹살리닐기, 프탈라지닐기, 메틸렌디옥시페닐기, 에틸렌디옥시페닐기, 디히드로벤조푸라닐기 등을 들 수 있다.
- [0130] 본원 명세서에 있어서 「불포화 탄화수소환기」로서는, 예를 들어 불포화 결합을 적어도 1개(예를 들어, 1 내지 8개) 갖는 단환 또는 복수의 환을 포함하는 탄소수 5 내지 14의 탄화수소환 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 방향족 탄화수소기, 또는 단환식 혹은 2환식이며 5 내지 14원환의 불포화 탄화수소기이다.
- [0131] 본원 명세서에 있어서 「방향족 탄화수소기」로서는, 예를 들어 페닐기, 나프틸기, 안트라세닐기, 페난트릴기, 플루오레닐기, 테트라히드로나프틸기 등의 C6-C14의 방향족 탄화수소기를 들 수 있다.
- [0132] 본원 명세서에 있어서 「단환식 혹은 2환식이며 5 내지 14원환의 불포화 탄화수소기」로서는, 예를 들어 시클로펜탄디에닐기, 페닐기, 나프틸기, 테트라히드로나프틸기, 아줄레닐기, 헵탈레닐기 등을 들 수 있다.
- [0133] 본원 명세서에 있어서 「단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기」로서는, 예를 들어 시클로펜탄디에닐기, 페닐기, 시클로옥타테트라에닐기 등을 들 수 있다.
- [0134] 본원 명세서에 있어서 「포화 복소환 옥시기」란, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 갖는 포화 복소환 옥시기이고, 구체적으로는 모르폴리닐옥시기, 1-피롤리디닐옥시기, 피페리디닐옥시기, 피페라지닐옥시기, 4-메틸-1-피페라지닐옥시기, 테트라히드로푸라닐옥시기, 테트라히드로피라닐옥시기, 테트라히드로티오펜닐옥시기, 티아졸리디닐옥시기, 옥사졸리디닐옥시기 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 3개 갖는 포화 복소환 옥시기이다.
- [0135] 본 명세서에 있어서의 기의 기재에 있어서 「CA-CB」란, 탄소수가 A 내지 B의 기인 것을 나타낸다. 예를 들어, 「C1-C6알킬기」는 탄소수 1 내지 6의 알킬기를 나타내고, 「C6-C14 방향족 탄화수소 옥시기」는, 탄소수 6 내지 14의 방향족 탄화수소기가 결합한 옥시기를 나타낸다. 또한 「A 내지 B원환」이란, 환을 구성하는 원자수(환원수)가 A 내지 B인 것을 나타낸다. 예를 들어, 「4 내지 10원환의 질소 함유 포화 복소환식기」란, 환원수가 4 내지 10인 질소 함유 포화 복소환식기를 의미한다.
- [0136] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, 환 A는 가교되어 있어도 되고, 혹은 스피로환을 형성해도 되는 질소 원자를 갖는 포화 복소환식기를 나타낸다. 상기 일반식 (1)에 나타난 바와 같이, 환 A가 갖는 질소 원자는 카르보닐기 혹은 카르보티오닐기에 결합하고 있다.
- [0137] 환 A로 표시되는 「단환식, 가교환식 또는 스피로환식의 질소 함유 포화 복소환기」에 있어서의 「단환식의 질소 함유 포화 복소환기」로서는, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기 등의 단환의 질소 원자를 갖는 포화 복소환식기를 들 수 있으며, 바람직하게는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 내지 3개, 황 원자를 0 내지 1개 및 산소 원자를 0 내지 2개 갖는 단환식의 질소 함유 포화 복소환기이고, 보다 바람직하게는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 내지 2개 갖는 단환식의 질소 함유 포화 복소환기이고, 보다 바람직하게는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 내지 2개 갖는 단환식의 4 내지 10원환의 질소 함유 포화 복소환기이고, 보다 바람직하게는 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제파닐기 또는 디아제파닐기이고, 보다 바람직하게는 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 아제파닐기 또는 디아제파닐기이고, 보다 바람직하게는 피롤리디닐기 또는 디아제파닐기이고, 보다 바람직하게는 피롤리디닐기이다.
- [0138] 환 A로 표시되는 「단환식, 가교환식 또는 스피로환식의 질소 함유 포화 복소환기」에 있어서의 「가교환식의 질소 함유 포화 복소환기」로서는,



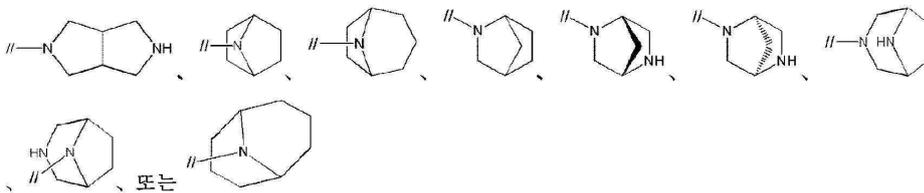
[0139]

[0140] 등을 들 수 있으며, 바람직하게는



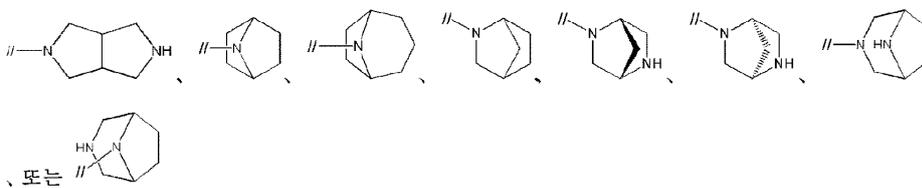
[0141]

[0142] 이고, 보다 바람직하게는



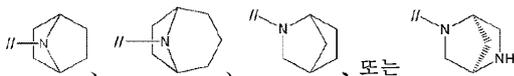
[0143]

[0144] 이고, 보다 바람직하게는



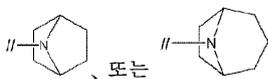
[0145]

[0146] 이고, 보다 바람직하게는



[0147]

[0148] 이고, 보다 바람직하게는



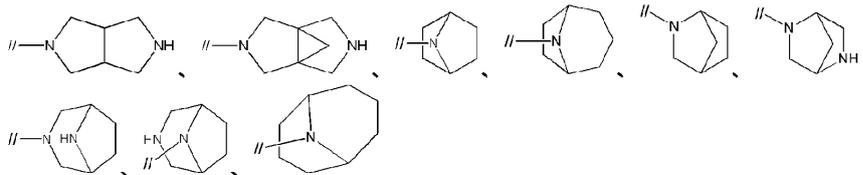
[0149]

[0150] 이다.

[0151] 환 A로 표시되는 「단환식, 가교환식 또는 스피로환식의 질소 함유 포화 복소환기」에 있어서의 「스피로환식의 질소 함유 포화 복소환기」로서는, 4원환 내지 7원환의 질소 함유 포화 복소환의 임의의 2개가 결합한 산소 원자를 0 내지 2개 갖는 스피로환식을 들 수 있으며, 바람직하게는 4원환 내지 7원환의 질소 함유 포화 복소환의 임의의 2개가 결합한 질소 원자를 2개 및 산소 원자를 0 내지 1개 갖는 7원환 내지 12원환의 스피로환식기, 보다 바람직하게는 디아자스피로헵타닐기, 디아자스피로옥타닐기, 디아자스피로노나닐기, 디아자스피로데카닐기, 디아자스피로운데카닐기, 옥사디아자스피로헵타닐기, 옥사디아자스피로옥타닐기, 옥사디아자스피로노나닐기, 옥사디아자스피로데카닐기 또는 옥사디아자스피로운데카닐기이고, 보다 바람직하게는 디아자스피로옥타닐기, 디아자스피로노나닐기, 디아자스피로데카닐기 또는 옥사디아자스피로노나닐기이고, 보다 바람직하게는 2,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 3,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐기,

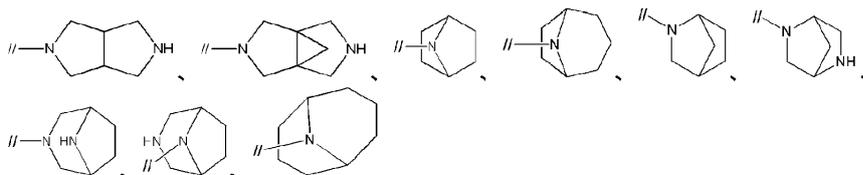
2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.4]노나닐기, 3,8-디아자스피로[3.5]데카닐기 또는 9-옥사-디아자스피로[3.5]노나닐기이고, 보다 바람직하게는 2,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 3,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기 또는 9-옥사-디아자스피로[3.5]노나닐기이고, 보다 바람직하게는 2,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 3,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기 또는 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기이고, 보다 바람직하게는 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기이다.

[0152] 환 A로 표시되는 「단환식, 가교환식 또는 스피로환식의 질소 함유 포화 복소환기」로서, 바람직하게는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 내지 3개, 황 원자를 0 내지 1개 및 산소 원자를 0 내지 2개 갖고, 단환식, 가교환식 또는 스피로환식인 4 내지 14원환의 질소 함유 포화 복소환기이고, 보다 바람직하게는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 내지 2개 갖는 단환식의 4 내지 10원환의 질소 함유 포화 복소환기,



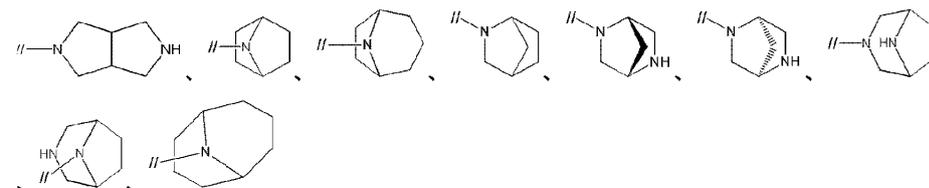
[0153]

[0154] 등의 가교환식 질소 함유 포화 복소환기, 또는 4원환 내지 7원환의 질소 함유 포화 복소환의 임의의 2개가 결합한 산소 원자를 0 내지 2개 갖는 스피로환식 기이고, 보다 바람직하게는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 내지 2개 갖는 단환식의 4 내지 10원환의 질소 함유 포화 복소환기,



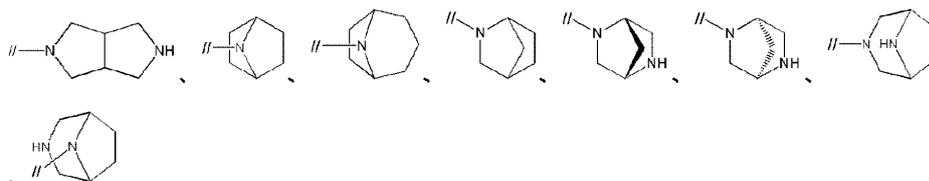
[0155]

[0156] 등의 가교환식 질소 함유 포화 복소환기, 4원환 내지 7원환의 질소 함유 포화 복소환의 임의의 2개가 결합한 질소 원자를 2개 및 산소 원자를 0 내지 1개 갖는 7원환 내지 12원환의 스피로환식기이고, 보다 바람직하게는 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기,



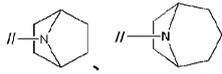
[0157]

[0158] , 2,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 3,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.4]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.5]데카닐기 또는 9-옥사-디아자스피로[3.5]노나닐기이고, 보다 바람직하게는 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기,

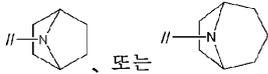


[0159]

[0160] , 2,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 3,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기 또는 9-옥사-디아자스피로[3.5]노나닐기이고, 보다 바람직하게는 피롤리디닐기,



[0161]  
 [0162] , 또는 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기이고, 보다 바람직하게는 피롤리디닐기,

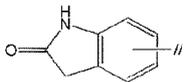


[0163]  
 [0164] 이다.

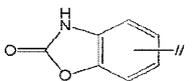
[0165] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, 환 B는 단환 혹은 2환의 불포화 탄화수소기, 또는 단환 혹은 2환의 불포화 복소환식기를 나타낸다.

[0166] 환 B로 표시되는 「단환식 혹은 2환식의 불포화 탄화수소기」는, 바람직하게는 단환식 혹은 2환식의 5 내지 14 원환의 불포화 탄화수소기이고, 보다 바람직하게는 페닐기 또는 나프틸기이고, 보다 바람직하게는 페닐기이다.

[0167] 환 B로 표시되는 「단환식 혹은 2환식의 불포화 복소환식기」는, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 갖는 단환식 혹은 2환식의 완전 불포화 또는 부분 불포화 복소환식기이고, 바람직하게는 헤테로 원자로서 질소 원자를 0 내지 4개, 황 원자를 0 내지 2개 및 산소 원자를 0 내지 3개 갖고, 또한 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자 중 어느 것을 적어도 1개 갖는 5 내지 14원환의 불포화 복소환식기, 보다 바람직하게는 이미다졸릴기, 티에닐기, 푸릴기, 피롤릴기, 옥사졸릴기, 이소옥사졸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 티아디아졸릴기, 피라졸릴기, 트리아졸릴기, 테트라졸릴기, 피리딜기, 피라질기, 피리미디닐기, 피리다지닐기, 피라졸로피리딜기, 피라졸로피리미디닐기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 인돌리닐기, 인다졸릴기, 트리아졸로피리딜기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 벤조티에닐기, 벤조푸라닐기, 푸리닐기, 이미다조피리디닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 퀴나졸리닐기, 퀴녹살리닐기, 프탈라지닐기, 메틸렌디옥시페닐기, 에틸렌디옥시페닐기, 디히드로벤조푸라닐기, 1,3-디히드로이소벤조푸라닐기, 디히드로벤조옥사졸릴기(예를 들어, 2,3-디히드로벤조[d]옥사졸릴기), 디히드로벤조옥사지닐기(예를 들어, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐기), 벤조디옥솔릴기(예를 들어, 벤조[d][1,3]디옥솔릴기), 디히드로벤조디옥시닐기(예를 들어, 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐기 등), 또는 디히드로벤조티아졸릴기(예를 들어, 2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴기)이고, 보다 바람직하게는 피리딜기, 피라졸로피리딜기, 피라졸로피리미디닐기, 인돌릴기, 인돌리닐기, 인다졸릴기, 벤조이미다졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 이미다조피리디닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 퀴녹살리닐기, 퀴나졸리닐기, 프탈라지닐기, 디히드로벤조옥사졸릴기, 1,3-디히드로이소벤조푸라닐기, 디히드로벤조옥사지닐기, 벤조디옥솔릴기, 디히드로벤조디옥시닐기 또는 디히드로벤조티아졸릴기이고, 보다 바람직하게는 피리딜기, 피라졸로피리딜기, 인돌릴기, 인돌리닐기, 인다졸릴기, 벤조이미다졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 퀴놀리닐기, 디히드로벤조옥사졸릴기, 1,3-디히드로이소벤조푸라닐기, 디히드로벤조옥사지닐기 또는 디히드로벤조티아졸릴기이고, 보다 바람직하게는 인돌릴기, 인다졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기 또는 벤조트리아졸릴기이다. 상기 환 B로 표시되는 단환식 혹은 2환식의 불포화 복소환기는, 옥소기로 치환되어 있어도 된다. 옥소기로 치환된 단환식 혹은 2환식의 불포화 복소환기에는, 예를 들어 2-옥소-인돌리닐기

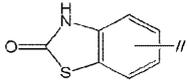


[0168]  
 [0169] 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸릴기



[0170]

[0171] 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴기



[0172]

[0173] 등이 포함된다. 옥소기로 치환된 단환식 혹은 2환식의 불포화 복소환기로서, 바람직하게는 2-옥소-인돌리닐기, 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸릴기 또는 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴기이고, 보다 바람직하게는 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸릴기 또는 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴기이다.

[0174] 환 B로서, 바람직하게는 단환식 혹은 2환식이며 5 내지 14원환의 불포화 탄화수소기, 또는 옥소기로 치환되어 있어도 되고, 헤테로 원자로서 질소 원자를 0 내지 4개, 황 원자를 0 내지 2개 및 산소 원자를 0 내지 3개 갖고, 또한 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자 중 어느 것을 적어도 1개 갖고, 단환식 혹은 2환식인 5 내지 14원환의 불포화 복소환기이고, 보다 바람직하게는 페닐기, 나프틸기, 피리딜기, 피라졸로피리딜기, 피라졸로피리미디닐기, 인돌릴기, 인돌리닐기, 2-옥소-인돌리닐기, 인다졸릴기, 벤조이미다졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 이미다조피리디닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 퀴나졸리닐기, 퀴녹살리닐기, 프탈라지닐기, 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸릴기, 1,3-디히드로이소벤조푸라닐기, 디히드로벤조옥사지닐기, 벤조디옥솔릴기, 디히드로벤조디옥시닐기 또는 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴기이고, 보다 바람직하게는 페닐기, 나프틸기, 피리딜기, 피라졸로피리딜기, 인돌릴기, 인돌리닐기, 인다졸릴기, 벤조이미다졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 퀴놀리닐기, 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸릴기, 1,3-디히드로이소벤조푸라닐기, 디히드로벤조옥사지닐기 또는 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴기이고, 보다 바람직하게는 페닐기, 인돌릴기, 인다졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기 또는 벤조트리아졸릴기이다.

[0175] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, X는 산소 원자 또는 황 원자를 나타낸다. 바람직하게는 산소 원자이다.

[0176] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, R1은 니트로기 또는 시아노기를 나타낸다. 바람직하게는 시아노기이다.

[0177] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, R2는 할로겐 원자를 나타낸다. 바람직하게는 불소 원자이다. R2가 복수 존재하는 경우, 그것들의 R2는 동일해도 상이해도 된다.

[0178] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, 1은 0 내지 2의 정수이고, 바람직하게는 0 내지 1의 정수이다.

[0179] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, R3은 치환기를 갖고 있어도 되는 아미노기, C1-C6알킬기, 할로겐 원자, 시아노기, 옥소기, 히드록실기, 카르바모일기, 술포기, C1-C6알콕시기 또는 아미노(C1-C6알킬)기를 나타낸다. R3이 복수 존재하는 경우, 그것들의 R3은 동일해도 상이해도 된다.

[0180] R3으로 표시되는 「C1-C6알킬기」로서는, 직쇄상 또는 분지쇄상 중 어느 것이어도 되고, 예를 들어 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 이소펜틸기, 헥실기 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 C1-C4알킬기이고, 보다 바람직하게는 메틸기이다.

[0181] R3으로 표시되는 「모노(C1-C6알킬)아미노기」로서는, 메틸아미노기, 에틸아미노기, n-프로필아미노기, 이소프로필아미노기, n-부틸아미노기, 이소부틸아미노기, tert-부틸아미노기, n-펜틸아미노기, 이소펜틸아미노기, 헥실아미노기 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 모노(C1-C4알킬)아미노기이고, 보다 바람직하게는 메틸아미노기, 에틸아미노기 또는 이소프로필아미노기이다.

[0182] R3으로 표시되는 「디(C1-C6알킬)아미노기」로서는, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디(n-프로필)아미노기, 디이소프로필아미노기, 디(n-부틸)아미노기, 디이소부틸아미노기, 디(tert-부틸)아미노기, 디(n-펜틸)아미노기, 디이소펜틸아미노기, 디헥실아미노기, 메틸에틸아미노기, 메틸이소프로필아미노기 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디(n-프로필)아미노기, 디이소프로필아미노기, 디(n-부틸)아미노기, 디이소부틸아미노기, 디(tert-부틸)아미노기, 디(n-펜틸)아미노기, 디이소펜틸아미노기, 디헥실아미노기, 메틸에틸아미노기 또는 메틸이소프로필아미노기이고, 보다 바람직하게는 디(C1-C4알킬)아미노기이고, 보다 바람직하게는 디메틸아미노기이다.

[0183] R3으로 표시되는 「(C3-C7시클로알킬)아미노기」로서는, 시클로프로필아미노기, 시클로부틸아미노기, 시클로펜

틸아미노기, 시클로헥실아미노기 및 시클로헵틸아미노기 등의 (C3-C7시클로알킬)아미노기를 들 수 있으며, 바람직하게는 시클로프로필아미노기, 시클로부틸아미노기, 시클로펜틸아미노기, 시클로헥실아미노기 또는 시클로헵틸아미노기이고, 보다 바람직하게는 시클로부틸아미노기이다.

[0184] R3으로서, 바람직하게는 치환기를 갖고 있어도 되는 아미노기, C1-C6알킬기, 할로젠 원자, 시아노기, 옥소기, 히드록실기, 카르바모일기, 술폰기, C1-C6알콕시기 또는 아미노(C1-C6알킬)기이고, 보다 바람직하게는 치환기로서 C1-C6알킬 또는 C3-C7시클로알킬기를 1 내지 2개 갖고 있어도 되는 아미노기, C1-C6알킬기, 할로젠 원자, 시아노기, 옥소기, 히드록실기, 카르바모일기, 술폰기, C1-C6알콕시기 또는 아미노(C1-C6알킬)기이고, 보다 바람직하게는 아미노기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, (C3-C7시클로알킬)아미노기 또는 C1-C6알킬기이고, 보다 바람직하게는 아미노기, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 이소프로필아미노기, 디메틸아미노기, 시클로부틸아미노기 또는 메틸기이고, 보다 바람직하게는 아미노기 또는 메틸기이고, 보다 바람직하게는 아미노기이다.

[0185] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, m은 0 내지 2의 정수이고, 바람직하게는 0 내지 1의 정수이다.

[0186] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, R4는 할로젠 원자, 히드록실기, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 카르복시기, (C2-C7아실)아미노기, (C2-C7아실)옥시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알킬닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 (C1-C6알킬)카르보닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 4 내지 14원환의 질소 함유 포화 복소환식기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 C6-C14 방향족 탄화수소기를 나타낸다. R4가 복수 존재하는 경우, 그것들의 R4는 동일해도 상이해도 된다.

[0187] 본 발명에 있어서, R4의 적어도 1개가 치환기를 갖는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖는 C3-C7시클로알킬기 또는 치환기를 갖는 카르바모일기인 경우, 해당 치환기로서는, 예를 들어 할로젠 원자, 카르복시기, C1-C6알콕시기, 히드록실기, 치환기로서 히드록실기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알킬기, 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기, 치환기로서 C1-C6알킬기 또는 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기, (C2-C7아실)옥시기, 치환기로서 C1-C6알킬기 또는 C2-C7아실기를 가져도 되는 아미노기, 치환기로서 히드록실기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, (C1-C6알콕시)(C1-C6알킬)기 등을 들 수 있다. 해당 치환기가 복수 존재하는 경우, 그것들은 동일해도 상이해도 된다.

[0188] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기」에 있어서의 「C1-C8알킬기」로서는, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기 또는 옥틸기이고, 보다 바람직하게는 C1-C6알킬기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기 또는 헥실기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기 또는 tert-부틸기이다

[0189] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기」에 있어서의 「치환기」로서는, 상기와 같은 치환기가 예시되지만, 바람직하게는 할로젠 원자, 아미노기, 히드록실기, 카르복시기, 카르바모일기, 알킬카르바모일기, 아실아미노기, 알콕시기, 히드록시시클로알킬기 또는 아실옥시기이고, 보다 바람직하게는 할로젠 원자, 아미노기, 히드록실기, 카르복시기, 카르바모일기, (C1-C6알킬)카르바모일기, (C2-C7아실)아미노기, C1-C6알콕시기, C3-C7시클로알킬기, 히드록시(C3-C7시클로알킬)기 또는 (C2-C7아실)옥시기이고, 보다 바람직하게는 할로젠 원자, 아미노기, 히드록실기, 카르복시기, 카르바모일기, (C1-C6알킬)카르바모일기, (C1-C6알킬)카르보닐아미노기, C1-C6알콕시기, C3-C7시클로알킬기, 히드록시(C3-C7시클로알킬)기 또는 (C1-C6알킬)카르보닐옥시기이고, 보다 바람직하게는 불소 원자, 아미노기, 히드록실기, 카르복시기, 카르바모일기, 메틸카르바모일기, 디메틸카르바모일기, 아세틸아미노기, 메톡시기, 히드록시시클로프로필기 또는 메틸카르보닐옥시기이다.

[0190] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기」로서는, 바람직하게는 비치환된 C1-C8알킬기, 또는 치환기로서 할로젠 원자, 아미노기, 히드록실기, 카르복시기, 카르바모일기, (C1-C6알킬)카르바모일기, (C1-C6알킬)카르보닐아미노기, C1-C6알콕시기, C3-C7시클로알킬기, 히드록시(C3-C7시클로알킬)기, 혹은 (C1-C6알킬)카르보닐옥시기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, tert-부틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 플루오로에틸기, 아미노에틸기, 히드록시메틸기, 히드록시에틸기, 히드록시프로필기, 히드록시디메틸에틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시메틸부틸기, 히드록시에틸부틸기, 카르복시메틸기, 카르바모일메틸기, 메틸카르바모일메틸기, 디메틸카르바모일메틸기, 아세틸

아미노에틸기, 메톡시에틸기, 히드록시시클로프로필메틸기, 히드록시시클로프로필에틸기, 히드록시시클로부틸메틸기 또는 메틸카르보닐옥시에틸기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, tert-부틸기, 디플루오로메틸기, 히드록시에틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시메틸부틸기, 히드록시에틸부틸기, 카르바모일메틸기, 메틸카르바모일메틸기, 디메틸카르바모일메틸기, 메톡시에틸기, 히드록시시클로프로필메틸기, 히드록시시클로부틸메틸기 또는 메틸카르보닐옥시에틸기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 디플루오로메틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시메틸부틸기, 히드록시시클로부틸메틸기, 메톡시에틸기 또는 히드록시시클로부틸메틸기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 디플루오로메틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시에틸부틸기 또는 히드록시시클로부틸메틸기이다.

[0191] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알케닐기」는, 바람직하게는 비치환된 C2-C6알케닐기이고, 보다 바람직하게는 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 2-메틸-2-프로페닐기, 이소프로페닐기, 1-, 2- 혹은 3-부테닐기, 이소부테닐기, 2-, 3- 혹은 4-펜테닐기, 2-메틸-2-부테닐기, 3-메틸-2-부테닐기, 5-헥세닐기, 1-시클로펜테닐기, 1-시클로헥세닐기 또는 3-메틸-3-부테닐기이고, 보다 바람직하게는 이소부테닐기이다.

[0192] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알킬닐기」에 있어서의 「C2-C6알킬닐기」로서는, 에틸닐기, 1- 혹은 2-프로피닐기, 1-, 2- 혹은 3-부티닐기, 1-메틸-2-프로피닐기 등을 들 수 있다. 「치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알킬닐기」로서, 바람직하게는 비치환된 C2-C6알킬닐기이다.

[0193] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기」에 있어서의 「C1-C6알콕시기」로서는, 바람직하게는 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, 펜틸옥시기, 또는 헥실옥시기이고, 보다 바람직하게는 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기이다.

[0194] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기」에 있어서의 「치환기」로서는, 상기와 같은 치환기가 예시되지만, 바람직하게는 히드록실기, 또는 5 내지 14원환인 불포화 탄화수소기이고, 보다 바람직하게는 히드록실기, 또는 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기이고, 보다 바람직하게는 히드록실기 또는 페닐기이다.

[0195] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기」는, 바람직하게는 치환기로서 히드록실기, 또는 5 내지 14원환인 불포화 탄화수소기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기이고, 보다 바람직하게는 치환기로서 히드록실기, 또는 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기이고, 보다 바람직하게는 치환기로서 히드록실기, 또는 페닐기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기이고, 보다 바람직하게는 메톡시기, 히드록시프로폭시기 또는 벤질옥시기이다.

[0196] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기」는, 바람직하게는 치환기로서 히드록시알킬기, 알콕시알킬기, 히드록시시클로알킬기, 또는 불포화 탄화수소 카르바모일기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기이고, 보다 바람직하게는 치환기로서 히드록시(C1-C4알킬기), (C1-C4알콕시)(C1-C4알킬기), 히드록시(C3-C7시클로알킬기), 또는 (C6-C14 방향족 탄화수소)카르바모일기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기이고, 보다 바람직하게는 치환기로서 히드록시(C1-C4알킬기), (C1-C4알콕시)(C1-C4알킬기), 히드록시(C3-C7시클로알킬기), 또는 페닐 카르바모일기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기이고, 보다 바람직하게는 시클로프로필기, 히드록시메틸시클로프로필기, 메톡시메틸시클로프로필기, 히드록시시클로프로필시클로프로필기 또는 페닐카르바모일시클로프로필기, 보다 바람직하게는 시클로프로필기 또는 히드록시메틸시클로프로필기이고, 보다 바람직하게는 시클로프로필기이다.

[0197] R4로 표시되는 「모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기」는, 바람직하게는 메틸아미노기, 에틸아미노기, n-프로필아미노기, 이소프로필아미노기, n-부틸아미노기, 이소부틸아미노기, tert-부틸아미노기, n-펜틸아미노기, 이소펜틸아미노기, 헥실아미노기, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디(n-프로필)아미노기, 디이소프로필아미노기, 디(n-부틸)아미노기, 디이소부틸아미노기, 디(tert-부틸)아미노기, 디(n-펜틸)아미노기, 디이소펜틸아미노기, 디헥실아미노기, 메틸에틸아미노기 또는 메틸이소프로필아미노기이고, 보다 바람직하게는 메틸아미노기, 에틸아미노기, n-프로필아미노기, 이소프로필아미노기, n-부틸아미노기, 이소부틸아미노기, tert-부틸아미노기, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디(n-프로필)아미노기, 디이소프로필아미노기, 디(n-부틸)아미노기, 디이소부틸아미노기, 디(tert-부틸)아미노기, 메틸에틸아미노기 또는 메틸이소프로필아미노기이고, 보다 바람직하게는 디메틸아미노기이다.

[0198] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기」는, 바람직하게는 치환기로서 알킬기를 갖고 있어도

되는 카르바모일기이고, 보다 바람직하게는 치환기로서 C1-C6알킬기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기이고, 보다 바람직하게는 카르바모일기, 메틸카르바모일기, 디메틸카르바모일기이다.

[0199] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 (C1-C6알킬)카르보닐기」에 있어서의 「알킬카르보닐기」로서는, 메틸카르보닐기, 에틸카르보닐기, n-프로필카르보닐기, 이소프로필카르보닐기, n-부틸카르보닐기, 이소부틸카르보닐기, tert-부틸카르보닐기, n-펜틸카르보닐기, 이소펜틸카르보닐기, 헥실카르보닐기 등의 직쇄상 또는 분지쇄상의 (C1-C6알킬)카르보닐기를 들 수 있다.

[0200] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 4 내지 14원환의 질소 함유 포화 복소환식기」에 있어서의 「질소 원자를 갖는 포화 복소환식기」로서는, 모르폴리닐기, 아제티디닐기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기 등을 들 수 있다.

[0201] R4로 표시되는 「치환기를 갖고 있어도 되는 C6-C14 방향족 탄화수소기」는, 페닐기, 톨루일기, 크실릴기, 나프틸기, 안트라세닐기, 페난트릴기, 플루오레닐기, 테트라히드로나프틸기 등의 C6-C14의 치환기로서 메틸기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기를 들 수 있다.

[0202] R4로서, 바람직하게는 할로겐 원자, 히드록실기, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 카르복시기, (C2-C7아실)아미노기, (C2-C7아실)옥시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알킬닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 (C1-C6알킬)카르보닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 4 내지 14원환의 질소 함유 포화 복소환식기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 C6-C14 방향족 탄화수소기이고, 보다 바람직하게는 할로겐 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기이고, 보다 바람직하게는 할로겐 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 치환기로서 할로겐 원자, 아미노기, 히드록실기, 카르복시기, 카르바모일기, (C1-C6알킬)카르바모일기, (C1-C6알킬)카르보닐아미노기, C1-C6알콕시기, C3-C7시클로알킬기, 히드록시(C3-C7시클로알킬)기, 혹은 (C1-C6알킬)카르보닐옥시기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알킬기, C2-C6알케닐기, 치환기로서 히드록실기, 혹은 단환식이며, 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기로서 히드록실기, 히드록시(C1-C4알킬)기, (C1-C4알콕시)(C1-C4알킬)기, 히드록시(C3-C7시클로알킬)기, 혹은 (C6-C14 방향족 탄화수소) 치환 카르바모일기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 또는 치환기로서 C1-C6알킬기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기이고, 보다 바람직하게는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, tert-부틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 플루오로에틸기, 아미노에틸기, 히드록시메틸기, 히드록시에틸기, 히드록시프로필기, 히드록시디메틸에틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시메틸부틸기, 히드록시에틸부틸기, 카르복시메틸기, 카르바모일메틸기, 메틸카르바모일메틸기, 디메틸카르바모일메틸기, 아세틸아미노에틸기, 메톡시에틸기, 히드록시시클로프로필메틸기, 히드록시시클로프로필에틸기, 히드록시시클로부틸메틸기, 메틸카르보닐옥시에틸기, 이소부테닐기, 메톡시기, 히드록시프로폭시기, 시클로프로필기, 히드록시메틸시클로프로필기, 메톡시메틸시클로프로필기, 히드록시시클로프로필시클로프로필기, 페닐카르바모일시클로프로필기, 벤질옥시기, 디메틸아미노기, 카르바모일기, 메틸카르바모일기 또는 디메틸카르바모일기이고, 보다 바람직하게는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, tert-부틸기, 디플루오로메틸기, 히드록시에틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시메틸부틸기, 히드록시에틸부틸기, 카르바모일메틸기, 메틸카르바모일메틸기, 디메틸카르바모일메틸기, 메톡시에틸기, 히드록시시클로프로필메틸기, 히드록시시클로부틸메틸기, 메틸카르보닐옥시에틸기, 메톡시기, 시클로프로필기, 히드록시메틸시클로프로필기, 디메틸아미노기, 카르바모일기, 메틸카르바모일기 또는 디메틸카르바모일기이고, 보다 바람직하게는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 시아노기, 메틸기, 디플루오로메틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시메틸부틸기, 히드록시에틸부틸기, 메톡시에틸기, 히드록시시클로부틸메틸기 또는 시클로프로필기이고, 보다 바람직하게는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 시아노기, 메틸기, 디플루오로메틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시에틸부틸기 또는 히드록시시클로부틸메틸기이다.

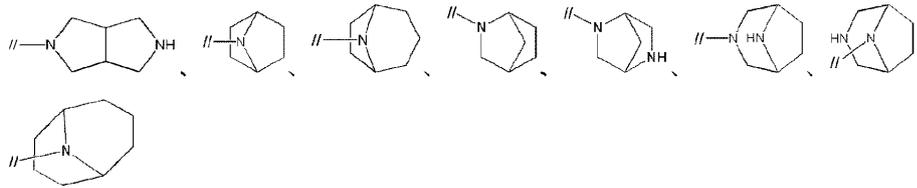
[0203] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, n은 0 내지 5의 정수이고, 바람직하게는 0 내지 3의 정수이다.

[0204] 본 발명 화합물로서는, 바람직하게는 식 (I) 중에 있어서 환 A는 단환식, 가교환식 또는 스피로환식의 질소 함

유 포화 복소환기이고,

- [0205] 환 B는 단환식 혹은 2환식의 불포화 탄화수소기, 또는 옥소기로 치환되어 있어도 되는 단환식 혹은 2환식의 불포화 복소환기이고,
- [0206] X는 O 또는 S이고,
- [0207] R1은 니트로기 또는 시아노기이고,
- [0208] R2는 할로겐 원자이고,
- [0209] R3은 치환기를 갖고 있어도 되는 아미노기, C1-C6알킬기, 할로겐 원자, 시아노기, 옥소기, 히드록실기, 카르바모일기, 술폰기, C1-C6알콕시기 또는 아미노(C1-C6알킬)기이고,
- [0210] R4는 할로겐 원자, 히드록실기, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 카르복시기, (C2-C7아실)아미노기, (C2-C7아실)옥시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알키닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 (C1-C6알킬)카르보닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 4 내지 14원환의 질소 함유 포화 복소환식기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 C6-C14 방향족 탄화수소기이고,
- [0211] l은 0 내지 2의 정수이고,
- [0212] m은 0 내지 2의 정수이고,
- [0213] n은 0 내지 5의 정수이고,
- [0214] l이 2인 경우, 2개의 R2는 동일해도 상이해도 되고,
- [0215] m이 2인 경우, 2개의 R3은 동일해도 상이해도 되고,
- [0216] n이 2 내지 5인 경우, 2 내지 5개의 R4는 동일해도 상이해도 되는
- [0217] 화합물 또는 그의 염이다.
- [0218] 보다 바람직하게는, 식 (I) 중에 있어서 환 A는 헤테로 원자로서 질소 원자를 1 내지 3개, 황 원자를 0 내지 1개 및 산소 원자를 0 내지 2개 갖고, 단환식, 가교환식 또는 스피로환식인 4 내지 14원환의 질소 함유 포화 복소환기이고,
- [0219] 환 B는, 단환식 혹은 2환식이며 5 내지 14원환의 불포화 탄화수소기, 또는 옥소기로 치환되어 있어도 되고, 헤테로 원자로서 질소 원자를 0 내지 4개, 황 원자를 0 내지 2개 및 산소 원자를 0 내지 3개 갖고, 또한 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자 중 어느 것을 적어도 1개 갖고, 단환식 혹은 2환식인 5 내지 14원환의 불포화 복소환기이고,
- [0220] X는 O 또는 S이고,
- [0221] R1은 니트로기 또는 시아노기이고,
- [0222] R2는 할로겐 원자이고,
- [0223] R3은 아미노기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, (C3-C7시클로알킬)아미노기 또는 C1-C6알킬기이고,
- [0224] R4는 할로겐 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기이고,
- [0225] R4의 적어도 1개가 치환기를 갖는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖는 C3-C7시클로알킬기, 또는 치환기를 갖는 카르바모일기인 경우, 해당 치환기는 할로겐 원자, 카르복시기, C1-C6알콕시기, 히드록실기, 치환기로서 히드록실기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알킬기, 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기, 치환기로서 C1-C6알킬기 또는 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기, (C2-C7아실)옥시기, 치환기로서 C1-C6알킬기 또는 C2-C7아실기를 가져도 되는 아미노기, 치환기로서 히드록실기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 또는 (C1-C6알콕시)(C1-C6알킬)기이다. 해당 치환기가 복수 존재하는 경우, 그것들은 동일해도 상이해도 되고,

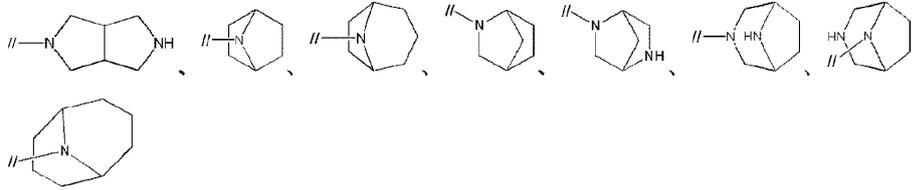
- [0226] 1은 0 내지 2의 정수이고,
- [0227] m은 0 내지 2의 정수이고,
- [0228] n은 0 내지 5의 정수이고,
- [0229] 1이 2인 경우, 2개의 R2는 동일해도 상이해도 되고,
- [0230] m이 2인 경우, 2개의 R3은 동일해도 상이해도 되고,
- [0231] n이 2 내지 5인 경우, 2 내지 5개의 R4는 동일해도 상이해도 되는
- [0232] 화합물 또는 그의 염이다.
- [0233] 보다 바람직하게는, 식 (I) 중에 있어서 환 A는 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기,



- [0234] , 2,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 3,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.4]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.5]데카닐기 또는 9-옥사-디아자스피로[3.5]노나닐기이고,
- [0236] 환 B는, 단환식 혹은 2환식이며 5 내지 14원환의 불포화 탄화수소기, 또는 옥소기로 치환되어 있어도 되고, 헤테로 원자로서 질소 원자를 0 내지 4개, 황 원자를 0 내지 2개 및 산소 원자를 0 내지 3개 갖고, 또한 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자 중 어느 것을 적어도 1개 갖고, 단환식 혹은 2환식인 5 내지 14원환의 불포화 복소환기이고,
- [0237] X는 0 또는 S이고,
- [0238] R1은 니트로기 또는 시아노기이고,
- [0239] R2는 할로젠 원자이고,
- [0240] R3은 아미노기, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 이소프로필아미노기, 디메틸아미노기, 시클로부틸아미노기 또는 메틸기이고,
- [0241] R4는 할로젠 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기이고,
- [0242] R4의 적어도 1개가 치환기를 갖는 C1-C8알킬기, 치환기를 갖는 C2-C6알케닐기, 치환기를 갖는 C1-C6알콕시기, 치환기를 갖는 C3-C7시클로알킬기, 또는 치환기를 갖는 카르바모일기인 경우, 해당 치환기는 할로젠 원자, 카르복시기, C1-C6알콕시기, 히드록실기, 치환기로서 히드록실기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알킬기, 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기, 치환기로서 C1-C6알킬기 또는 단환식이며 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기, C2-C7아실기, 치환기로서 C1-C6알킬기 또는 C2-C7아실기를 가져도 되는 아미노기, 치환기로서 히드록실기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기 또는 (C1-C6알콕시)(C1-C6알킬)기이다. 해당 치환기가 복수 존재하는 경우, 그것들은 동일해도 상이해도 되고,
- [0243] 1은 0 내지 2의 정수이고,
- [0244] m은 0 내지 2의 정수이고,
- [0245] n은 0 내지 5의 정수이고,
- [0246] 1이 2인 경우, 2개의 R2는 동일해도 상이해도 되고,

- [0247] m이 2인 경우, 2개의 R3은 동일해도 상이해도 되고,
- [0248] n이 2 내지 5인 경우, 2 내지 5개의 R4는 동일해도 상이해도 되는
- [0249] 화합물 또는 그의 염이다.

[0250] 보다 바람직하게는, 식 (I) 중에 있어서 환 A는 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기,



- [0251]
- [0252] , 2,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 3,7-디아자스피로[3.4]옥타닐기, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,7-디아자스피로[3.5]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.4]노나닐기, 3,8-디아자스피로[4.5]데카닐기 또는 9-옥사-디아자스피로[3.5]노나닐기이고,

[0253] 환 B는, 단환식 혹은 2환식이며 5 내지 14원환의 불포화 탄화수소기, 또는 옥소기로 치환되어 있어도 되고, 헤테로 원자로서 질소 원자를 0 내지 4개, 황 원자를 0 내지 2개 및 산소 원자를 0 내지 3개 갖고, 또한 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자 중 어느 것을 적어도 1개 갖고, 단환식 혹은 2환식인 5 내지 14원환의 불포화 복소환기이고,

[0254] X는 0 또는 S이고,

[0255] R1은 니트로기 또는 시아노기이고,

[0256] R2는 할로겐 원자이고,

[0257] R3은 아미노기, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 이소프로필아미노기, 디메틸아미노기, 시클로부틸아미노기 또는 메틸기이고,

[0258] R4는 할로겐 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 치환기로서 할로겐 원자, 아미노기, 히드록실기, 카르복시기, 카르바모일기, (C1-C6알킬)카르바모일기, (C1-C6알킬)카르보닐아미노기, C1-C6알콕시기, (C1-C6알킬)카르보닐기, C3-C7시클로알킬기, 히드록시(C3-C7시클로알킬)기, 혹은 (C1-C6알킬)카르보닐옥시기를 갖고 있어도 되는 C1-C8알킬기, C2-C6알케닐기, 치환기로서 히드록실기, 혹은 단환식이며, 5 내지 10원환인 불포화 탄화수소기를 갖고 있어도 되는 C1-C6알콕시기, 치환기로서 히드록실기, 히드록시(C1-C4알킬)기, (C1-C4알콕시)(C1-C4알킬)기, 히드록시(C3-C7시클로알킬)기, 혹은 (C6-C14 방향족 탄화수소) 치환 카르바모일기를 갖고 있어도 되는 C3-C7시클로알킬기, 모노 혹은 디(C1-C6알킬)아미노기, 또는 치환기로서 C1-C6알킬기를 갖고 있어도 되는 카르바모일기이고,

[0259] l은 0 내지 2의 정수이고,

[0260] m은 0 내지 2의 정수이고,

[0261] n은 0 내지 5의 정수이고,

[0262] l이 2인 경우, 2개의 R2는 동일해도 상이해도 되고,

[0263] m이 2인 경우, 2개의 R3은 동일해도 상이해도 되고,

[0264] n이 2 내지 5인 경우, 2 내지 5개의 R4는 동일해도 상이해도 되는

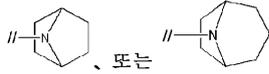
[0265] 화합물 또는 그의 염이다.

[0266] 보다 바람직하게는, 식 (I) 중에 있어서 환 A는 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기,



- [0285] 환 B는 페닐기, 나프틸기, 피리딜기, 피라졸로피리딜기, 인돌릴기, 인돌리닐기, 인다졸릴기, 벤조이미다졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 퀴놀리닐기, 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸릴기, 1,3-디히드로이소벤조푸라닐기, 디히드로벤조옥사지닐기 또는 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴기이고,
- [0286] X는 0 또는 S이고,
- [0287] R1은 시아노기이고,
- [0288] R2는 불소 원자이고,
- [0289] 당해 R2는 페닐기 상에서 R1에 대하여 오르토 위치에 존재하고,
- [0290] R3은 아미노기, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 이소프로필아미노기, 디메틸아미노기, 시클로부틸아미노기 또는 메틸기이고(R3이 복수 존재하는 경우, 그것들의 R3은 동일해도 상이해도 됨),
- [0291] R4는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 니트로기, 시아노기, 카르복시기, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, tert-부틸기, 디플루오로메틸기, 히드록시에틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시메틸부틸기, 히드록시에틸부틸기, 카르바모일메틸기, 메틸카르바모일메틸기, 디메틸카르바모일메틸기, 메톡시에틸기, 히드록시시클로프로필메틸기, 히드록시시클로부틸메틸기, 메틸카르보닐옥시에틸기, 메톡시기, 시클로프로필기, 히드록시메틸시클로프로필기, 디메틸아미노기, 카르바모일기, 메틸카르바모일기 또는 디메틸카르바모일기이고,
- [0292] l은 0 내지 2의 정수이고,
- [0293] m은 0 내지 2의 정수이고,
- [0294] n은 0 내지 3의 정수를 나타내고,
- [0295] m이 2인 경우, 2개의 R3은 동일해도 상이해도 되고,
- [0296] n이 2 내지 3인 경우, 2 내지 3개의 R4는 동일해도 상이해도 되는
- [0297] 화합물 또는 그의 염이다.
- [0298] 보다 바람직하게는, 식 (I) 중에 있어서 환 A는 피롤리디닐기,
- The image shows two chemical structures of 2,8-diazaspiro[3.5]nonane. The first structure is a bicyclic system with a five-membered ring fused to a six-membered ring, with a nitrogen atom at the bridgehead position. The second structure is a similar bicyclic system but with a different ring fusion pattern, also featuring a nitrogen atom at the bridgehead position.
- [0299] , 또는 2,8-디아자스피로[3.5]노나닐기이고,
- [0300] 환 B는 페닐기, 인돌릴기, 인다졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기 또는 벤조트리아졸릴기이고,
- [0301] X는 0이고,
- [0302] R1은 시아노기이고,
- [0303] R2는 불소 원자이고,
- [0304] 당해 R2는 페닐기 상에서 R1에 대하여 오르토 위치에 존재하고,
- [0305] R3은 아미노기 또는 메틸기이고(R3이 복수 존재하는 경우, 그것들의 R3은 동일해도 상이해도 됨),
- [0306] R4는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 시아노기, 메틸기, 디플루오로메틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시메틸부틸기, 히드록시에틸부틸기, 메톡시에틸기, 히드록시시클로부틸메틸기 또는 시클로프로필기이고,
- [0307] l은 0 내지 2의 정수이고,
- [0308] m은 0 내지 2의 정수이고,
- [0309] n은 0 내지 3의 정수를 나타내고,
- [0310] m이 2인 경우, 2개의 R3은 동일해도 상이해도 되고,
- [0311] n이 2 내지 3인 경우, 2 내지 3개의 R4는 동일해도 상이해도 되는
- [0312] 화합물 또는 그의 염이다.
- [0313]

[0314] 보다 바람직하게는, 식 (I) 중에 있어서 환 A는 피롤리딘기,



[0315]

[0316] 이고,

[0317] 환 B는 페닐기, 인돌릴기, 인다졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기 또는 벤조트리아졸릴기이고,

[0318] X는 O이고,

[0319] R1은 시아노기이고,

[0320] R2는 불소 원자이고,

[0321] 당해 R2는 페닐기 상에서 R1에 대하여 오르토 위치에 존재하고,

[0322] R3은 아미노기이고(R3이 복수 존재하는 경우, 그것들의 R3은 동일해도 상이해도 됨),

[0323] R4는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 시아노기, 메틸기, 디플루오로메틸기, 히드록시메틸프로필기, 히드록시 에틸부틸기 또는 히드록시시클로부틸메틸기이고,

[0324] l은 0 내지 2의 정수이고,

[0325] m은 0 내지 2의 정수이고,

[0326] n은 0 내지 3의 정수를 나타내고,

[0327] m이 2인 경우, 2개의 R3은 동일해도 상이해도 되고,

[0328] n이 2 내지 3인 경우, 2 내지 3개의 R4는 동일해도 상이해도 되는

[0329] 화합물 또는 그의 염.

[0330] 구체적인 본 발명의 화합물로서는, 이하의 실시예에서 제조되는 화합물을 예시할 수 있지만, 이들로는 한정되지 않는다.

[0331] 바람직한 본 발명의 화합물로서는 이하의 것을 예시할 수 있다:

[0332] 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴;

[0333] 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴;

[0334] 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴;

[0335] (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴;

[0336] 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴;

[0337] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'', 3-디플루오로-4''-(2-히드록시-2-메틸프로필)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B;

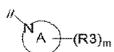
[0338] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B;

[0339] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B;

[0340] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-

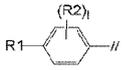
메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B;

- [0341] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴;
- [0342] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X;
- [0343] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴;
- [0344] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6,7-디플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X;
- [0345] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6,7-디플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴;
- [0346] (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(5-플루오로-3-(2-히드록시-2-메틸프로필)벤조[d]이소옥사졸6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴;
- [0347] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X;
- [0348] 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴-isomer-X;
- [0349] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴;
- [0350] 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴;
- [0351] 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴;
- [0352] 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴-isomer-X;
- [0353] 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴;
- [0354] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-브로모-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X;
- [0355] 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-브로모-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴.
- [0356] 이어서, 본 발명에 관한 화합물의 제조법에 대하여 설명한다.
- [0357] 본 발명 화합물 (I)은, 예를 들어 하기의 제조법 또는 실시예에 나타내는 방법 등에 의해 제조할 수 있다. 단, 본 발명 화합물 (I)의 제조법은 이들 반응예로 한정되는 것은 아니다.
- [0358] [공정 1 내지 5에 있어서, 식 중, L1, L2 및 L3은 각각 독립적으로 탈리기 또는 NH<sub>2</sub> 혹은 OH를 나타내고, W는 히드록실기, C1-C6알콕시기 또는



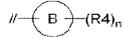
[0359]

[0360] 를 나타내고, Q1은 L1 또는



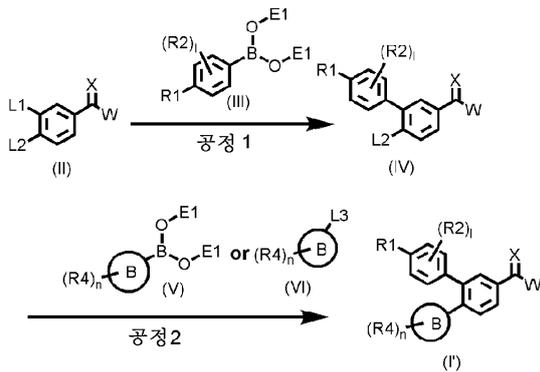
[0361]

[0362] 를 나타내고, Q2는 L2 또는



[0363]

[0364] 를 나타내고, E1은 수소 혹은 치환기를 갖고 있어도 되는 C1 내지 C6알킬기를 나타내고, E1이 치환기를 갖고 있어도 되는 C1 내지 C6알킬기인 경우, B00와 하나가 되어 환을 형성해도 되고, X, 환 A, 환 B, R1, R2, R3, R4, l, m 및 n은 상기와 동일한 의미임]



[0365]

[0366] (공정 1) 스즈키 반응

[0367] 본 공정은, 일반식 (II)로 표시되는 화합물을 사용하여, 스즈키 반응에 의해 일반식 (IV)로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이다.

[0368] 본 공정은, 통상 공지된 방법(예를 들어, Chemical Reviews, Vol.95, p.2457, 1995)에 준하여 행할 수 있다. 치환기의 보호, 보호기의 제거 및 변환, 및 탈리기 L1, L2 및 L3의 변환에 대해서는 적절히 행할 수 있다.

[0369] L1, L2 및 L3으로 표시되는 탈리기로서는, 예를 들어 염소 원자, 브롬 원자 혹은 요오드 원자 등의 할로겐 원자, 트리플루오로메틸술포닐옥시기, p-톨릴술포닐옥시기 등의 유기 술포닐옥시기 등을 들 수 있다.

[0370] 방향족 보론산 혹은 방향족 보론산에스테르(III)의 사용량은, 일반식 (II)로 표시되는 화합물 1몰에 대하여 0.5 내지 10몰 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.8 내지 3몰이다.

[0371] 전이 금속 촉매로서는, 예를 들어 아세트산팔라듐, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드, 비스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 등의 팔라듐 촉매, 염화니켈 등의 니켈 촉매 등을 들 수 있다.

[0372] 필요에 따라, 리간드를 첨가하여 사용해도 된다.

[0373] 리간드로서는 트리페닐포스핀, 트리시클로헥실포스핀, (디페닐포스피노)페로센, 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐, Silica-SMAP 등을 들 수 있다. 전이 금속 촉매의 사용량은 촉매의 종류에 따라 상이하지만, 일반식 (II)로 표시되는 화합물 1몰에 대하여 통상 0.0001 내지 1몰, 바람직하게는 0.01 내지 0.5몰, 리간드의 사용량은 일반식 (II)로 표시되는 화합물 1몰에 대하여 통상 0.0001 내지 4몰, 바람직하게는 0.01 내지 2몰이다.

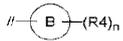
[0374] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민 등의 유기 아민류, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 인산나트륨, 인산삼칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 알칼리 금속염, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 나트륨tert-부톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드 등의 알칼리 금속 알콕사이드 등을 들 수 있다. 염기의 사용량은, 일반식 (II)로 표시되는 화합물 1몰에 대하여 통상 0.1 내지 10몰, 바람직하게는 1 내지 5몰이다.

[0375] 용매로서는, 반응에 악영향을 미치지 않는 것이면 되고, 예를 들어 톨루엔, 아세토니트릴, 1,2-디메톡시에탄,

테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 에탄올, N,N-디메틸포름아미드, 물 혹은 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응 시간은 0.1 내지 7일간이며, 바람직하게는 0.5 내지 24시간이다. 반응 온도로서는 0℃ 내지 용매가 비등하는 온도이며, 바람직하게는 20℃ 내지 160℃이다.

[0376] 이와 같이 하여 얻어지는 일반식 (IV)로 표시되는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단, 예를 들어 농축, 감압 농축, 결정화, 용매 추출, 재침전, 크로마토그래피 등에 의해 단리 정제하거나 또는 단리 정제하지 않고 다음 공정에 사용할 수 있다.

[0377] 또한, 일반식 (II)로 표시되는 화합물에 후술하는 (공정 2)와 마찬가지로 일반식 (V) 또는 (VI)으로 표시되는 화합물을 반응시켜, L2를



[0378] 로 변환하는 반응을 먼저 행해도 된다.  
[0379]

[0380] (공정 2) 스즈키 반응

[0381] 본 공정은, 일반식 (IV)로 표시되는 화합물을 사용하여, 스즈키 반응에 의해 일반식 (I')으로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이다.

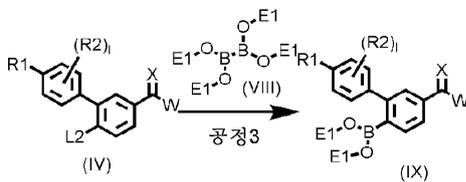
[0382] 본 공정은, (공정 1)의 방법과 마찬가지로 행할 수 있다.

[0383] L2(L2를



[0384] 로 변환하는 반응을 먼저 행한 경우에 L1)이 보론산 또는 보론산에스테르 유도체인 경우, 반응에는 화합물 (VI)을 사용한다.

[0386] (VI)의 L3로서는 (공정 1)의 L1, L2와 마찬가지로이며, (VI)의 사용량은 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 1몰에 대하여 통상 1 내지 10몰, 바람직하게는 1 내지 5몰이다.



[0387] (공정 3) 보론산에스테르화 반응

[0389] 본 공정은, 일반식 (IV)로 표시되는 화합물과 디보란 화합물 (VIII)을 사용하여, 전이 금속 촉매, 염기 존재하에 필요에 따라 리간드를 첨가해도 되는 보론산에스테르화 반응에 의해 일반식 (IX)로 표시되는 L2가 보론산에스테르로 변환된 화합물을 제조하는 방법이다.

[0390] 디보란 화합물 (VIII)의 사용량은, 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 1몰에 대하여 1 내지 10몰 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1 내지 5몰이다.

[0391] 전이 금속 촉매는, 공정 1의 경우와 마찬가지로 사용할 수 있다.

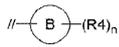
[0392] 염기는 공정 1의 경우에 더하여, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨 등을 사용할 수 있다.

[0393] 리간드는 공정 1의 경우와 마찬가지로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 Silica-SMAP이다.

[0394] 용매는, 공정 1의 경우와 마찬가지로 사용할 수 있다.

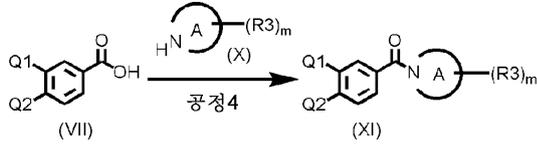
[0395] 반응 온도는 통상 0 내지 200℃, 바람직하게는 50 내지 160℃이다. 반응 시간은 통상 5분 내지 3일간, 바람직하게는 5분 내지 10시간이다.

[0396] 본 공정 3보다 앞에 일반식 (II)로 표시되는 화합물에



[0397]

[0398] 을 먼저 도입하고, 그 후에 당해 공정 3과 마찬가지로의 조작에 의해 L1에 대하여 보론산에스테르화 반응을 행해도 된다.



[0399]

[0400] (공정 4) 아미드화 반응

[0401] 본 공정은, 일반식 (VII)로 표시되는 카복실산 화합물과 일반식 (X)으로 표시되는 아민 화합물 및 촉합제를 사용하여, 아미드화 반응에 의해 일반식 (XI)로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이다.

[0402] 아민 화합물 (X)의 사용량은, 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 1몰에 대하여 0.5 내지 10몰 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.8 내지 5몰이다.

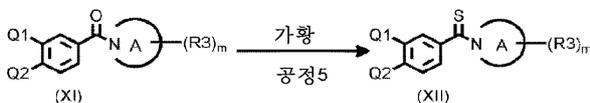
[0403] 촉합제로서는, 예를 들어 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스디메틸아미노포스포늄염, 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄클로라이드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드와 1-히드록시벤조트리아졸의 조합, 0-(7-아자벤조트리아조-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 등을 들 수 있다. 첨가량으로서, 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 1몰에 대하여 1 내지 100몰이고, 바람직하게는 1 내지 5몰이다.

[0404] 또한, 상기 반응은 필요에 따라 염기를 첨가할 수 있다. 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 유기 염기, 또는 탄산칼륨 등의 무기 염기를 들 수 있다. 첨가량으로서, 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 1몰에 대하여 1 내지 100몰이고, 바람직하게는 1 내지 10몰이다.

[0405] 용매로서는, 반응에 지장이 없는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 톨루엔, 클로로포름, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 등 또는 그의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0406] 반응 온도는 통상, -78 내지 200℃, 바람직하게는 0 내지 50℃이다. 반응 시간은 통상 5분 내지 3일간, 바람직하게는 5분 내지 10시간이다.

[0407] 이와 같이 하여 얻어지는 일반식 (XI)로 표시되는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단, 예를 들어 농축, 감압 농축, 결정화, 용매 추출, 재침전, 크로마토그래피 등에 의해 단리 정제하거나 또는 단리 정제하지 않고 다음 공정에 사용할 수 있다.



[0408]

[0409] (공정 5) 티오회 반응

[0410] 본 공정은, 일반식 (XI)로 표시되는 화합물과 티오회 시약을 사용하는 반응에 의해 일반식 (XII)로 표시되는 티오아미드 화합물을 제조하는 방법이다.

[0411] 티오회 시약으로서, 예를 들어 로손 시약 등을 들 수 있다. 첨가량으로서, 일반식 (XI)로 표시되는 화합물 1몰에 대하여 1 내지 10몰이며, 바람직하게는 1 내지 5몰이다.

[0412] 용매는, 공정 1의 경우와 마찬가지로 사용할 수 있다.

[0413] 반응 온도는 통상 0 내지 200℃, 바람직하게는 0 내지 100℃이다. 반응 시간은 통상 5분 내지 3일간, 바람직하게는 5분 내지 10시간이다.

- [0414] 이와 같이 하여 얻어지는 일반식 (XII)로 표시되는 화합물은, 공지된 분리 정제 수단, 예를 들어 농축, 감압 농축, 결정화, 용매 추출, 재침전, 크로마토그래피 등에 의해 단리 정제하거나 또는 단리 정제하지 않고 다음 공정에 사용할 수 있다.
- [0415] 치환기 W, X, 탈리기 L1, L2 및 L3의 변환에 대해서는 적절히 행할 수 있다
- [0416] 공정 1 내지 5 중 어느 것으로도 적절히 치환기의 보호, 보호기의 제거 및 변환을 행할 수 있으며, 예를 들어 아미노기, 이미노기, 수산기, 카르복실기, 카르보닐기 및 아미드기, 및 인돌과 같은 활성 프로톤을 갖는 관능기 등은, 각 제조법에 있어서의 적절한 공정에서 보호된 시약을 사용하거나, 통상법에 따라 당해 관능기에 보호기를 도입한 후, 당해 보호기를 제거할 수 있다.
- [0417] 「아미노기 또는 이미노기의 보호기」로서는 그의 기능을 갖는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 벤질기, p-메톡시벤질기, 3,4-디메톡시벤질기, o-니트로벤질기, p-니트로벤질기, 벤즈히드릴기, 트리틸기, 쿠밀기 등의 아르알킬기; 예를 들어 포르밀기, 아세틸기, 프로피오닐기, 부틸기, 피발로일기, 트리플루오로아세틸기, 트리클로로아세틸기 등의 저급 알카노일기; 예를 들어 벤조일기; 예를 들어 페닐아세틸기, 페녹시아세틸기 등의 아릴알카노일기; 예를 들어 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로필옥시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기 등의 저급 알콕시카르보닐기; 예를 들어 p-니트로벤질옥시카르보닐기, 페네틸옥시카르보닐기 등의 아르알킬옥시카르보닐기; 예를 들어 트리메틸실릴기, tert-부틸디메틸실릴기 등의 저급 알킬 실릴기; 예를 들어 테트라히드로피라닐기; 예를 들어 트리메틸실릴에톡시메틸기; 예를 들어 메틸술포닐기, 에틸술포닐기, tert-부틸술포닐기 등의 저급 알킬술포닐기 등; 예를 들어 tert-부틸술포닐기 등의 저급 알킬술포닐기 등; 예를 들어 벤젠술포닐기, 톨루엔술포닐기 등의 아릴술포닐기 등, 예를 들어 프탈이미드기 등의 이미드기를 들 수 있으며, 특히 트리플루오로아세틸기, 아세틸기, tert-부톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, 트리메틸실릴에톡시메틸기, 쿠밀기가 바람직하다.
- [0418] 「수산기의 보호기」로서는 그의 기능을 갖는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, tert-부틸기 등의 저급 알킬기; 예를 들어 트리메틸실릴기, tert-부틸디메틸실릴기 등의 저급 알킬실릴기; 예를 들어 메톡시메틸기, 2-메톡시에톡시메틸기 등의 저급 알콕시메틸기; 예를 들어 테트라히드로피라닐기; 예를 들어 트리메틸실릴에톡시메틸기; 예를 들어 벤질기, p-메톡시벤질기, 2,3-디메톡시벤질기, o-니트로벤질기, p-니트로벤질기, 트리틸기 등의 아르알킬기; 예를 들어 포르밀기, 아세틸기, 트리플루오로아세틸기 등의 아실기 등을 들 수 있으며, 특히 메틸기, 메톡시메틸기, 테트라히드로피라닐기, 트리메틸실릴에톡시메틸기, tert-부틸디메틸실릴기, 아세틸기가 바람직하다.
- [0419] 「카르복실기의 보호기」로서는 그의 기능을 갖는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, tert-부틸기 등의 저급 알킬기; 예를 들어 2,2,2-트리클로로에틸기 등의 할로 저급 알킬기; 예를 들어 알릴기 등의 저급 알케닐기; 예를 들어 트리메틸실릴에톡시메틸기; 예를 들어 벤질기, p-메톡시벤질기, p-니트로벤질기, 벤즈히드릴기, 트리틸기 등의 아르알킬기 등을 들 수 있으며, 특히 메틸기, 에틸기, tert-부틸기, 알릴기, 벤질기, p-메톡시벤질기, 트리메틸실릴에톡시메틸기가 바람직하다.
- [0420] 「카르보닐기의 보호기」로서는 그의 기능을 갖는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 에틸렌케탈, 트리메틸렌케탈, 디메틸케탈, 에틸렌아세탈, 트리메틸렌아세탈, 디메틸아세탈 등의 케탈, 아세탈 등을 들 수 있다.
- [0421] 「아미드기 또는 인돌과 같은 활성 프로톤을 갖는 관능기의 보호기」로서는, 그의 기능을 갖는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, tert-부틸기 등의 저급 알킬기; 예를 들어 트리메틸실릴기, tert-부틸디메틸실릴기 등의 저급 알킬실릴기; 예를 들어 메톡시메틸기, 2-메톡시에톡시메틸기 등의 저급 알콕시메틸기; 예를 들어 테트라히드로피라닐기; 예를 들어 트리메틸실릴에톡시메틸기; 예를 들어 벤질기, p-메톡시벤질기, 2,3-디메톡시벤질기, o-니트로벤질기, p-니트로벤질기, 트리틸기 등의 아르알킬기; 예를 들어 포르밀기, 아세틸기, 트리플루오로아세틸기 등의 아실기 등을 들 수 있으며, 특히 메틸기, 메톡시메틸기, 테트라히드로피라닐기, 트리메틸실릴에톡시메틸기, tert-부틸디메틸실릴기, 아세틸기가 바람직하다.
- [0422] 보호기의 제거법은, 당해 보호기의 종류 및 목적 화합물의 안정성 등에 따라 상이하지만, 예를 들어 문헌에 기재된 방법(Protective Groups in Organic Synthesis, 제3판, T. W. Greene저, John Wiley & Sons사, 1999년 참조) 또는 그에 준한 방법에 따라, 예를 들어 산 또는 염기를 사용하는 가용매 분해, 즉 예를 들어 0.01몰 내지 대과잉의 산, 바람직하게는 트리플루오로아세트산, 포름산, 염산 등, 또는 등몰 내지 대과잉의 염기, 바람직하게는 수산화칼륨, 수산화칼슘 등을 작용시키는 방법; 수소화 금속 착체 등을 사용하는 화학적 환원 또는 팔라듐-탄소 촉매, 레이니 니켈 촉매 등을 사용하는 접촉 환원 등에 의해 행해진다.

- [0423] 본 발명 화합물은, 통상의 분리 수단에 의해 용이하게 분리 정제할 수 있다. 이러한 수단으로서는, 예를 들어 용매 추출, 재결정, 분취용 역상 고속 액체 크로마토그래피, 칼럼 크로마토그래피, 분취 박층 크로마토그래피 등을 예시할 수 있다.
- [0424] 본 발명 화합물이 광학 이성체, 입체 이성체, 회전 이성체, 호변 이성체 등의 이성체를 갖는 경우에는, 특별히 명기하지 않는 한, 어느 이성체도 혼합물도 본 발명 화합물에 포함된다. 예를 들어, 본 발명 화합물에 광학 이성체가 존재하는 경우에는, 특별히 명기하지 않는 한, 라세미체로부터 분할된 광학 이성체도 본 발명 화합물에 포함된다. 이들 이성체는 자체 공지된 합성 방법, 분리 방법(농축, 용매 추출, 칼럼 크로마토그래피, 재결정 등)에 의해 각각을 단일 화합물로서 얻을 수 있다.
- [0425] 상술한 바와 같이, 특별히 명기하지 않는 한, 본 발명 화합물에는 각 에난티오머 및 이들의 혼합물이 모두 포함된다. 또한, 본 발명 화합물은 R체와 S체의 혼합물이며, R체가 90% 이상인 것, 95% 이상인 것, 99% 이상인 것, S체가 90% 이상인 것, 95% 이상인 것, 99% 이상인 것 등이어도 된다.
- [0426] 광학 분할의 방법으로서, 예를 들어, 본 발명 화합물에 광학 분할제를 작용시켜 염을 형성하고, 얻어진 염의 용해도차 등을 이용하여 한쪽의 에난티오머를 분할하는 디아스테레오머법; 라세미체의 과포화 용액에, 결정의 종으로서 한쪽의 에난티오머를 첨가하는 우선 결정법; 키랄 컬럼을 사용한 HPLC 등의 칼럼 크로마토그래피 등을 들 수 있다. 디아스테레오머법에서 사용할 수 있는 광학 분할제로서는, 예를 들어 타르타르산, 말산, 락트산, 만델산, 10-카모솔폰산, 이들의 유도체 등의 산성 분할제; 브루신, 스트리키닌, 퀴닌 등의 알칼로이드 화합물, 아미노산 유도체, 신코닌, α-메틸벤질아민 등의 염기성 분할제 중으로부터 적절히 선택할 수 있다. 또한, 본 발명 화합물을 각 에난티오머의 혼합물로서 얻은 후, 상기와 같이 광학 분할하는 방법 뿐만 아니라, 본 발명 화합물의 합성 원료로서, 상기 방법 등에 의해 광학 분할한 에난티오머의 한쪽만을 사용함으로써도 본 발명 화합물 중의 에난티오머의 한쪽만을 얻을 수 있다. 또한, 상기 본 발명 화합물 또는 그의 원료 화합물로서 에난티오머의 한쪽을 얻는 방법으로서, 비대칭 탄소가 발생하는 반응 공정에 있어서, 촉매 등의 반응 조건을 조정함으로써 에난티오머의 한쪽이 우선적으로 얻어지도록 하는 방법 등도 들 수 있다.
- [0427] 본 발명 화합물 또는 그의 염은 결정이어도 되고, 결정형이 단일이어도 다형 혼합물이어도 본 발명 화합물 또는 그의 염에 포함된다. 결정은, 자체 공지된 결정화법을 적용하여, 결정화함으로써 제조할 수 있다. 본 발명 화합물 또는 그의 염은, 용매화물(예를 들어, 수화물 등)이어도, 무용매화물이어도 되고, 모두 본 발명 화합물 또는 그의 염에 포함된다. 동위 원소(예를 들어, 3H, 14C, 35S, 125I 등) 등으로 표지된 화합물도, 본 발명 화합물 또는 그의 염에 포함된다.
- [0428] 본 발명 화합물 또는 그의 제조 중간체의 염이란, 유기 화학의 분야에서 사용되는 관용적인 것을 의미하며, 예를 들어 카르복실기를 갖는 경우의 당해 카르복실기에 있어서의 염기 부가염 또는 아미노기 혹은 염기성의 복소환기를 갖는 경우의 당해 아미노기 혹은 염기성 복소환기에 있어서의 산부가염의 염류를 들 수 있다.
- [0429] 해당 염기 부가염으로서, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속 염; 예를 들어 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염; 예를 들어 암모늄염; 예를 들어 트리메틸아민염, 트리에틸아민염, 디시클로헥실아민염, 에탄올아민염, 디에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 프로카인염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염 등의 유기 아민염 등을 들 수 있다.
- [0430] 해당 산부가염으로서, 예를 들어 염산염, 황산염, 질산염, 인산염, 과염소산염 등의 무기산염; 예를 들어 아세트산염, 포름산염, 말레산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 시트르산염, 아스코르브산염, 트리플루오로아세트산염 등의 유기산염; 예를 들어 메탄술폰산염, 이세티온산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 등의 술폰산염 등을 들 수 있다.
- [0431] 본 발명 화합물 또는 그의 염은, 그의 우수한 LSD1 저해 활성에 의해 LSD1이 관여하는 질환의 예방이나 치료를 위한 의약으로서 유용하다.
- [0432] 「LSD1이 관여하는 질환」이란, LSD1의 기능을 결실, 억제 및/또는 저해함으로써, 발병율의 저하, 증상의 완화, 완화, 및/또는 완치되는 질환을 들 수 있다. 이러한 질환으로서, 예를 들어 악성 종양 등을 들 수 있지만 이것으로 한정되는 것은 아니다. 대상이 되는 악성 종양은 특별히 제한되는 것이 없지만, 예를 들어 두경부암, 식도암, 위암, 결장암, 직장암, 간암, 담낭·담관암, 담도암, 췌장암, 폐암, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 자궁체암, 신장암, 방광암, 전립선암, 정소 종양, 골·연부육종, 백혈병, 골수이형성 증후군, 만성 골수 증식성 질환, 악성 림프종, 다발성 골수종, 피부암, 뇌종양, 중피종 등을 들 수 있다. 바람직하게는 폐암(비소세포폐암, 소세포폐암 등), 백혈병, 골수이형성 증후군을 들 수 있다.

- [0433] 본 발명 화합물 또는 그의 염은 의약으로서 사용할 때에는, 필요에 따라 약학적 담체를 배합하고, 예방 또는 치료 목적에 따라 각종 투여 형태를 채용 가능하며, 해당 형태로서는, 예를 들어, 경구제, 주사제, 좌제, 연고제, 부착제 등 중 어느 것이어도 되고, 바람직하게는 경구제가 채용된다. 이들의 투여 형태는, 각각 당업자에게 공지 관용된 제제 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0434] 약학적 담체로서는, 제제 소재로서 관용의 각종 유기 혹은 무기 담체 물질이 사용되며, 고형 제제에 있어서의 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 액상 제제에 있어서의 용제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 무통화제 등으로서 배합된다. 또한, 필요에 따라 방부제, 향산화제, 착색제, 감미제, 안정화제 등의 제제 첨가물을 사용할 수도 있다.
- [0435] 경구용 고형 제제를 제조하는 경우에는, 본 발명 화합물에 부형제, 필요에 따라 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 교미·교취제 등을 가한 후, 통상의 방법에 의해 정제, 피복 정제, 과립제, 산제, 캡슐제 등을 제조할 수 있다.
- [0436] 부형제로서는, 유당, 백당, D-만니톨, 포도당, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 미결정 셀룰로오스, 무수 규산 등을 들 수 있다. 결합제로서는, 물, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 심플 시럽, 포도당액, α-전분액, 젤라틴액, D-만니톨, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 스타치, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 셀락, 인산칼슘, 폴리비닐피롤리돈 등을 들 수 있다. 붕괴제로서는, 건조 전분, 알긴산나트륨, 한천 분말, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 라우릴황산나트륨, 스테아르산모노글리세라이드, 유당 등을 들 수 있다. 활택제로서는, 정제 탈크, 스테아르산염나트륨, 스테아르산마그네슘, 붕사, 폴리에틸렌글리콜 등을 들 수 있다. 착색제로서는, 산화티타늄, 산화철 등을 들 수 있다. 교미·교취제로서는 백당, 등피, 시트르산, 타르타르산 등을 들 수 있다.
- [0437] 경구용 액체 제제를 제조하는 경우에는, 본 발명 화합물에 교미제, 완충제, 안정화제, 교취제 등을 가하여 통상의 방법에 의해 내복 액제, 시럽제, 엘릭시르제 등을 제조할 수 있다
- [0438] 교미·교취제로서는 상기에 예시한 것이면 되고, 완충제로서는 시트르산나트륨 등을, 안정제로서는 트라가칸트, 아라비아 고무, 젤라틴 등을 들 수 있다. 필요에 따라, 장용성 코팅 또는, 효과의 지속을 목적으로서 경구 제제에 공지된 방법에 의해 코팅을 실시할 수도 있다. 이러한 코팅제에는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리옥시에틸렌글리콜, Tween80(등록 상표) 등을 들 수 있다.
- [0439] 주사제를 제조하는 경우에는, 본 발명 화합물에 pH 조절제, 완충제, 안정화제, 등장화제, 국소 마취제 등을 첨가하고, 통상의 방법에 의해 피하, 근육내 및 정맥내용 주사제를 제조할 수 있다.
- [0440] pH 조절제 및 완충제로서는, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 인산나트륨 등을 들 수 있다. 안정화제로서는, 피로아황산나트륨, EDTA, 티오글리콜산, 티오 락트산 등을 들 수 있다. 국소 마취제로서는, 염산프로카인, 염산리도카인 등을 들 수 있다. 등장화제로서는, 염화나트륨, 포도당, D-만니톨, 글리세린 등을 들 수 있다.
- [0441] 상기한 각 투여 단위 형태 중에 배합되어야 할 본 발명 화합물의 양은, 이것을 적용해야 하는 환자의 증상에 따라 혹은 그의 제형 등에 따라 일정하지 않지만, 일반적으로 투여 단위 형태당, 경구제에서는 0.05 내지 1000mg, 주사제에서는 0.01 내지 500mg, 좌제에서는 1 내지 1000mg으로 하는 것이 바람직하다.
- [0442] 또한, 상기 투여 형태를 갖는 약제의 1일당의 투여량은, 환자의 증상, 체중, 연령, 성별 등에 따라 상이하여 일률적으로는 결정할 수 없지만, 본 발명 화합물로서 통상 성인(체중 50kg) 1일당 0.05 내지 5000mg, 바람직하게는 0.1 내지 1000mg으로 하면 되고, 이것을 1일 1회 또는 2 내지 3회 정도로 나누어서 투여하는 것이 바람직하다.
- [0443] 실시예
- [0444] 이하, 실시예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들에 의해 전혀 한정되는 것은 아니다. 본 발명은 실시예에 의해 충분히 설명되어 있지만, 당업자에 의해 다양한 변경이나 수식이 가능할 것으로 이해된다. 따라서, 그러한 변경이나 수식이 본 발명의 범위를 이탈하는 것이 아닌 한, 그것들은 본 발명에 포함된다.
- [0445] 실시예에서 사용한 각종 시약은, 특별히 기재가 없는 한 시판품을 사용하였다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에는, 바이오타지제 SNAP-ULTRA(등록 상표) Silica 프리팩트 칼럼, 또는 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에는, 바이오타지제 KP-NH(등록 상표) 프리팩트 칼럼을 사용하였다. NMR 스펙트럼은, AL400(400MHz; 니혼 덴시

(JEOL)), Mercury400(400MHz; 애질런트·테크놀로지) 또는 500MHz Bruker AVANCE III HD NMR Spectrometer(500MHz; BURKER)형 분광계를 사용하여, 중용매 중에 테트라메틸실란을 포함하는 경우에는 내부 기준으로서 테트라메틸실란을 사용하고, 그 이외의 경우에는 내부 기준으로서 NMR 용매를 사용하여 측정하여, 전체 δ 값을 ppm으로 나타내었다. 마이크로웨이브 반응은, Biotage제 Initiator를 사용하여 행하였다.

[0446] 또한, LCMS 스펙트럼은 Waters제 ACQUITY SQD(사중극형)를 사용하여 하기 조건으로 측정하였다.

[0447] 칼럼: Waters제 ACQUITY UPLC(등록 상표) BEH C18, 2.1×50mm, 1.7 $\mu$ m

[0448] MS 검출: ESI positive

[0449] UV 검출: 254 및 280nm

[0450] 칼럼 유속: 0.5mL/min

[0451] 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% 포름산)

[0452] 인젝션량: 1 $\mu$ L

[0453] 구배(table 1)

[0454] 시간(min) 물 아세트니트릴

[0455] 0 95 5

[0456] 0.1 95 5

[0457] 2.1 5 95

[0458] 3.0 STOP

[0459] 또한, 역상 분취 HPLC 정제는 GILSON사제 분취 시스템을 사용하여 하기 조건으로 실시하였다.

[0460] 칼럼: Waters제 Xselect CSH Prep C18 5 $\mu$ m OBD(19×50mm)+(19×100mm)

[0461] UV 검출: 254nm

[0462] 칼럼 유속: 18mL/min

[0463] 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% 포름산)

[0464] 인젝션량: 0.1-0.5mL

[0465] 약호의 의미를 이하에 나타낸다.

[0466] s: 싱글렛

[0467] d: 더블렛

[0468] t: 트리플렛

[0469] q: 콰르텟

[0470] dd: 더블 더블렛

[0471] dt: 더블 트리플렛

[0472] td: 트리플 더블렛

[0473] tt: 트리플 트리플렛

[0474] ddd: 더블 더블 더블렛

[0475] ddt: 더블 더블 트리플렛

[0476] dtd: 더블 트리플 더블렛

[0477] tdd: 트리플 더블 더블렛

[0478] m: 멀티플렛

- [0479] br: 브로드
- [0480] brs: 브로드 싱글렛
- [0481] THF: 테트라히드로푸란
- [0482] DMF: N,N-디메틸포름아미드
- [0483] DME: 1,2-디메톡시에탄
- [0484] DMSO: 디메틸설폭사이드
- [0485] HATU: O-(7-아자벤조트리아조-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트
- [0486] TEA: 트리에틸아민
- [0487] WSC HCl: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염
- [0488] t-BuOH: tert-부탄올
- [0489] DMAP: N,N-디메틸아미노피리딘
- [0490] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
- [0491] Pd(dba)<sub>2</sub>: 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0)
- [0492] PCy<sub>3</sub>: 트리시클로헥실포스핀
- [0493] TFA: 트리플루오로아세트산
- [0494] Pd(OAc)<sub>2</sub>: 아세트산팔라듐
- [0495] KOAc: 아세트산칼륨
- [0496] PdCl<sub>2</sub>(dppf): [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드
- [0497] PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 착체
- [0498] DMEAD: 디-2-메톡시에틸아조디카르복실레이트
- [0499] PPh<sub>3</sub>: 트리페닐포스핀
- [0500] DMA: 디메틸아세트아미드
- [0501] MeMgBr: 메틸마그네슘브로마이드
- [0502] EtMgBr: 에틸마그네슘브로마이드
- [0503] MTBE: 메틸터셔리부틸에테르
- [0504] DCM: 디클로로메탄
- [0505] Boc<sub>2</sub>O: 이탄산디-tert 부틸
- [0506] NBS: N-브로모숙신이미드
- [0507] X-phos: 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아소프로필비페닐
- [0508] MeOH: 메탄올
- [0509] EtOH: 에탄올
- [0510] IPE: 디이소프로필에테르
- [0511] TBAF: 테트라부틸암모늄플루오라이드.
- [0512] 실시예 1 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(p-톨릴)페닐]벤조니트릴의 합성

- [0513] (공정 1) 3-브로모-4-클로로-벤조산 19g을 DMF 160mL에 용해하였다. 25℃에서 DMAP 20g, WSC HCl 31g을 가하고, 이어서 t-BuOH 38mL를 가하여 실온에서 철야 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸3-브로모-4-클로로-벤조에이트를 얻었다.
- [0514] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-브로모-4-클로로-벤조에이트 1.3g을 1,4-디옥산 8.7mL에 용해하였다. 실온에서 (4-시아노페닐)보론산 768mg, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>를 151mg, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 5.4mL를 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 120℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸4-클로로-3-(4-시아노페닐)벤조에이트를 얻었다.
- [0515] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸4-클로로-3-(4-시아노페닐)벤조에이트 1.1g을 1,4-디옥산 17mL에 용해하였다. 실온에서 p-톨릴보론산 932mg, Pd(dba)<sub>2</sub>를 157mg, 인산삼칼륨 1.5g, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.57mL를 가하였다. 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 160℃에서 30분간 교반하였다. 클로로포름을 가하고, 불용물을 여과 분별하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 TFA 2mL에 용해하였다. 용매를 증류 제거하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하여, 3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조산을 얻었다.
- [0516] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조산 10mg, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 6mg, HATU 24mg을 THF 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.013mL를 가하고, 50℃에서 철야 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0517] (공정 5) 상기 공정 4에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0518] 실시예 2 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보티오일]-2-(p-톨릴)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0519] 실시예 1의 (공정 5)에서 얻어진 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(p-톨릴)페닐]벤조니트릴 6mg을 THF 0.8mL에 용해하였다. 실온에서 LAWESSON'S REAGENT 3.8mg을 가하고, 실온에서 30분 교반하였다. 클로로포름을 가하고, 증조수로 분액하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0520] 실시예 3 4-[5-(4-아미노피페리딘-1-카르보닐)-2-(p-톨릴)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0521] (공정 1) 실시예 1의 (공정 3)에서 얻어진 3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조산 20mg을 THF 1mL에 용해하였다. 실온에서 tert-부틸N-(4-피페리딜)카르바메이트 13mg, HATU 49mg, TEA 0.027mL를 가하고, 50℃에서 철야 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[1-[3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]-4-피페리딜]카르바메이트를 얻었다.
- [0522] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[1-[3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]-4-피페리딜]카르바메이트 30mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0523] 실시예 4 4-[5-(2,8-디아자스피로[3.5]노난-2-카르보닐)-2-(p-톨릴)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0524] 실시예 1(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,8-디아자스피로[3.5]노난-8-카르복실레이트염산염을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0525] 실시예 5 4-[5-(2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-카르보닐)-2-(p-톨릴)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0526] 실시예 1(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [0527] 실시예 6 4-[5-(3,8-디아자스피로[4.4]노난-8-카르보닐)-2-(p-톨릴)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0528] 실시예 1(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸3,8-디아자스피로[4.4]노난-8-카르복실레이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0529] 실시예 7 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(p-톨릴)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0530] (공정 1) 3-브로모-4-클로로-벤조산 500mg을 DMA 5.3mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 1g, TEA 0.59mL, 이어서 tert-부틸N-[(3-exo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 480mg을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3-exo)-8-(3-브로모-4-클로로-벤조일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0531] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-(3-브로모-4-클로로-벤조일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 200mg을 1,4-디옥산 2.3mL에 용해하였다. 실온에서 (4-시아노페닐)보론산 60mg, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>를 16mg, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 1.1mL를 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 120℃에서 30분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3-exo)-8-[4-클로로-3-(4-시아노페닐)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0532] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[4-클로로-3-(4-시아노페닐)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 15mg을 1,4-디옥산 0.322mL에 용해하였다. 실온에서 p-톨릴보론산 5.3mg, Pd(dba)<sub>2</sub>를 0.93mg, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.003mL, 인산삼칼륨 21mg을 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 160℃에서 30분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0533] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0534] 실시예 8 4-[5-[(3S)-3-아미노-3-메틸-피롤리딘-1-카르보닐]-2-(p-톨릴)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0535] 실시예 1(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸N-[(3S)-3-메틸피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0536] 실시예 9 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(2-클로로-4-메틸-페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0537] (공정 1) 3-브로모-4-클로로-벤조산 10g을 DMA 85mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 24g, TEA 12mL, 이어서 tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 8.7g을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-(3-브로모-4-클로로-벤조일)피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0538] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-(3-브로모-4-클로로-벤조일)피롤리딘-3-일]카르바메이트 2.2g을 1,4-디옥산 13.6mL에 용해하였다. 실온에서 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 1.5g, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>를 189mg, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 6.8mL를 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 120℃에서 30분간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[4-클로로-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0539] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-클로로-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 500mg을 1,4-디옥산 9.8mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(OAc)<sub>2</sub>를 26mg, KOAc 346mg, 비스(피니콜라토)디보란 596mg, Silica-SMAP 150mg을 가하고, 160℃에서 철야 교반하였다. 셀라이트로 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.

트를 얻었다.

- [0540] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 12mg, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 1.7mg을 1,4-디옥산 1.5mL에 현탁하였다. 실온에서 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 0.7mL를 가하고, 120°C에서 30분간 교반하였다. 반응액을 여과 후, 용매를 증류 제거하여, tert-부틸N-[(3S)-1-[4-(2-클로로-4-메틸-페닐)-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0541] (공정 5) 상기 공정 4에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-(2-클로로-4-메틸-페닐)-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0542] 실시예 10 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(3-클로로-4-메틸-페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0543] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 4-브로모-2-클로로-1-메틸-벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0544] 실시예 11 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0545] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 4-브로모-2-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0546] 실시예 12 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-메틸-2-니트로-페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0547] (공정 1) 실시예 9(공정 2)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-클로로-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg, 4-메틸-2-니트로페닐보론산, 피나콜에스테르 18mg, Pd(dba)<sub>2</sub>를 1.6mg, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.003mL, 인산삼칼륨 15mg을 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 160°C에서 30분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(4-메틸-2-니트로-페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0548] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(4-메틸-2-니트로-페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 10mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0549] 실시예 13 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(디플루오로메틸)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0550] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1-브로모-4-(디플루오로메틸)벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0551] 실시예 14 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0552] 실시예 12(공정 1 내지 2)에 준하여, 4-메틸-2-니트로페닐보론산피나콜에스테르 대신에 [4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0553] 실시예 15 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(2-플루오로-4-메틸-페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0554] (공정 1) 실시예 9(공정 2)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-클로로-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 1.7g을 1,4-디옥산 20mL에 용해하였다. 실온에서 (2-플루오로-4-메틸-페닐)보론산 980mg, Pd(dba)<sub>2</sub>를 110mg, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.4mL, 인산삼칼륨 2.5g을 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 160°C에서 45분간 교반하였다. NH 실리카겔로 정제하고, 메탄올/아세트산에틸로 세정, 용매를 증류 제거하여, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(2-플루오로-4-메틸-페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0555] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(2-플루오로-4-메틸-페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 1.7g을 TFA 44mL에 용해하고, 10분 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0556] 실시예 16 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(p-톨릴)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성

- [0557] (공정 1) 실시예 9(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-(3-브로모-4-클로로-벤조일)피롤리딘-3-일]카르바메이트 14g을 1,4-디옥산 87mL에 용해하였다. 실온에서 (4-시아노-3-플루오로-페닐)보론산 6.3g, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>를 1.2g, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 44mL를 가하고, 90℃에서 철야 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0558] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 48mg을 1,4-디옥산 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 p-톨릴보론산 29mg, Pd(dba)<sub>2</sub>를 3.1mg, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.005mL, 인산삼칼륨 68mg을 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 160℃에서 45분간 교반하였다. NH 실리카겔로 정제하고, 메탄올/아세트산에틸로 세정, 용매를 증류 제거하여, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0559] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 48mg에 TFA 1.2mL를 가하고, 10분 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0560] 실시예 17 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(p-톨릴)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0561] (공정 1) 3-브로모-4-클로로-벤조산 700mg을 THF 15mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 1.2g, TEA 0.83mL, 이어서 tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 700mg을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3-endo)-8-(3-브로모-4-클로로-벤조일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0562] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-(3-브로모-4-클로로-벤조일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 1.2g을 1,4-디옥산 6.7mL에 용해하였다. 실온에서 (4-시아노-3-플루오로-페닐)보론산 461mg, PdCl<sub>2</sub>(dppf) 58mg, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 3.3mL를 가하고, 95℃에서 철야 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0563] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 17mg을 1,4-디옥산 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 p-톨릴보론산 9.6mg, Pd(dba)<sub>2</sub>를 1.6mg, 인산삼칼륨 15mg, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.004mL를 가하고, 마이크로웨이브 반응 장치 중 160℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 NH 실리카겔로 여과하고, 여과액의 용매를 증류 제거하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0564] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0565] 실시예 18 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(1-메틸인돌-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0566] (공정 1) 실시예 7(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-(3-브로모-4-클로로-벤조일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 300mg을 1,4-디옥산 1.7mL에 용해하였다. 실온에서 (4-시아노-3-플루오로-페닐)보론산 123mg, PdCl<sub>2</sub>(dppf) 17mg, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 0.85mL를 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 120℃에서 30분간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3-exo)-8-[4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페

닐)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.

- [0567] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 10mg을 1,4-디옥산 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 (1-메틸인돌-5-일)보론산 7.2mg, Pd(dba)<sub>2</sub>를 0.9mg, 인산삼칼륨 8.8mg, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.002mL를 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 160℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 NH 실리카겔로 여과하고, 여과액의 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(1-메틸인돌-5-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다
- [0568] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(1-메틸인돌-5-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0569] 실시예 19 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(p-톨릴)페닐]-2,6-디플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0570] (공정 1) 4-브로모-3-클로로-벤조산 2g을 DMA 17mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 4.8g, TEA 2.4mL, 이어서 tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 1.7g을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-(4-브로모-3-클로로-벤조일)피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0571] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-(4-브로모-3-클로로-벤조일)피롤리딘-3-일]카르바메이트를 1,4-디옥산 10.6mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>를 147mg, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 5.3mL, p-톨릴보론산 693mg을 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 120℃에서 30분간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-클로로-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0572] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-클로로-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 666mg을 1,4-디옥산 16mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(OAc)<sub>2</sub>를 36mg, KOAc 473mg, 비스(피나콜라토)디보란 815mg, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.24mL를 가하고, 탈기 질소 치환한 후, 80℃에서 철야 교반하였다. 반응액을 셀라이트로 여과하고, 여과액의 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[4-(p-톨릴)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0573] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-(p-톨릴)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg, 4-브로모-2,6-디플루오로-벤조니트릴 12.9mg, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 1.7mg을 1,4-디옥산 1.5mL에 현탁하였다. 실온에서 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 0.7mL를 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 120℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 여과한 후에 용매를 증류 제거하여, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3,5-디플루오로-페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0574] (공정 5) 상기 공정 4에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3,5-디플루오로-페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0575] 실시예 20 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0576] (공정 1) 1-브로모-2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)벤젠 4.5g을 1,4-디옥산 48mL에 현탁하여 교반하였다. 비스(피나콜라토)디보란 7.4g, KOAc 3.8g, PdCl<sub>2</sub>(dppf) 0.71g을 가하고, 90℃에서 철야 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 셀라이트 여과한 후, 여과액을 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써

써, 2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 얻었다.

- [0577] (공정 2) 실시예 16(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 150mg, 상기 공정 1에서 얻어진 2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 189mg, Pd(dba)<sub>2</sub>를 15mg, 인산삼칼륨 144mg, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.034mL를 1,4-디옥산 3.8mL에 용해하였다. 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 160℃에서 45분간 교반하였다. 반응액을 NH 실리카겔로 여과하고, 여과액의 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0578] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 150mg을 TFA 10mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0579] 실시예 21 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(2-플루오로-4-메틸-페닐)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0580] 실시예 17(공정 1 내지 4)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 (2-플루오로-4-메틸-페닐)보론산을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0581] 실시예 22 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0582] (공정 1) 실시예 1(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸3-브로모-4-클로로-벤조에이트 1.00g을 1,4-디옥산 8.6mL에 용해하였다. 실온에서 (4-시아노-3-플루오로-페닐)보론산 509mg, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>를 119mg, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 4.3mL를 가하고, 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 120℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸 4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)벤조에이트를 얻었다.
- [0583] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)벤조에이트 1.00g을 1,4-디옥산 15mL에 용해하였다. 실온에서 실시예 20(공정 1)에서 얻어진 2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 1.69g, Pd(dba)<sub>2</sub>를 138mg, 인산삼칼륨 1.28g, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.30mL를 가하였다. 반응액을 마이크로웨이브 반응 장치 중 160℃에서 30분간 교반하였다. 클로로포름을 가하고, 불용물을 여과 분별하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 TFA 2mL에 용해하고, 용매를 증류 제거하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하여, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조산을 얻었다.
- [0584] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조산 10mg, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 5.8mg, HATU 19mg을 THF 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.007mL를 가하고, 50℃에서 철야 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸 N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0585] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 10.9mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0586] 실시예 23 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-인돌-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0587] (공정 1) 실시예 18(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 270mg을 1,4-디옥산 2.8mL에 용해하였다. 실온에서

Pd(OAc)<sub>2</sub>를 2.5mg, KOAc 164mg, 비스(피나콜라토)디보란 283mg, Silica-SMAP 4.6mg을 가하고, 150℃에서 철야 교반하였다. 셀라이트로 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.

[0588] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 10mg, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 4.8mg, PdCl<sub>2</sub>(dppf) 0.71mg을 1,4-디옥산 0.5mL에 현탁하였다. 실온에서 인산삼칼륨 11mg 가하고, 125℃에서 45분간 교반하였다. 반응액을 여과 후, 용매를 증류 제거하여, tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6-플루오로-1-메틸-인돌-5-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.

[0589] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6-플루오로-1-메틸-인돌-5-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 8mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

[0590] 실시예 24  
4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-인다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성

[0591] (공정 1) 실시예 23(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 10mg을 1,4-디옥산 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인다졸 4.8mg, PdCl<sub>2</sub>(dppf) 0.71mg, 인산삼칼륨 11mg을 가하고, 마이크로웨이브 반응 장치 중 125℃에서 45분간 교반하였다. 반응액을 여과한 후에 용매를 증류 제거하여, tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6-플루오로-1-메틸-인다졸-5-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.

[0592] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6-플루오로-1-메틸-인다졸-5-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다

[0593] 실시예 25 4-[5-[(3S)-3-아미노-3-메틸-피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성

[0594] (공정 1) 실시예 22(공정 2)에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조산 10mg, tert-부틸N-[(3S)-3-메틸피롤리딘-3-일]카르바메이트 5.1mg을 THF 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.011mL, HATU 19mg을 가하고, 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 용매를 증류 제거하였다. tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-3-메틸-피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.

[0595] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-3-메틸-피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

[0596] 실시예 26 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성

[0597] (공정 1) 실시예 22(공정 2)에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조산 10mg, tert-부틸N-[(3-exo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 5.8mg을 THF 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.011mL, HATU 19mg을 가하고, 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 용매를 증류 제거하였다. tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.

- [0598] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0599] 실시예 27 4-[5-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0600] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0601] 실시예 28 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0602] (공정 1) 메틸2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)아세테이트 500mg을 THF 2.2mL에 용해하였다. -30℃에서 3M MeMgBr 에테르 용액 5.40mL를 적하하여 가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응액을 염화암모늄 수용액에 주입하고, 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 아세트산에틸/헥산=10%→50%)로 정제함으로써, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [0603] (공정 2) 실시예 23(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 68mg, 상기 공정 1에서 얻어진 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 107mg, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 6.42mg을 1,4-디옥산 0.93mL에 현탁하였다. 실온에서 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 0.46mL를 가하고, 125℃에서 45분간 교반하였다. 반응액을 여과 후, 용매를 증류 제거하여, tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 얻었다.
- [0604] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 90mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0605] 실시예 29 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(히드록시메틸)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0606] (공정 1) [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메탄올 500mg, DMAP 26mg을 THF 7.1mL에 용해하고, TEA 0.74mL를 가하였다. 실온에서 아세틸클로라이드 0.23mL를 가하고, 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸 아세테이트를 얻었다.
- [0607] (공정 2) 실시예 9(공정 2)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-클로로-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 100mg, 상기 공정 1에서 얻어진 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸아세테이트 130mg을 1,4-디옥산 1.2mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 6.8mg, 인산삼칼륨 100mg, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.02mL를 가하였다. 마이크로웨이브 반응 장치 중 160℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 NH 실리카겔로 여과하고, 여과액의 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 아세트산에틸/헥산=30%→100%)로 정제함으로써, [4-[4-[(3S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-시아노페닐)페닐]페닐]메틸아세테이트를 얻었다.
- [0608] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 [4-[4-[(3S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-시아노페닐)페닐]페닐]메틸아세테이트 100mg을 MeOH 2mL에 용해하였다. 실온에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 65mg 가하고, 실온에서 30분 교반하였다. 클로로포름을 가하고, 포화 염화암모늄 수용액, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 아세트산에틸/헥산=40%→100%)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-[4-(히드록시메틸)페닐]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0609] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-[4-(히드록시메틸)페닐]벤조일]피롤

리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트오니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [0610] 실시예 30 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0611] (공정 1) 1-브로모-4-(2-메톡시에틸)벤젠 450mg을 1,4-디옥산 5.2mL에 용해하였다. 비스(피나콜라토)디보란 797mg, KOAc 411mg, PdCl<sub>2</sub>(dppf) 77mg을 가하고, 90°C에서 철야 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 셀라이트 여과한 후, 여과액을 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 아세트산에틸/헥산=2%→20%)로 정제함으로써, 2-[4-(2-메톡시에틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 얻었다.
- [0612] (공정 2) 실시예 9(공정 2)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-클로로-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 300mg, 상기 공정 1에서 얻어진 2-[4-(2-메톡시에틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 369mg을 1,4-디옥산 2mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 32mg, 인산삼칼륨 300mg, 1M PCy<sub>3</sub> THF 용액 0.07mL를 가하고, 마이크로웨이브 반응 장치 중 160°C에서 45분간 교반하였다. 반응액을 셀라이트로 여과하고, 여과액의 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트오니트릴)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-[4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0613] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-[4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트오니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0614] 실시예 31 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(2-히드록시에틸)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0615] 실시예 29(공정 1 내지 4)에 준하여, [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메탄올 대신에 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에탄올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0616] 실시예 32 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(3-히드록시프로필)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0617] 실시예 29(공정 1 내지 4)에 준하여, [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메탄올 대신에 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]프로판-1-올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0618] 실시예 33 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-[1-(히드록시메틸)시클로프로필]페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0619] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 (1-(4-브로모페닐)시클로프로필)메탄올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0620] 실시예 34 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0621] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1-(4-브로모페닐)-2-메틸프로판-2-올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0622] 실시예 35 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(2-히드록시프로폭시)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0623] (공정 1) 실시예 12(공정 1)에 준하여, 4-메틸-2-니트로페닐보론산피나콜에스테르 대신에 (4-벤질옥시페닐)보론산을 사용함으로써 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-(4-벤질옥시페닐)-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0624] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-(4-벤질옥시페닐)-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 800mg, 수산화팔라듐탄소 160mg을 EtOH 20mL에 현탁하였다. 수소 치환하여, 실온에서 6시간 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(4-히드록시페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0625] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(4-히드록시페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 DMF 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 6.4mg, 2-메틸옥시란 5.4mg을 가하고, 120°C에서 2시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로

건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-[4-(2-히드록시프로폭시)페닐]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.

- [0626] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-[4-(2-히드록시프로폭시)페닐]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0627] 실시예 36 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(2-플루오로-4-메틸-페닐)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0628] 실시예 16(공정 1 내지 3)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 (2-플루오로-4-메틸-페닐)보론산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0629] 실시예 37 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0630] (공정 1) 실시예 16(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 4g을 1,4-디옥산45mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(OAc)<sub>2</sub>를 0.40g, KOAc 2.7g, 비스(피나콜라토)디보란 4.6g, Silica-SMAP 0.72g을 가하고, 150℃에서 18시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0631] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 30mg, 실시예 28(공정 1)에서 얻어진 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 28mg을 1,4-디옥산 0.8mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>를 3.2mg, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 0.4mL를 가하고, 마이크로웨이브 반응 장치 중 120℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0632] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 20mg을 MeOH 1mL에 용해하였다. 실온에서 12M HCl 수용액 1mL를 가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응액에 물 1mL, 2M 수산화나트륨 수용액 6mL를 가하여 중화하였다. 클로로포름을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0633] 실시예 38 2-플루오로-4-[2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]-5-(9-옥사-2,6-디아자스피로[3.5]노난-2-카르보닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0634] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸9-옥사-2,6-디아자스피로[3.5]노난-6-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0635] 실시예 39 4-[5-(2,3,3a,4,6,6a-헥사히드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0636] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,3,3a,4,6,6a-헥사히드로-1H-피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0637] 실시예 40 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴
- [0638] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(4-브로모페

닐)-2-메틸프로판-2-올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.

- [0639] 실시예 41 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0640] (공정 1) 실시예 22(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸4-클로로-3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)벤조에이트 300mg을 1,4-디옥산 5mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(OAc)<sub>2</sub>를 40mg, KOAc 300mg, 비스(피나콜라토)디보란 500mg, Silica-SMAP 50mg을 가하고, 100℃에서 26시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트를 얻었다.
- [0641] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 100mg을 DCM 1.2mL에 용해하였다. 실온에서 TFA 1.00mL를 가하고, 실온에서 30분 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 용매를 증류 제거하였다. 클로로포름을 가하고, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산을 얻었다.
- [0642] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산 500mg, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 308mg을 THF 4.5mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.57mL, HATU 1g을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0643] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 30mg, 실시예 28(공정 1)에서 얻어진 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 19mg을 1,4-디옥산 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 18mg, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 0.3mL를 가하고, 마이크로웨이브 반응 장치 중 120℃에서 30분간 교반하였다. 반응액 상층을 취하여 NH 실리카겔 여과하고, 용매를 증류 제거함으로써, tert-부틸-N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0644] (공정 5) 상기 공정 4에서 얻어진 tert-부틸-N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 15mg을 MeOH 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 12M HCl 수용액 0.5mL를 가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 물, 2M 수산화나트륨 수용액 3mL를 가하고, 클로로포름으로 분액 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0645] 실시예 42 4-[5-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르보닐]-2-(p-톨릴)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0646] 실시예 1(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 (S),tert-부틸메틸(피롤리딘-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0647] 실시예 43 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-벤질옥시페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0648] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1-(벤질옥시)-4-브로모벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0649] 실시예 44 1-[4-[4-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-시아노페닐)페닐]페닐]-N-페닐-시클로프로판카르복사미드의 합성
- [0650] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1-(4-브로모페닐)-N-페닐시클로프로판카르복사미드를 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다
- [0651] 실시예 45 2-[4-[4-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-시아노페닐)페닐]페닐]에틸아세테이트의 합성
- [0652] (공정 1) 실시예 29(공정 1)에 준하여, [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메탄올 대신에 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄올을 사용함으로써 4-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페네틸아세테이트를 얻었다.

- [0653] (공정 2) 실시예 12(공정 1 내지 2)에 준하여, 4-메틸-2-니트로페닐보론산, 피나콜에스테르 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페네틸아세테이트를 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0654] 실시예 46 4-[2-[4-(2-히드록시에틸)페닐]-5-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르보닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0655] (공정 1) 실시예 1(공정 1 내지 5)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 실시예 45(공정 1)에서 얻어진 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페네틸아세테이트를 사용하고, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 (S),tert-부틸메틸(피롤리딘-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 2-[4-[2-(4-시아노페닐)-4-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르보닐]페닐]페닐]에틸아세테이트를 얻었다.
- [0656] (공정 2) 실시예 29(공정 3)에 준하여, [4-[4-[(3S)-3-(tert-부톡시카르보닐 아미노)피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-시아노페닐)페닐]페닐]메틸아세테이트 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 2-[4-[2-(4-시아노페닐)-4-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르보닐]페닐]페닐]에틸아세테이트를 사용하여, 표제 화합물을 얻었다.
- [0657] 실시예 47 4-[2-[4-(2-메톡시에틸)페닐]-5-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르보닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0658] (공정 1) 실시예 1(공정 1 내지 5)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 (4-(2-메톡시에틸)페닐)보론산을 사용하고, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 (S),tert-부틸메틸(피롤리딘-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0659] 실시예 48 4-[5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-[1-(히드록시메틸)시클로프로필]페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0660] 실시예 1(공정 1 내지 4)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 [4-[1-(히드록시메틸)시클로프로필]페닐]보론산을 사용하고, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 (S)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0661] 실시예 49 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0662] 실시예 12(공정 1 내지 2)에 준하여, 4-메틸-2-니트로페닐보론산, 피나콜에스테르 대신에 (3-플루오로-4-메틸-페닐)보론산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0663] 실시예 50 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-클로로페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0664] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1-브로모-4-클로로-벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0665] 실시예 51 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-브로모페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0666] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1,4-디브로모벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0667] 실시예 52 5'-((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-4''-메틸-[1,1':2',1''-테르페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0668] 실시예 1(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸(1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0669] 실시예 53 4-[2-[4-(2-아미노에틸)페닐]-5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0670] (공정 1) 실시예 9(공정 3)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 50mg을 1,4-디옥산 0.48mL에 용해하였다. 실온에서 2-(4-브로모페닐)에탄아민 29mg, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>를 3.4mg, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 0.24mL를 가하고, 마이크로웨이브 반응 장치 중 120℃에서 30분 교반하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[4-[4-(2-아미노에틸)페닐]-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0671] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-[4-(2-아미노에틸)페닐]-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다.

잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [0672] 실시예 54 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-요오도페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0673] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1,4-디요오도벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0674] 실시예 55 N-[2-[4-[4-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-시아노페닐)페닐]페닐]에틸]아세트아미드의 합성
- [0675] 실시예 53(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[4-[4-(2-아미노에틸)페닐]-3-(4-시아노페닐)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 THF에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.02mL, 이어서 아세틸클로라이드 4.6mg을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 잔사에 TFA를 가하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0676] 실시예 56 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-프로필페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0677] 실시예 12(공정 1 내지 2)에 준하여, 4-메틸-2-니트로페닐보론산피나콜에스테르 대신에 (4-프로필페닐)보론산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0678] 실시예 57 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(2-나프틸)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0679] 실시예 12(공정 1 내지 2)에 준하여, 4-메틸-2-니트로페닐보론산피나콜에스테르 대신에 2-나프틸보론산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0680] 실시예 58 4-[2-[4-[1-(히드록시메틸)시클로프로필]페닐]-5-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르보닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0681] 실시예 1(공정 1 내지 5)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 [4-[1-(히드록시메틸)시클로프로필]페닐]보론산을 사용하고, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 (S), tert-부틸메틸(피롤리딘-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0682] 실시예 59 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-[(1-히드록시시클로프로필)메틸]페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0683] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1-[(4-브로모페닐)메틸]시클로프로판올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0684] 실시예 60 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(2-메틸프로파-1-에닐)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0685] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1-브로모-4-(2-메틸프로파-1-에닐)벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0686] 실시예 61 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(3-히드록시-3-메틸-부틸)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0687] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 4-(4-브로모페닐)-2-메틸-부탄-2-올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0688] 실시예 62 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-[2-(1-히드록시시클로프로필)에틸]페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0689] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1-[2-(4-브로모페닐)에틸]시클로프로판올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0690] 실시예 63 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(2-히드록시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0691] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 2-(4-브로모페닐)에탄올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0692] 실시예 64 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성

- [0693] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 실시예 28(공정 1)에서 얻어진 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0694] 실시예 65 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(3-히드록시-3-메틸-부틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0695] 실시예 16(공정 1 내지 3)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 2-메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]부탄-2-올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0696] 실시예 66 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-[1-(메톡시메틸)시클로프로필]페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0697] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1-브로모-4-[1-(메톡시메틸)시클로프로필]벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0698] 실시예 67 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-[(1-히드록시시클로프로필)메틸]페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0699] (공정 1) 메틸-2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)아세테이트 500mg, 오르토티타늄산테트라이소프로필 0.84mL를 THF 5mL에 용해하였다. 0℃에서 3M EtMgBr 디에틸에테르 용액 1.9mL를 적하하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)메틸]시클로프로판올을 얻었다.
- [0700] (공정 2) 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 1-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)메틸]시클로프로판올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0701] 실시예 68 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-[1-(1-히드록시시클로프로필)시클로프로필]페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0702] (공정 1) 실시예 67(공정 1)에 준하여, 메틸-2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)아세테이트 대신에 메틸-1-(4-브로모-페닐)시클로프로판카르복실산을 사용함으로써 1-[1-(4-브로모페닐)시클로프로필]시클로프로판올을 얻었다.
- [0703] (공정 2) 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 1-[1-(4-브로모페닐)시클로프로필]시클로프로판올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0704] 실시예 69 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0705] 실시예 16(공정 1 내지 3)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 실시예 30(공정 1)에서 얻어진 2-[4-(2-메톡시에틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0706] 실시예 70 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시에틸)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0707] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)에탄올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0708] 실시예 71 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0709] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1-브로모-2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0710] 실시예 72 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0711] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 2-(4-브로모페닐)-2-메틸-프로판-1-올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.

- [0712] 실시예 73 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[4-(2-플루오로에틸)페닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0713] 실시예 9(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-브로모-2-클로로-4-메틸-벤젠 대신에 1-브로모-4-(2-플루오로에틸)벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0714] 실시예 74 4-[5-(2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0715] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0716] 실시예 75 4-[5-(2,8-디아자스피로[3.5]노난-2-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0717] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,8-디아자스피로[3.5]노난-8-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0718] 실시예 76 4-[5-(2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0719] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0720] 실시예 77 4-[5-(2,8-디아자스피로[3.5]노난-2-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0721] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,8-디아자스피로[3.5]노난-8-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0722] 실시예 78 4-[5-(3,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴염산염의 합성
- [0723] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸3,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0724] 실시예 79 4-[5-(2,8-디아자스피로[3.5]노난-8-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0725] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,8-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0726] 실시예 80 4-[5-(1,4-디아제판-1-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴염산염의 합성
- [0727] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸-1,4-디아제판-1-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0728] 실시예 81 4-[5-(3,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0729] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸-3,7-디아자스피로[3.4]옥탄-3-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0730] 실시예 82 4-[5-[(1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0731] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸(1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0732] 실시예 83 4-[5-(3,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0733] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신

에 tert-부틸3,7-디아자스피로[3.5]노난-3-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.

- [0734] 실시예 84 4-[5-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0735] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실산염산염을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0736] 실시예 85 4-[5-[(1R,4R)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0737] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸-(1R,4R)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0738] 실시예 86 2-플루오로-4-[2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]-5-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0739] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 (1S,4S)-2-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0740] 실시예 87 2-플루오로-4-[2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]-5-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0741] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 (1R,4R)-2-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0742] 실시예 88 4-[5-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르보닐)-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0743] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0744] 실시예 89 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0745] 실시예 16(공정 1 내지 3)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 1,3-벤조티아졸-5-일보론산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0746] 실시예 90 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(1-메틸피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0747] 실시예 16(공정 1 내지 3)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 (1-메틸피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)보론산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0748] 실시예 91 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(1-메틸벤조이미다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0749] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-1-메틸-벤조이미다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0750] 실시예 92 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(1-메틸인다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0751] 실시예 16(공정 1 내지 3)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 (1-메틸인다졸-5-일)보론산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0752] 실시예 93 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(2-메틸인다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0753] 실시예 16(공정 1 내지 3)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0754] 실시예 94 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보티오일]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오

로-벤조니트릴의 합성

- [0755] 실시예 2에 준하여, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(p-톨릴)페닐]벤조니트릴 대신에 실시예 20(공정 3)에서 얻어진 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0756] 실시예 95 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-벤조이미다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0757] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-벤조이미다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0758] 실시예 96 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0759] (공정 1) 실시예 37(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 1,4-디옥산 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸 9.7mg, PdCl<sub>2</sub>(dppf) 1.0mg, 인산삼칼륨 18mg을 가하고, 마이크로웨이브 반응 장치 중 125℃에서 30분 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, NH 실리카겔에 올려놓고, 아세트산에틸/메탄올로 세정하였다. 용매를 증류 제거하여, tert부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0760] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 15mg을 TFA 0.3mL에 용해하고, LCMS로 반응의 진행을 확인한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0761] 실시예 97 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(4-플루오로페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0762] 실시예 23(공정 1 내지 3)에 준하여, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 대신에 1-브로모-4-플루오로벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0763] 실시예 98 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(4-클로로페닐)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0764] 실시예 23(공정 1 내지 3)에 준하여, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 대신에 1-브로모-4-클로로-벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0765] 실시예 99 [(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[3-(4-니트로페닐)-4-(p-톨릴)페닐]메타논의 합성
- [0766] 실시예 19(공정 1 내지 5)에 준하여, 4-브로모-2,6-디플루오로-벤조니트릴 대신에 1-브로모-4-니트로-벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0767] 실시예 100 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[6-(디메틸아미노)-3-피리딜]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0768] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-N,N-디메틸피리딘-2-아민을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0769] 실시예 101 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(1-메틸벤조트리아졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0770] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-1-메틸-벤조트리아졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0771] 실시예 102 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(6,7-디플루오로-1-메틸-벤조이미다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0772] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-6,7-디플루오로-1-메틸-벤조이미다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.

- [0773] 실시예 103 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(1,2-디메틸벤조이미다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0774] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-1,2-디메틸-벤조이미다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0775] 실시예 104 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(2-나프틸)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0776] 실시예 23(공정 1 내지 3)에 준하여, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 대신에 2-브로모나프탈렌을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0777] 실시예 105 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(8-플루오로-7-퀴놀릴)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0778] 실시예 23(공정 1 내지 3)에 준하여, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 대신에 7-브로모-8-플루오로퀴놀린을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0779] 실시예 106 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(4-메틸-2,3-디히드로-1,4-벤즈옥사진-7-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0780] 실시예 23(공정 1 내지 3)에 준하여, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 대신에 7-브로모-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0781] 실시예 107 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(7-퀴노닐)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0782] 실시예 23(공정 1 내지 3)에 준하여, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 대신에 7-브로모퀴놀린을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0783] 실시예 108 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-벤조이미다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0784] 실시예 23(공정 1 내지 3)에 준하여, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 대신에 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-벤조이미다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0785] 실시예 109 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0786] 실시예 23(공정 1 내지 3)에 준하여, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 대신에 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0787] 실시예 110 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(4-플루오로-1-메틸-인다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0788] 실시예 23(공정 1 내지 3)에 준하여, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 대신에 5-브로모-4-플루오로-1-메틸-인다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0789] 실시예 111 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(2-메틸인다졸-5-일)페닐]벤조니트릴의 합성
- [0790] 실시예 23(공정 1 내지 3)에 준하여, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 대신에 5-브로모-2-메틸-2H-인다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0791] 실시예 112 2-플루오로-4-[2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]-5-[(3-exo)-3-(이소프로필아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0792] 실시예 26(공정 2)에서 얻어진 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 디클로로메탄 0.05mL 용액에 25℃에서 아세톤 0.002mL를 가하고, 이어서 NaBH(OAc)<sub>3</sub>을 8.45mg 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. MeOH를 가하고, 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [0793] 실시예 113 2-플루오로-4-[2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]-5-[(3-exo)-3-(이소프로필아미노)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0794] 실시예 112에 준하여, 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 대신에 실시예 28(공정 3)에서 얻어진 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0795] 실시예 114 4-[5-[(3S)-3-(에틸아미노)피롤리딘-1-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0796] (공정 1) 실시예 96(공정 1)에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 10mg을 THF 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 수소화나트륨 0.85mg, 이어서 요오드에탄 5.58mg을 가하고, 50℃에서 철야 교반하고, 용매를 증류 제거함으로써, (S), tert-부틸(1-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)피롤리딘-3-일)(에틸)카르바메이트를 얻었다. 정제하지 않고 다음 공정에 사용하였다.
- [0797] (공정 2) 실시예 26(공정 2)에 준하여, [(3-exo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 (S), tert-부틸(1-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)피롤리딘-3-일)(에틸)카르바메이트를 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0798] 실시예 115 2-플루오로-4-[2-(6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)-5-[(3S)-3-(이소프로필아미노)피롤리딘-1-카르보닐]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0799] 실시예 112에 준하여, 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 대신에 실시예 96(공정 2)에서 얻어진 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0800] 실시예 116 4-[5-[(3S)-3-(시클로부틸아미노)피롤리딘-1-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0801] 실시예 112에 준하여, 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 대신에 실시예 96(공정 2)에서 얻어진 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴을 사용하고, 아세톤 대신에 시클로부타논을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0802] 실시예 117 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(1-메틸인돌린-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0803] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-1-메틸-인돌린을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0804] 실시예 118 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(4-메틸-2,3-디히드로-1,4-벤즈옥사진7-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0805] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 7-브로모-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0806] 실시예 119 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(3-메틸-2-옥소-1,3-벤조옥사졸-6-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0807] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 6-브로모-3-메틸-1,3-벤조옥사졸-2-온을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0808] 실시예 120 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(3-메틸-2-옥소-1,3-벤조티아졸-6-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0809] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 6-브로모-3-메

틸-1,3-벤조티아졸-2-온을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.

- [0810] 실시예 121 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0811] 실시예 16(공정 1 내지 3)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 2,3-디히드로-1,4-벤조디옥산-6-일보론산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0812] 실시예 122 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0813] 실시예 16(공정 1 내지 3)에 준하여, p-톨릴보론산 대신에 1,3-벤조디옥솔-5-일보론산을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0814] 실시예 123 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-인돌-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0815] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0816] 실시예 124 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-인다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0817] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0818] 실시예 125 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0819] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-벤조트리아졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0820] 실시예 126 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(6,7-디플루오로-1-메틸-벤조이미다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0821] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-6,7-디플루오로-1-메틸-벤조이미다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0822] 실시예 127 4-[5-[(3-exo)-3-아미노-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0823] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸N-[(3-exo)-9-아자비시클로[3.3.1]노난-3-일]카르바메이트를 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0824] 실시예 128 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(4-메틸-2,3-디히드로-1,4-벤조옥사진-7-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0825] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 7-브로모-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0826] 실시예 129 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0827] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸N-[(3-endo)-9-아자비시클로[3.3.1]노난-3-일]카르바메이트를 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0828] 실시예 130 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(6-플루오로-1-메틸-벤조이미다졸-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0829] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-벤조이미다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.

- [0830] 실시예 131 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-[6-(디메틸아미노)-3-피리딜]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0831] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-N,N-디메틸피리딘-2-아민을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0832] 실시예 132 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(1,3,3-트리메틸-2-옥소-인돌린-5-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0833] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-1,3,3-트리메틸-인돌린-2-온을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0834] 실시예 133 4-[5-[(3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐]-2-(3-메틸-2-옥소-1,3-벤조티아졸-6-일)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0835] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 6-브로모-3-메틸-1,3-벤조티아졸-2-온을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0836] 실시예 134 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0837] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0838] 실시예 135 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0839] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-1H-인다졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0840] 실시예 136 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0841] (공정 1) 5-브로모-6-플루오로-1H-인돌 50mg을 DMF 0.78mL에 용해하였다. 실온에서 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 151mg, 2,2-디메틸옥시란 42 μL를 가하고, 90℃에서 16시간 교반하였다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 웬칭하고, 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(5-브로모-6-플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [0842] (공정 2) 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 상기(공정 1)에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0843] 실시예 137 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0844] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-1,3-디히드로이소벤조푸란을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0845] 실시예 138 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(3-이소프로필-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0846] (공정 1) 6-브로모-3H-1,3-벤조티아졸-2-온 100mg을 DMF 0.87mL에 용해하였다. 실온에서 탄산칼륨 90mg을 가하고, 0℃에서 15분간 교반하였다. 실온에서 2-브로모프로판 0.082mL를 가하고, 100℃에서 3시간 교반하였다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 웬칭하고, 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 6-브로모-3-이소프로필-1,3-벤조티아졸-2-온을 얻었다.
- [0847] (공정 2) 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 상기(공정 1)에서 얻어진 6-브로모-3-iso프로필-1,3-벤조티아졸-2-온을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.

- [0848] 실시예 139 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(1-(tert-부틸)-6-플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴의 합성
- [0849] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-1-(tert-부틸)-6-플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0850] 실시예 140 (S)-5'-((3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴의 합성
- [0851] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-1,3-디히드로이소벤조푸란을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0852] 실시예 141 (S)-5'-((3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(5-플루오로-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴의 합성
- [0853] (공정 1) 5-플루오로-3H-1,3-벤조티아졸-2-온 200mg을 MeCN 1mL에 현탁하였다. 실온에서 N-브로모숙신이미드 231mg을 가하여 실온에서 1시간 교반하였다. 용매를 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 6-브로모-5-플루오로-3H-1,3-벤조티아졸-2-온을 얻었다.
- [0854] (공정 2) 상기 (공정 1)에서 얻어진 6-브로모-5-플루오로-3H-1,3-벤조티아졸-2-온 100mg을 DMF 1.3mL에 용해하였다. 실온에서 탄산칼륨 84mg을 가하고, 0℃에서 15분간 교반하였다. 실온에서 요오드메탄 0.050mL를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 퀀칭하고, 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 6-브로모-5-플루오로-3-메틸-1,3-벤조티아졸-2-온을 얻었다.
- [0855] (공정 3) 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 상기 (공정 2)에서 얻어진 6-브로모-5-플루오로-3-메틸-1,3-벤조티아졸-2-온을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0856] 실시예 142 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴의 합성
- [0857] (공정 1) 5-브로모-6-플루오로-1H-인다졸 94mg을 DMF 1.5mL에 용해하였다. 실온에서 탄산세슘 285mg, 2,2-디메틸옥시란 0.078mL를 가하고, 90℃에서 16시간 교반하였다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 퀀칭하고, 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [0858] (공정 2) 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 상기 (공정 1)에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0859] 실시예 143 4-[5-[(1S,3R,4R)-rel-3-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 합성
- [0860] (공정 1), tert-부틸(1S,3R,4R)-rel-3-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 50mg을 THF 1.2mL에 용해하였다. 0℃에서 TEA 0.066mL, 2-니트로벤젠술폰닐클로라이드 57mg을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 유기층을 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 4 규정 염산-아세트산에틸 용액 2mL에 용해하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하여, N-[(1S,3R,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2-니트로벤젠술폰아미드 염산염을 얻었다.
- [0861] (공정 2) 실시예 22(공정 3)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 상기 (공정 1)에서 얻어진 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2-니트로벤젠술폰아미드 염산염을 사용함으로써 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2-니트로벤젠술폰아미드를 얻었다.
- [0862] (공정 3) 상기 (공정 2)에서 얻어진 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-

메톡시에틸)페닐]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2-니트로벤젠술폰아미드 20mg을 DMF 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 21mg, 4-머캅토벤조산 12mg을 가하고, 40℃에서 12시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 유기층을 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트오니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [0863] 실시예 144 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'',3,3''-트리플루오로-4''-메틸-[1,1':2',1''-티페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0864] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-브로모-2,3-디플루오로-4-메틸-벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0865] 실시예 145 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0866] (공정 1) 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 200mg, 5-브로모-6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸 129mg을 1,4-디옥산 1.74mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 16.0mg, X-Phos 26.5mg, 인산삼칼륨 221mg을 가하고, 마이크로웨이브 반응 장치 중 125℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 아세트산에틸/헥산)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0867] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 210mg을 MeOH 1.60mL에 용해하였다. 실온에서 4 규정 염산-아세트산에틸 용액 2.40mL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트오니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0868] 실시예 146 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0869] (공정 1) 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 60mg, 실시예 136 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 48.1mg을 1,4-디옥산 0.50mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 3.22mg, X-Phos 5.34mg, 인산삼칼륨 71.4mg을 가하고, 마이크로웨이브 반응 장치 중 125℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0870] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 68.0mg을 MeOH 1.0mL에 용해하였다. 실온에서 12 규정 염산 1.0mL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 2 규정 수산화나트륨 수용액 6.00mL, 클로로포름을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트오니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0871] 실시예 147 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0872] (공정 1) 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 70mg, 실시예 142의 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 56.3mg을 1,4-디옥산 0.50mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 3.76mg, X-Phos 6.23mg, 인산삼칼륨 83.3mg을 가하고, 마이크로웨이브 반응 장치 중 125℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인다졸-5-일]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.

- [0873] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인다졸-5-일]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 70.0mg을 MeOH 1.0mL에 용해하였다. 실온에서 12 규정 염산 1.0mL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 2 규정 수산화나트륨 수용액 6.00mL, 클로로포름을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다
- [0874] 실시예 148 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(퀴녹살린-6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0875] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 6-브로모퀴녹살린을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0876] 실시예 149 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(이소퀴놀린-6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0877] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 6-브로모이소퀴놀린을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0878] 실시예 150 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(이소퀴놀린-7-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0879] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 7-브로모iso퀴놀린을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0880] 실시예 151 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(퀴놀린-6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0881] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 6-브로모퀴놀린을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0882] 실시예 152 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(퀴나졸린-7-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0883] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 7-브로모퀴나졸린을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0884] 실시예 153 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(퀴나졸린-6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0885] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 6-브로모퀴나졸린을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0886] 실시예 154 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(프탈라진-6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0887] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 6-브로모프탈라진을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0888] 실시예 155 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'',3-디플루오로-4''-(2-메톡시에틸)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B의 합성
- [0889] (공정 1), tert-부틸(1S,3R,4R)-rel-3-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 550mg을 THF 13.0mL에 용해하였다. 0℃에서 TEA 0.720mL, 2,4-디니트로벤젠술폰닐클로라이드 829mg을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-디니트로페닐)술폰닐아미노]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트를 얻었다.
- [0890] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(1S,3R,4R)-rel-3-(2,4-디니트로페닐)술폰닐아미노]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 440mg을 SFC를 사용하여 키랄 분할하고(장치: Thar SFC prep 80system, 칼럼:

CHIRALPAK IE 20×250mm, 유속: 50g/min, 이동상: CO<sub>2</sub>/MeOH=90/10), (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-디니트로페닐)술포닐아미노]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트-isomer-A(faster isomer), (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-디니트로페닐)술포닐아미노]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트-isomer-B(slower isomer)를 각각 얻었다.

- [0891] 또한, 이하의 HPLC 조건으로 각 isomer의 분석을 하였다.
- [0892] 칼럼: CHIRALPAK IE 4.6×150mm
- [0893] 이동상: 헥산(0.1% 트리에틸아민)/에탄올=85/15
- [0894] 유속: 1.0mL/min
- [0895] 각 isomer의 유지 시간: (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-디니트로페닐)술포닐아미노]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트-isomer-A: 10.903min(faster isomer)
- [0896] (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-디니트로페닐)술포닐아미노]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트-isomer-B: 14.028min(slower isomer)
- [0897] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-디니트로페닐)술포닐아미노]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트-isomer-B 200mg을 아세트산에틸 1.00mL에 용해하고, 실온에서 4 규정 염산-아세트산에틸 용액 2.00mL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축함으로써, N-((1R,2R,4S)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,4-디니트로벤젠술포나미드-isomer-B 염산염을 얻었다.
- [0898] (공정 4) 실시예 22의 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조산 8mg, 상기 공정 3에서 얻어진 N-((1R,2R,4S)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,4-디니트로벤젠술포나미드-isomer-B 염산염 8.47mg을 THF 0.30mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 8.49 μL, HATU 15.5mg을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술포나미드-isomer-B를 얻었다.
- [0899] (공정 5) 상기 공정 4에서 얻어진 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술포나미드-isomer-B 14.5mg을 DCM 1mL에 용해하였다. 0℃에서 머캅토아세트산 2.83 μL, TEA 7.49 μL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 클로로포름을 가하고, 4 규정 수산화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0900] 실시예 156 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2''',3-디플루오로-4''-(2-메톡시에틸)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보닐-이소머-A의 합성
- [0901] (공정 1) 실시예 155의 공정 2에서 얻어진 (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-디니트로페닐)술포닐아미노]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트-isomer-A 200mg을 아세트산에틸 1.00mL에 용해하고, 실온에서 4 규정 염산-아세트산에틸 용액 2.00mL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축함으로써, N-((1R,2R,4S)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,4-디니트로벤젠술포나미드-isomer-A 염산염을 얻었다.
- [0902] (공정 2) 실시예 22의 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조산 8mg, 상기 공정 1에서 얻어진 N-((1R,2R,4S)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,4-디니트로벤젠술포나미드-isomer-A 염산염 8.47mg을 THF 0.30mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 8.49 μL, HATU 15.5mg을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술포나미드-isomer-A를 얻었다.
- [0903] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-메톡시에틸)페닐]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술포나미드-isomer-A 14.5mg을 DCM 1mL에 용해하였다. 0℃에서 머캅토아세트산 2.83 μL, TEA 7.49 μL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 클로로포름을 가하고, 4 규정 수산화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제

거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [0904] 실시예 157 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0905] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 7-브로모-3-메틸-이미다조[1,5-a]피리딘을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0906] 실시예 158 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(3-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0907] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 6-브로모-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0908] 실시예 159 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-2-(2-히드록시-2-메틸프로필)-2H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0909] (공정 1) 5-브로모-6-플루오로-1H-인다졸 94mg을 DMF 1.5mL에 용해하였다. 실온에서 탄산세슘 285mg, 2,2-디메틸옥시란 0.078mL를 가하고, 90℃에서 16시간 교반하였다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 웬칭하고, 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(5-브로모-6-플루오로-인다졸-2-일)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [0910] (공정 2) 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-인다졸-2-일)-2-메틸-프로판-2-올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0911] 실시예 160 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(1-에틸-6-플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0912] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-1-에틸-6-플루오로-벤조트리아졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0913] 실시예 161 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0914] (공정 1) 1-(2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 6.20g을 DMF 84.0mL에 용해하였다. 실온에서 N-브로모숙신이미드 5.80g을 가하고, 90℃에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(4-브로모-2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [0915] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 1-(4-브로모-2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 5.67g을 에탄올 87.2mL에 용해하였다. 실온에서 염화암모늄 5.67g, 철 5.67g, 물 87.2mL를 가하고, 60℃에서 철야 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 세정하였다. 여과액을 감압 농축하고, 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(6-아미노-4-브로모-2,3-디플루오로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [0916] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 1-(6-아미노-4-브로모-2,3-디플루오로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 4.36g을 물 28.4mL, THF 28.4mL에 용해하였다. 0℃에서 12 규정 염산 28.4mL, 아질산나트륨 1.80g을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-벤조트리아졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [0917] (공정 4) 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 50mg, 상기 공정 3에서 얻어진 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-벤조트리아졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 39.9mg을 1,4-디옥산 0.50mL

에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 2.50mg, X-Phos 4.14mg, 인산삼칼륨 55.3mg을 가하고, 125℃에서 마이크로웨이브 반응 장치 중 1시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)벤조트리아졸-5-일]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.

- [0918] (공정 5) 상기 공정 4에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)벤조트리아졸-5-일]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 55.0mg을 MeOH 1.0mL에 용해하였다. 실온에서 12 규정 염산 1.0mL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 2 규정 수산화나트륨 수용액 6.00mL, 클로로포름을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0919] 실시예 162 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0920] (공정 1) 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 100mg, 실시예 161의 공정 3에서 얻어진 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-벤조트리아졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 85.8mg을 1,4-디옥산 0.934mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 5.37mg, X-Phos 8.90mg, 인산삼칼륨 119mg을 가하고, 125℃에서 마이크로웨이브 반응 장치 중 1시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)벤조트리아졸-5-일]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0921] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)벤조트리아졸-5-일]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 99.8mg을 MeOH 1.0mL에 용해하였다. 실온에서 12 규정 염산 1.0mL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 2 규정 수산화나트륨 수용액 6.00mL, 클로로포름을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0922] 실시예 163 2'',3-디플루오로-4''-(2-메톡시에틸)-5''-(피페라진-1-카르보닐)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0923] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸피페라진-1-카르복실레이트를 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0924] 실시예 164 (R)-5'-(3-아미노피페리딘-1-카르보닐)-2'',3-디플루오로-4''-(2-메톡시에틸)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0925] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸N-[(3R)-3-피페리딘]카르바메이트를 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0926] 실시예 165 5'-(4-아미노아제판-1-카르보닐)-2'',3-디플루오로-4''-(2-메톡시에틸)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0927] 실시예 22(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸N-(아제판-4-일)카르바메이트를 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0928] 실시예 166 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'',3-디플루오로-4''-(2-히드록시-2-메틸프로필)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B의 합성
- [0929] (공정 1) 실시예 41의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 500mg, 실시예 28의 공정 1에서 얻어진 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 379mg을 1,4-디옥산 5.9mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 68mg, X-Phos 113mg, 인산삼칼륨 752mg을 가하고, 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-

(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조에이트를 얻었다.

- [0930] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조에이트 300mg을 THF 0.9mL에 용해하였다. 0°C에서 12 규정 염산 0.9mL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조산을 얻었다.
- [0931] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조산 10mg, 실시예 155의 공정 3에서 얻어진 N-((1R,2R,4S)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,4-디니트로벤젠술폰아미드-isomer-B 염산염 10.2mg을 THF 0.12mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.014mL, HATU 18.7mg을 가하고, 50°C에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아미드-isomer-B를 얻었다.
- [0932] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아미드-isomer-B 15mg을 DCM 0.2mL에 용해하였다. 0°C에서 머캅토아세트산 2µL, TEA 8.6µL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 유기층을 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0933] 실시예 167 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0934] (공정 1) 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 60mg, 5-브로모-6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸 41.7mg을 1,4-디옥산 0.56mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 3.22mg, X-Phos 5.34mg, 인산삼칼륨 71.4mg을 가하고, 마이크로웨이브 반응 장치 중 125°C에서 1시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0935] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 20mg을 TFA 0.40mL에 용해하고, 실온에서 5분간 교반하였다. LCMS로 반응의 완결을 확인한 후, DMSO 1.60mL를 가하고, 역상 HPLC(이동상: 물/아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0936] 실시예 168 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-프로필-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0937] 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 5-브로모-6-플루오로-1-프로필-벤조트리아졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0938] 실시예 169 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0939] (공정 1) 실시예 161(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 2,3-디플루오로-N-(2-메톡시에틸)-6-니트로-아닐린을 사용함으로써 5-브로모-6,7-디플루오로-1-(2-메톡시에틸)벤조트리아졸을 얻었다.
- [0940] (공정 2) 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 5-브로모-6,7-디플루오로-1-(2-메톡시에틸)벤조트리아졸을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0941] 실시예 170 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0942] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 2-(5-브로모-6-

플루오로-인돌-1-일)에탄올을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.

- [0943] 실시예 171 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B의 합성
- [0944] (공정 1) 실시예 41의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 2.3g, 실시예 136의 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 2.02g을 1,4-디옥산 18.1mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 250mg, X-Phos 414mg, 인산삼칼륨 3.46g을 가하고, 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 THF 40.0mL에 용해하였다. 0℃에서 12 규정 염산 30.0mL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조산을 얻었다
- [0945] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조산 8mg, 실시예 155의 공정 3에서 얻어진 N-((1R,2R,4S)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,4-디니트로벤젠술폰아미드-isomer-B 염산염 7.47mg을 THF 0.30mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.00748mL, HATU 13.6mg을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아미드-isomer-B를 얻었다.
- [0946] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아미드-isomer-B 13.8mg을 DCM 1.0mL에 용해하였다. 0℃에서 머캅토아세트산 2.49μL, TEA 7.48μL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 클로로포름, 4 규정 수산화나트륨을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 유기층을 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0947] 실시예 172 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0948] (공정 1) 5-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌 300mg을 DMF 4.31mL에 용해하였다. 실온에서 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 843mg, 2,2-디메틸옥시란 0.230mL를 가하고, 80℃에서 3시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 아세트산에틸을 가하고, 포화 염화암모늄 수용액, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [0949] (공정 2) 실시예 41의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 210mg, 상기 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 196mg을 1,4-디옥산 1.65mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 22.8mg, X-Phos 37.8mg, 인산삼칼륨 316mg을 가하고, 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 THF 2.63mL에 용해하였다. 0℃에서 12 규정 염산 2.1mL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조산을 얻었다.
- [0950] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조산 30mg, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 13.2mg을 THF 0.323mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.027mL, HATU 49.1mg을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압하여 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0951] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-

(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 40mg을 MeOH 0.80mL에 용해하였다. 실온에서 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.80mL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 클로로포름, 2 규정 수산화나트륨 수용액 1.6mL를 가하고, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다

- [0952] 실시예 173 5'-(7-아미노-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0953] 실시예 171의 공정 1에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조산 8mg을 THF 0.3mL에 용해하였다. 실온에서 tert-부틸N-(3-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일)카르바메이트 3.80mg, TEA 0.0075mL, HATU 13.6mg을 가하고, 50℃에서 3시간 교반하였다. 반응의 완결을 LCMS로 확인한 후, 반응액을 농축하였다. 잔사에 TFA 0.20mL를 가하고, 실온에서 5분간 교반하였다. 반응의 완결을 LCMS로 확인한 후, 반응액에 DMSO 0.8mL를 가하고, 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0954] 실시예 174 5'-(7-아미노-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)-2'',3-디플루오로-4''-(2-히드록시-2-메틸프로필)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0955] (공정 1) 실시예 166의 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조산 100mg을 THF 0.982mL에 용해하였다. 실온에서 tert-부틸N-(3-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일)카르바메이트 52.1mg, TEA 0.103mL, HATU 187mg을 가하고, 50℃에서 3시간 교반하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[3-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]-3-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0956] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[3-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]-3-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 30mg을 MeOH 0.5mL에 용해하고, 실온에서 12 규정 염산 0.5mL를 가하였다. 실온에서 0.5시간 교반 후, 물, 2 규정 수산화나트륨 수용액 3.0mL를 가하였다. 클로로포름으로 추출하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0957] 실시예 175 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B의 합성
- [0958] (공정 1) 실시예 41의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 90mg, 5-브로모-6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸 68.6mg을 1,4-디옥산 0.71mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 9.8mg, X-Phos 16mg, 인산삼칼륨 135mg을 가하고, 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 TFA 1.0mL에 용해하고, 실온에서 2시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조산을 얻었다.
- [0959] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조산 30mg, 실시예 155의 공정 3에서 얻어진 N-((1R,2R,4S)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,4-디니트로벤젠술폰아미드-isomer-B 염산염 30.6mg을 THF 0.367mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.042mL, HATU 55.9mg을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, N-[(1R,3S,4S)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아미드-isomer-B를 얻었다.
- [0960] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 N-[(1R,3S,4S)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아미드-isomer-B 51mg을 DCM 0.70mL에 용해하였다. 0℃에서 머캅토아세트산 5.8μL, TEA 29.1μL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 유기층을 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [0961] 실시예 176 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B의 합성
- [0962] (공정 1) 실시예 41의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 2.3g, 실시예 142의 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 2.03g을 1,4-디옥산 18.7mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 250mg, X-Phos 414mg, 인산삼칼륨 3.46g을 가하고, 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 THF 10.0mL에 용해하였다. 0℃에서 12 규정 염산 10.0mL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인다졸-5-일]벤조산을 얻었다.
- [0963] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인다졸-5-일]벤조산 30mg, 실시예 155의 공정 3에서 얻어진 N-((1R,2R,4S)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,4-디니트로벤젠술폰아מיד-isomer-B 염산염 27.9mg을 THF 0.34mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.038mL, HATU 51.0mg을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인다졸-5-일]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아מיד-isomer-B를 얻었다.
- [0964] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인다졸-5-일]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아מיד-isomer-B 45mg을 DCM 0.58mL에 용해하였다. 0℃에서 머캅토아세트산 4.9μL, TEA 24μL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 유기층을 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0965] 실시예 177 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-B의 합성
- [0966] (공정 1) 실시예 41의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 3.2g, 실시예 161의 공정 3에서 얻어진 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-벤조트리아졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 3.01g을 1,4-디옥산 25.2mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 348mg, X-Phos 577mg, 인산삼칼륨 4.81g을 가하고, 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 THF 15.0mL에 용해하였다. 0℃에서 12 규정 염산 15.0mL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)벤조트리아졸-5-일]벤조산을 얻었다.
- [0967] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)벤조트리아졸-5-일]벤조산 30mg, 실시예 155의 공정 3에서 얻어진 N-((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,4-디니트로벤젠술폰아מיד-isomer-B 염산염 26.8mg을 THF 0.33mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.037mL, HATU 48.9mg을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, N-[(1S,2S,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)벤조트리아졸-5-일]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아מיד-isomer-B를 얻었다.
- [0968] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 N-[(1S,2S,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)벤조트리아졸-5-일]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아מיד-isomer-B 43mg을 DCM 0.54mL에 용해하였다. 0℃에서 머캅토아세트산 4.5μL, TEA 22.7μL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 유기층을 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [0969] 실시예 178 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(3-브로모-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0970] (공정 1) 실시예 41(공정 1 내지 4)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 실시예 142(공정 1)에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 사용함으로써 tert-부틸N-((3-endo)-8-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르바메이트를 얻었다.
- [0971] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-((3-endo)-8-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르바메이트 10mg을 DMF 0.076mL에 용해하고, NBS 3.5mg을 가하고, 80℃에서 철야 교반하였다. 반응액을 DMSO로 1mL로 희석하고, 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0972] 실시예 179 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(5-플루오로-3-메틸벤조[d]이소옥사졸6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0973] (공정 1) 3-브로모-4-플루오로페놀 5g을 디클로로메탄 114mL에 용해하고, 0℃에서 TEA 5.5mL를 가하고, 적하로 염화아세틸 2.8mL를 가하였다. 반응액을 20℃에서 30분간 교반하고, 디클로로메탄 100mL로 희석하였다. 0.5 규정 염산, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하고, 용매를 증류 제거함으로써, 3-브로모-4-플루오로페닐아세테이트를 얻었다.
- [0974] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 3-브로모-4-플루오로페닐아세테이트 6.2g에 삼불화붕소-아세트산 착체 53mL를 가하고, 155℃에서 14시간 교반하였다. 반응액을 0℃로 냉각하고, 얼음을 가하였다. 석출물을 여과 취출하고, 0℃의 물로 세정하고, 건조하였다. 얻어진 고체를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(4-브로모-5-플루오로-2-히드록시페닐)에타논을 얻었다.
- [0975] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 1-(4-브로모-5-플루오로-2-히드록시페닐)에타논 2.16g과 히드록실아민염산염 1.29g, 아세트산나트륨 1.14g에 MeOH 30mL를 가하고, 60℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 빙수에 가하고, 석출물을 여과 취출하고, 물로 세정하여 건조하였다. 얻어진 고체를 THF 31mL에 용해하고, TEA 1.68mL, N,N'-카르보닐디이미다졸 1.65g을 가하고, 70℃에서 1시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/아세트산에틸)로 정제함으로써, 6-브로모-5-플루오로-3-메틸벤조[d]이소옥사졸을 얻었다.
- [0976] (공정 4) 실시예 41(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 상기 공정 3에서 얻어진 6-브로모-5-플루오로-3-메틸벤조[d]이소옥사졸을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0977] 실시예 180 (S)-5'-((3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(5-플루오로-3-메틸벤조[d]이소옥사졸6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0978] 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 실시예 179의 공정 3에서 얻어진 6-브로모-5-플루오로-3-메틸벤조[d]이소옥사졸을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0979] 실시예 181 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-메틸-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0980] (공정 1) 실시예 178의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-((3-endo)-8-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르바메이트 69mg을 DMF 0.53mL에 용해하고, NBS 38mg을 가하고, 80℃에서 철야 교반하였다. 실온으로 냉각하고, Boc<sub>2</sub>O를 200mg, DMAP를 1mg 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 tert-부틸((3-endo)-8-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르바메이트를 얻었다.
- [0981] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((3-endo)-8-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르바메이트 15mg, 트리메틸보톡신 7.7mg, PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 1mg, 탄산세슘 20mg을 1,4-디옥산에 현탁하고, 마이크로웨이

브 조사하에 125℃에서 30분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사에 트리플루오로아세트산 0.2mL를 가하고, 실온에서 10분간 교반하였다. 반응액을 DMSO로 1mL로 희석하고, 역상 HPLC(이동상: 물/아세트오니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [0982] 실시예 182 5'-((1R,2S,4S)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2''',3-디플루오로-4''-(2-히드록시-2-메틸프로필)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0983] (공정 1), tert-부틸(1S,3S,4R)-rel-3-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 919mg을 THF 14.4mL에 용해하였다. 0℃에서 TEA 1.81mL, 2,4-디니트로벤젠술폰아미드클로라이드 1.73g을 가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸(1S,3S,4R)-rel-3-[(2,4-디니트로페닐)술폰아미노]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트를 얻었다.
- [0984] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(1S,3S,4R)-rel-3-[(2,4-디니트로페닐)술폰아미노]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 100mg을 아세트산에틸 1.00mL에 용해하였다. 실온에서 4 규정 염산-아세트산에틸 용액 2.00mL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축함으로써, N-[(1S,3S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아미드염산염을 얻었다.
- [0985] (공정 3) 실시예 166의 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조산 30mg, 상기 공정 2에서 얻어진 N-[(1S,3S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아미드염산염 30.7mg을 THF 0.40mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.0420mL, HATU 56.0mg을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, N-[(1S,3S,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아미드를 얻었다.
- [0986] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 N-[(1S,3S,4R)-rel-7-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조일]-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아미드 55mg을 DCM 0.752mL에 용해하였다. 0℃에서 머캅토아세트산 6.27μL, TEA 31.4μL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 클로로포름을 가하고, 4 규정 수산화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트오니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0987] 실시예 183 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2''-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0988] (공정 1) 실시예 172의 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조산 30mg, tert-부틸N-[(3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 16.1mg을 THF 0.323mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.027mL, HATU 49.1mg을 가하고, 50℃에서 한시간 교반하였다. 반응액을 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 얻었다.
- [0989] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 42mg을 MeOH 0.84mL에 용해하였다. 실온에서 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.84mL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 클로로포름, 2 규정 수산화나트륨 수용액 1.68mL를 가하고, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트오니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0990] 실시예 184 5'-((1R,2S,4S)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2''-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0991] 실시예 171(공정 1 내지 3)에 준하여, N-((1R,2R,4S)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,4-디니트로벤젠술폰아미드-isomer-B 염산염 대신에 실시예 182의 공정 2에서 얻어진 N-[(1R,2S,4S)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일]-2,4-디니트로벤젠술폰아미드염산염을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0992] 실시예 185 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2''-(6,7-디플루오로-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성

- [0993] 실시예 172(공정 3 내지 4)에 준하여, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조산 대신에 실시예 175의 공정 1에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(6,7-디플루오로-1-메틸-벤조트리아졸-5-일)벤조산을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트염산염을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [0994] 실시예 186 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7-메톡시-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [0995] (공정 1) 5-브로모-2,3,4-트리플루오로-벤즈알데히드 480mg을 1,2-디메톡시에탄 4.8mL에 용해하였다. 실온에서 히드라진 1수화물 7.68mL를 가하고, 80℃에서 5시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 5-브로모-6,7-디플루오로-1H-인다졸을 얻었다.
- [0996] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 5-브로모-6,7-디플루오로-1H-인다졸 97mg을 DMF 1.38mL에 용해하였다. 실온에서 메탄올 0.1mL, 탄산세슘 271mg, 2,2-디메틸옥시란 0.074mL를 가하고, 80℃에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(5-브로모-6-플루오로-7-메톡시-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [0997] (공정 3) 실시예 41의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 45.0mg, 상기 공정 2에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-7-메톡시-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 43.8mg을 1,4-디옥산 0.50mL에 용해하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 4.89mg, X-Phos 8.11mg, 인산삼칼륨을 67.7mg을 가하고, 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 THF 0.45mL에 용해하였다. 0℃에서 12 규정 염산 0.56mL를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거함으로써, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-7-메톡시-인다졸-5-일]벤조산을 얻었다.
- [0998] (공정 4) 실시예 172(공정 3 내지 4)에 준하여, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조산 대신에 상기 공정 3에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-7-메톡시-인다졸-5-일]벤조산을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸((3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [0999] 실시예 187 (S)-5'-((3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1000] (공정 1) 실시예 186의 공정 1에서 얻어진 5-브로모-6,7-디플루오로-1H-인다졸 101mg을 DMF 1.44mL에 용해하였다. 실온에서 탄산세슘 283mg, 2,2-디메틸옥시란 0.077mL를 가하고, 80℃에서 철야 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [1001] (공정 2) 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1002] 실시예 188 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1003] 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 실시예 187의 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸((3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1004] 실시예 189 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성

- [1005] 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 실시예 142의 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트염산염을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1006] 실시예 190 (S)-5'-(3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1007] 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 실시예 136의 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸(S)-(3-메틸피롤리딘-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1008] 실시예 191 (S)-5'-(3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1009] 실시예 172(공정 3 내지 4)에 준하여, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)인돌-5-일]벤조산 대신에 실시예 177의 공정 1에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)벤조트리아졸-5-일]벤조산을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸(S)-(3-메틸피롤리딘-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1010] 실시예 192 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1011] 실시예 172(공정 3 내지 4)에 준하여, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)인돌-5-일]벤조산 대신에 실시예 177의 공정 1에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)벤조트리아졸-5-일]벤조산을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트염산염을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1012] 실시예 193 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'',3-디플루오로-4'-(2-히드록시-2-메틸프로필)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1013] 실시예 172(공정 3 내지 4)에 준하여, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)인돌-5-일]벤조산 대신에 실시예 166의 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]벤조산을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트염산염을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1014] 실시예 194 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1015] (공정 1) 5-브로모-6-플루오로-1H-인다졸 200mg을 DMF 3.1mL에 용해하였다. 실온에서 탄산세슘 606mg, (3-히드록시-3-메틸-부틸)4-메틸벤젠설포산 481mg을 가하고, 90℃에서 16시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 4-(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-부탄-2-올을 얻었다.
- [1016] (공정 2) 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 4-(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-부탄-2-올을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸((3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1017] 실시예 195 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1018] 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 실시예 187의 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바

메이트염산염을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [1019] 실시예 196 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1020] 실시예 172(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트염산염을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1021] 실시예 197 (S)-5'-(3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1022] 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 실시예 187의 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸(S)-(3-메틸피롤리딘-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1023] 실시예 198 (S)-5'-(3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1024] 실시예 172(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸(S)-(3-메틸피롤리딘-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1025] 실시예 199 3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-5'-(2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1026] 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 실시예 142의 공정 1에서 얻어진 1-(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1027] 실시예 200 2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-3-플루오로-5'-(2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-6-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1028] 실시예 172(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1029] 실시예 201 2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-3-플루오로-5'-(2,8-디아자스피로[3.5]노난-2-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1030] 실시예 172(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸2,8-디아자스피로[3.5]노난-6-카르복실레이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1031] 실시예 202 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2'-(5-플루오로-3-메틸벤조[d]이소옥사졸6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성
- [1032] (공정 1) tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트염산염 36mg을 DCM 2.89mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 40µL, 클로로포름산벤질 25µL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 클로로포름, 물을 가하고, 클로로포름으로 2회 추출하고, 물, 포화 식염수로 세정하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 벤질(1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트를 얻었다.
- [1033] 벤질(1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트를 10mg/mL의 에탄올 용액으로 하고, 이하의 조건으로 분리하였다.
- [1034] 유지 시간이 빠른 쪽을 isomer-X, 늦은 쪽을 isomer-Y로 정의하였다.
- [1035] 칼럼: DAICEL CHIRALPAK IC 2.0×25cm
- [1036] 이동상: 헥산/2-프로판올=85/15
- [1037] 유속: 12.5mL/min

- [1038] 각 isomer의 유지 시간:
- [1039] 벤질(1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트-isomer-X: 16.93분
- [1040] 벤질(1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트-isomer-Y: 23.82분.
- [1041] 키랄 분석 조건
- [1042] 칼럼: CHIRALPAK IC 4.6×150mm
- [1043] 이동상: 헥산/2-프로판올=85/15
- [1044] 유속: 1.0mL/min
- [1045] 각 isomer의 유지 시간:
- [1046] 벤질(1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트-isomer-X: 6.972분
- [1047] 벤질(1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트-isomer-Y: 9.895분.
- [1048] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 벤질(1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트-isomer-X 93g, 10% Pd/C 10g을 메탄올 1.0L에 현탁하였다. 50psi의 수소 분위기하에서 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 여과액을 농축함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 얻었다.
- [1049] (공정 3) 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 실시예 179의 공정 3에서 얻어진 6-브로모-5-플루오로-3-메틸벤조[d]이소옥사졸을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1050] 실시예 203 2'-(6,7-디플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-3-플루오로-5'-(옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1051] 실시예 172(공정 1 내지 4)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1052] 실시예 204 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1053] (공정 1) 5-브로모-6-플루오로-1H-인다졸 300mg을 DMF 4.65mL에 용해하였다. 실온에서 탄산세슘 90.9mg, 2,2-디에틸옥시란 0.20mL를 가하고, 90℃에서 16시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 3-[(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)메틸]펜탄-3-올을 얻었다.
- [1054] (공정 2) 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 3-[(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)메틸]펜탄-3-올을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1055] 실시예 205 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1056] 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 실시예 204의 공정 1에서 얻어진 3-[(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)메틸]펜탄-3-올을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 tert-부틸((3-endo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1057] 실시예 206 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부

틸)-6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성

- [1058] 실시예 172(공정 2 내지 4)에 준하여, 1-(5-브로모-6,7-디플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 실시예 204의 공정 1에서 얻어진 3-[(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)메틸]펜탄-3-올을, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 실시예 202의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1059] 실시예 207 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)아세트산-isomer-X의 합성
- [1060] (공정 1) 5-브로모-6-플루오로-1H-인돌 500mg을 DMF 7.79mL에 용해하였다. 실온에서 탄산세슘 1.67g, 에틸2-클로로아세테이트 573mg을 가하고, 90℃에서 16시간 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액으로 반응을 정지하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 에틸2-(5-브로모-6-플루오로-인돌-1-일)아세테이트를 얻었다.
- [1061] (공정 2) 실시예 41의 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산 2g, 실시예 202의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 1.24g을 THF 21.8mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 1.52mL, HATU 2.28g을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 얻었다.
- [1062] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 100mg, 상기 공정 1에서 얻어진 에틸2-(5-브로모-6-플루오로-인돌-1-일)아세테이트 69.5mg을 1,4-디옥산 0.59mL에 현탁하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 8.2mg, X-phos 13.6mg, 인산삼칼륨 113mg을 가하고, 탈기, 질소 치환하였다. 질소 분위기하에서 외온 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제하였다. 잔사를 MeOH 1.0mL에 용해하고, 5 규정 수산화나트륨 수용액 1.0mL를 가하고, 1시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 수층에 추출하였다. 수층을 염산으로 산성으로 하고, MTBE를 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거함으로써, 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)아세트산-isomer-X를 얻었다.
- [1063] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)아세트산-isomer-X 10mg에 아세트니트릴 1.0mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 1.0mL를 가하고, 30분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1064] 실시예 208 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4''-시아노-2,3''-디플루오로-[1,1':2',1''-터페닐]-4-일)아세트산-isomer-X의 합성
- [1065] 실시예 207(공정 3 내지 4)에 준하여, 에틸2-(5-브로모-6-플루오로-인돌-1-일)아세테이트 대신에 메틸2-(4-브로모-3-플루오로페닐)아세테이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1066] 실시예 209 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성
- [1067] (공정 1) 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 1g을 THF 12.9mL에 용해하여 TEA 1.08mL, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 0.59mL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거함으로써, 1-(2-클로로-3-플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [1068] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 1-(2-클로로-3-플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 1.3g을 DMF 9.9mL에 용해하였다. 실온에서 N-브로모숙신이미드 1.1g을 가하고, 90℃에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸

을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. IPE:헥산=1:1로 결정화하고, 헥산으로 2회 세정함으로써, 1-(4-브로모-2-클로로-3-플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.

[1069] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 1-(4-브로모-2-클로로-3-플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 1.6g과, NH<sub>4</sub>Cl 1.6g, 철 0.8g을 EtOH 7.81mL, 물 7.81mL에 현탁하고, 60℃에서 철야 교반하였다. MTBE를 가하고, 셀라이트 여과하였다. MTBE를 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거함으로써, 1-(6-아미노-4-브로모-2-클로로-3-플루오로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.

[1070] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 1-(6-아미노-4-브로모-2-클로로-3-플루오로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 352mg을 물 0.70mL, THF 1.76mL에 용해하였다. 0℃에서 12 규정 염산 1.06mL, 아질산나트륨(101mg을 용해시킨 수용액 0.3mL)을 적하로 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사에 IPE:헥산=1:1을 68mL 가하고, 여과 취출하고, IPE:헥산=1:1로 세정함으로써, 1-(5-브로모-7-클로로-6-플루오로-벤조트리아졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.

[1071] (공정 5) 실시예 207의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 50mg, 상기 공정 4에서 얻어진 1-(5-브로모-7-클로로-6-플루오로-벤조트리아졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 37.4mg을 1,4-디옥산 0.3mL에 현탁하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 4.1mg, X-phos 6.8mg, 인산삼칼륨 56.7mg을 가하고, 질소 치환하고, 100℃에서 2시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, NH 실리카겔에 올려놓고, 아세트산에틸:메탄올=10:1로 세정하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사에 아세토니트릴 1.0mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 1.0mL를 가하여 10분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 DMSO에 용해하여, 역상 HPLC(이동상: 물/아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

[1072] 실시예 210 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐의 합성

[1073] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

[1074] 실시예 211 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐의 합성

[1075] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

[1076] 실시예 212 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-3-카르복실산-isomer-X의 합성

[1077] (공정 1) 실시예 176의 공정 1에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)인다졸-5-일]벤조산 250mg을 THF 2.24mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 234mg, 실시예 202의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 125mg, TEA 0.156mL를 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 얻었다.

[1078] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메

이트-isomer-X 289mg을 DMF 4.50mL에 용해하였다. 실온에서 NBS 120mg을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(6-(3-브로모-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 얻었다.

- [1079] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(6-(3-브로모-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 50mg, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 2.4mg, 1-메틸-2-피롤리딘은 0.5mL에 현탁하였다. 실온에서 N,N-디에틸에탄올아민 0.046mL를 가하고, CO 치환하여, 125°C에서 1시간 교반하였다. 반응액에 TERT-부틸알코올 0.5mL, 2 규정 수산화나트륨 수용액 0.25mL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 수층을 분리하였다. 수층에 염산을 가하여 산성으로 한 후, MTBE로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사에 아세트니트릴 0.5mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.5mL를 가하고, 10분간 교반하였다. 반응액을 농축하고, 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1080] 실시예 213 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1081] (공정 1) 실시예 41의 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산 500mg, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트염산염 303.5mg을 THF 5.45mL에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.379mL, HATU 569.5mg을 가하고, 50°C에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 얻었다.
- [1082] (공정 2) 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1083] 실시예 214 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6,7-디플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성
- [1084] 실시예 161(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 3-[(2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)메틸]펜탄-3-올을 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 실시예 207의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1085] 실시예 215 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6,7-디플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1086] 실시예 161(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 3-[(2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)메틸]펜탄-3-올을 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1087] 실시예 216 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6,7-디플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성

- [1088] 실시예 161(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 3-[(2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)메틸]펜탄-3-올을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1089] 실시예 217 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6,7-디플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴의 합성
- [1090] 실시예 161(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-(2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 3-[(2,3-디플루오로-6-니트로-아닐리노)메틸]펜탄-3-올을  
tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트 대신에 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1091] 실시예 218 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-클로로-1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6-플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴-isomer-X의 합성
- [1092] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 3-(아미노메틸)펜탄-3-올을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1093] 실시예 219 (S)-5'-((3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(7-클로로-1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6-플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴의 합성
- [1094] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 3-(아미노메틸)펜탄-3-올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1095] 실시예 220 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-클로로-1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6-플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴의 합성
- [1096] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 3-(아미노메틸)펜탄-3-올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1097] 실시예 221 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-클로로-1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6-플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴의 합성
- [1098] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 3-(아미노메틸)펜탄-3-올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1099] 실시예 222 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-3-카르복실산-isomer-X의 합성
- [1100] (공정 1) 실시예 171의 공정 1에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)인돌-5-일]벤조산 250mg을 THF 2.24mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 234mg, 실시예 202의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 125mg, TEA 0.156mL를 가하고, 50°C에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.

2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 얻었다.

- [1101] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 289mg을 DMF 4.50mL에 용해하였다. 실온에서 N-요오도숙신이미드 120mg을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-요오도-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 얻었다.
- [1102] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-요오도-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 20mg, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 0.92mg, 1-메틸-2-피롤리디논 0.2mL에 현탁하였다. 실온에서 N,N-디에틸에탄올아민 0.0173mL를 가하고, CO 치환하여, 100℃에서 1시간 교반하였다. 반응액에 TERT-부틸알코올 0.2mL, 2 규정 수산화나트륨 수용액 0.2mL를 가하고, 실온에서 철야 교반하였다. MTBE를 가하고, 수층을 분리하였다. 수층에 염산을 가하여 산성으로 한 후, MTBE로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사에 아세트니트릴 0.5mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.5mL를 가하고, 10분간 교반하였다. 반응액을 농축하고, 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1103] 실시예 223 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복실산-isomer-X의 합성
- [1104] (공정 1) 실시예 207의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 350mg, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인다졸 186mg을 1,4-디옥산 2.08mL에 현탁하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 28.7mg, X-phos 47.6mg, 인산삼칼륨 397mg을 가하고, 탈기, 질소 치환하였다. 질소 분위기하에서 외온 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 얻었다.
- [1105] (공정 2) 실시예 212(공정 2 내지 3)에 준하여, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1106] 실시예 224 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산-isomer-X의 합성
- [1107] (공정 1) 실시예 207(공정 2)에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 350mg, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 185mg을 1,4-디옥산 2.08mL에 현탁하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 28.7mg, X-phos 47.6mg, 인산삼칼륨 397mg을 가하고, 탈기, 질소 치환하였다. 질소 분위기하에서 외온 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 얻었다.
- [1108] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 209mg을 DMF 3.6mL에 용해하였다. 실온에서 N-요오도숙신이미드 121mg을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-3-요오도-1-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-

카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 얻었다.

- [1109] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-3-요오도-1-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 211mg, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 10.5mg, 1-메틸-2-피롤리디논 2.11mL에 현탁하였다. 실온에서 N,N-디에틸에탄올아민 0.197mL를 가하고, CO 치환하여, 100℃에서 1시간 교반하였다. 반응액에 TERT-부틸알코올 0.2mL, 2 규정 수산화나트륨 수용액 0.2mL를 가하고, 실온에서 철야 교반하였다. MTBE를 가하고, 수층을 분리하였다. 수층에 염산을 가하여 산성으로 한 후, MTBE로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거함으로써, 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산-isomer-X를 얻었다.
- [1110] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산-isomer-X 10mg에 아세트니트릴 0.5mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.5mL를 가하고, 10분간 교반하였다. 반응액을 농축하고, 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1111] 실시예 225 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(1-(2-에틸-2-히드록시부틸)-6-플루오로-1H-인돌-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐의 합성
- [1112] 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트 40mg, 실시예 204의 공정 1에서 얻어진 3-[(5-브로모-6-플루오로-인돌-1-일)메틸]펜탄-3-올 29.2mg을 1,4-디옥산 0.5mL에 현탁하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 3.3mg, X-phos 5.5mg, 인산삼칼륨 45.4mg을 가하고, 100℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 아세트니트릴 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.5mL를 가하고, 실온에서 5분간 교반하였다. 반응액을 농축하고, 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1113] 실시예 226 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐-isomer-X의 합성
- [1114] (공정 1) 메틸5-브로모-4-플루오로-2-요오도-벤조에이트 2g을 디에틸에테르 55.7mL에 용해하였다. 0℃에서 2.0M LiBH<sub>4</sub> THF 용액 6.13mL, MeOH 0.56mL를 가하고, 0℃에서 1시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, (5-브로모-4-플루오로-2-요오도-페닐)메탄올을 얻었다.
- [1115] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 (5-브로모-4-플루오로-2-요오도-페닐)메탄올 1.39g, 3,4-디히드로-2H-피란 0.419mL를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8.4mL에 용해하였다. 실온에서 피리디늄 P-톨루엔술포산 106mg을 가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 2-[(5-브로모-4-플루오로-2-요오도-페닐)메톡시]테트라히드로피란을 얻었다.
- [1116] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 2-[(5-브로모-4-플루오로-2-요오도-페닐)메톡시]테트라히드로피란 1.5g, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 130mg, CuI 34mg을 THF 18mL에 현탁하였다. 실온에서 TEA 18mL, 2-메틸-3-BUTYN-2-올 0.42mL를 가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 4-[4-브로모-5-플루오로-2-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-2-메틸-3-부틴-2-올을 얻었다.
- [1117] (공정 4) 실시예 207의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 150mg, 상기 공정 3에서 얻어진 4-[4-브로모-5-플루오로-2-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-2-메틸-3-부틴-2-올 129mg을 1,4-디옥산 0.89mL에 현탁하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 12.3mg, X-phos 20.4mg을 가하고, 100℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제하였다. 잔사를 THF 0.92mL, 물 0.46mL에 용해하였다. 실온에서 P-톨루엔술포산 일수화물 6.9mg을 가하고, 70℃에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마

토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-2,3'-디플루오로-4-(3-히드록시-3-메틸-1-부탄-1-일)-5-(히드록시메틸)-[1,1':2',1''-터페닐]-4'-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 얻었다.

- [1118] (공정 5) 상기 공정 4에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-2,3'-디플루오로-4-(3-히드록시-3-메틸-1-부탄-1-일)-5-(히드록시메틸)-[1,1':2',1''-터페닐]-4'-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 30mg을 1,4-디옥산 0.24mL에 용해하였다. 실온에서 1.0M TBAF THF 용액 0.14mL를 가하고, 100℃에서 1시간 교반하였다. 반응액에 EtOH 0.12mL, 10% Pd/C 30mg을 가하고, 수소 치환하고, 70℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔사를 THF에 용해하였다. 실온에서 TEA 0.013mL, DMAP 1.1mg, Boc2O 20.4mg을 가하고, 70℃에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 약 0.5mol/L 인산으로 5회 세정하고, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 아세토니트릴 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.5mL를 가하고, 실온에서 5분간 교반하였다. LCMS로 반응 종료를 확인한 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1119] 실시예 227 5'-((S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1120] (공정 1) 실시예 41의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 400mg, 실시예 226의 공정 3에서 얻어진 4-[4-브로모-5-플루오로-2-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-2-메틸-3-부탄-2-올 456mg을 1,4-디옥산 3.15mL에 현탁하였다. 실온에서 Pd(dba)2를 43.5mg, X-phos 144mg, 인산삼칼륨 601mg을 가하고, 100℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제하였다. 잔사를 THF 1.62mL에 용해하였다. 실온에서 물 0.81mL, P-톨루엔술폰산 일수화물 12.3mg을 가하고, 70℃에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-5-(히드록시메틸)-4-(3-히드록시-3-메틸-1-부탄-1-일)벤조에이트를 얻었다.
- [1121] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[2-플루오로-5-(히드록시메틸)-4-(3-히드록시-3-메틸-1-부탄-1-일)벤조에이트 90mg을 1,4-디옥산 0.9mL에 용해하였다. 실온에서 1.0M TBAF THF 용액 0.54mL를 가하고, 100℃에서 2시간 교반하였다. 반응액에 EtOH 0.30mL, 10% Pd/C 90mg을 가하고, 수소 치환하고, 70℃에서 철야 교반하였다. 반응액을 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제하였다. 잔사를 THF 1.0mL에 용해하였다. 실온에서 12 규정 염산 0.5mL를 가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 2 규정 수산화나트륨 수용액으로 2회 추출하고, 수층에 2 규정 염산을 가하여 산성으로 하고, MTBE로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거함으로써, 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일]벤조산을 얻었다.
- [1122] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-[6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일]벤조산 10mg을 THF 0.5mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 9.31mg, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 43.5mg, TEA 6.2μL를 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, MeOH 0.5mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.5mL를 가하고, 실온에서 30분 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1123] 실시예 228 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성
- [1124] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,3-디플루오로-2-메틸-4-니트로-벤젠을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1125] 실시예 229 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(5-플루오로-3-(2-히드록시-2-메틸프로필)벤조[d]이소옥사졸-6-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1126] (공정 1) 실시예 179의 공정 2에서 얻어진 1-(4-브로모-5-플루오로-2-히드록시페닐)에탄논 150mg을 THF 3.2mL에

용해하였다. -25℃에서 리튬다이소프로필아미드(1.0M THF 용액) 3.2mL를 가하고, -25℃에서 1시간 교반하였다. -40℃로 냉각하고, 아세톤 0.118mL를 가하고, -40℃에서 1시간 교반하였다. 인산 수용액을 가한 후, 아세트산 에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(4-브로모-5-플루오로-2-히드록시-페닐)-3-히드록시-3-메틸-부탄-1-온을 얻었다.

- [1127] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 1-(4-브로모-5-플루오로-2-히드록시-페닐)-3-히드록시-3-메틸-부탄-1-온 60mg, 히드록실아민염산염 28.6mg, 아세트산나트륨 25.4mg을 메탄올 0.69mL에 용해하고, 60℃에서 철야 교반하였다. MTBE를 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 THF 0.69mL에 용해하고, N,N'-카르보닐디이미다졸 36.8mg, TEA 0.037mL를 가하고, 70℃에서 1시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(6-브로모-5-플루오로-1,2-벤조옥사졸-3-일)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [1128] (공정 3) 실시예 37(공정 1 내지 3)에 준하여, 1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 대신에 상기 공정 2에서 얻어진 1-(6-브로모-5-플루오로-1,2-벤조옥사졸-3-일)-2-메틸-프로판-2-올을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1129] 실시예 230 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)아세트아미드의 합성
- [1130] (공정 1) 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트 100mg, 실시예 207의 공정 1에서 얻어진 에틸2-(5-브로모-6-플루오로-인돌-1-일)아세테이트 69.5mg을 1,4-디옥산 0.59mL에 현탁하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 8.2mg, X-phos 13.6mg, 인산삼칼륨 113mg을 가하고, 탈기, 질소 치환하였다. 질소 분위기하에서 외온 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제하였다. 잔사를 MeOH 1.0mL에 용해하고, 5 규정 수산화나트륨 수용액을 1.0mL 가하고, 1시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 수층에 추출하였다. 수층을 염산으로 산성으로 하고, MTBE를 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거함으로써, 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)아세트산을 얻었다.
- [1131] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)아세트산 10mg을 THF 0.32mL에 용해하였다. N,N'-카르보닐디이미다졸 5.2mg을 가하고, 실온에서 20분간 교반하고, 28% 암모니아수 0.06mL를 가하고, 실온에서 20분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사에 아세트니트릴 0.2mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.2mL를 가하고, 30분 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1132] 실시예 231 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-N-메틸아세트아미드의 합성
- [1133] 실시예 230의 공정 1에서 얻어진 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)아세트산 10mg을 THF 0.064mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 6.7mg, 메틸아민염산염 2.2mg, TEA 6.7 μL를 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사에 아세트니트릴 1.0mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 1.0mL를 가하여 10분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 DMSO에 용해하여, 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1134] 실시예 232 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드의 합성
- [1135] 실시예 231에 준하여, 메틸아민염산염 대신에 디메틸아민염산염을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1136] 실시예 233 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-2,3'-디플루오로-[1,1':2',1''-터페닐]-4-일)아세트아미드의 합성
- [1137] (공정 1) 2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)아세트산 600mg을 THF 10.3mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 1.08g,

NH<sub>4</sub>Cl 275.4mg, TEA 1.08mL를 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, 2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)아세트아미드를 얻었다.

- [1138] (공정 2) 실시예 225에 준하여, 3-[(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)메틸]펜탄-3-올 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)아세트아미드를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1139] 실시예 234 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4''-시아노-2,3''-디플루오로-[1,1':2',1''-터페닐]-4-일)-N-메틸아세트아미드의 합성
- [1140] (공정 1) 2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)아세트산 600mg을 THF 10.3mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 1.08g, 메틸아민(ca. 9.8mol/L MeOH 용액) 0.525mL, TEA 1.08mL를 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, 2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-N-메틸-아세트아미드를 얻었다.
- [1141] (공정 2) 실시예 225에 준하여, 3-[(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)메틸]펜탄-3-올 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-N-메틸-아세트아미드를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1142] 실시예 235 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4''-시아노-2,3''-디플루오로-[1,1':2',1''-터페닐]-4-일)-N,N-디메틸아세트아미드의 합성
- [1143] (공정 1) 2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)아세트산 600mg을 THF 10.3mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 1.08g, 디메틸아민염산염 419.9mg, TEA 1.08mL를 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, 2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-N,N-디메틸-아세트아미드를 얻었다.
- [1144] (공정 2) 실시예 225에 준하여, 3-[(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)메틸]펜탄-3-올 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 2-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-N,N-디메틸-아세트아미드를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1145] 실시예 236 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복시아미드-isomer-X의 합성
- [1146] 실시예 224의 공정 3에서 얻어진 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산-isomer-X 10mg을 THF 0.32mL에 용해하였다. N,N'-카르보닐디이미다졸 5.2mg을 가하고, 실온에서 20분간 교반하고, 28% 암모니아수 0.1mL를 가하고, 실온에서 20분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사에 아세트ونی트릴 0.2mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.2mL를 가하고, 30분 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트ونی트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1147] 실시예 237 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-N,1-디메틸-1H-인돌-3-카르복시아미드-isomer-X의 합성
- [1148] 실시예 224의 공정 3에서 얻어진 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산-isomer-X 10mg을 THF 0.064mL에 용해하였다. 실온에서 HATU 6.7mg, 메틸아민염산염 2.2mg, TEA 6.7μL를 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사에 아세트ونی트릴 0.5mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.5mL를 가하여 10분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 DMSO에 용해하여, 역상 HPLC(이동상: 물/아세트ونی트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1149] 실시예 238 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-N,1,1-트리메틸-1H-인돌-3-카르복시아미드-isomer-X의 합성
- [1150] 실시예 237에 준하여, 메틸아민염산염 대신에 디메틸아민염산염을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1151] 실시예 239 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1152] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,3-디플루오로-2-메틸-4-니트로-벤젠을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보

롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [1153] 실시예 240 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1154] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,3-디플루오로-2-메틸-4-니트로-벤젠을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1155] 실시예 241 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1156] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,3-디플루오로-2-메틸-4-니트로-벤젠을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1157] 실시예 242 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산의 합성
- [1158] (공정 1) 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트 200mg, 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-인돌 105.6mg을 1,4-디옥산 1.19mL에 현탁하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 16.4mg, X-phos 27.2mg, 인산삼칼륨 226.9mg을 가하고, 탈기, 질소 치환하였다. 질소 분위기하에서 외온 100℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 얻었다.
- [1159] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트 209mg을 DMF 3.6mL에 용해하였다. 실온에서 N-요오도숙신이미드 121mg을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-3-요오도-1-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 얻었다.
- [1160] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(6-플루오로-3-요오도-1-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 211mg, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 10.5mg, 1-메틸-2-피롤리딘 2.11mL에 현탁하였다. 실온에서 N,N-디에틸에탄올아민 0.197mL를 가하고, CO 치환하여, 100℃에서 1시간 교반하였다. 반응액에 TERT-부틸알코올 0.2mL, 2 규정 수산화나트륨 수용액 0.2mL를 가하고, 실온에서 철야 교반하였다. MTBE를 가하고, 수층을 분리하였다. 수층에 염산을 가하여 산성으로 한 후, MTBE로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거함으로써, 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산을 얻었다.
- [1161] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산 10mg에 아세트니트릴 0.5mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 0.5mL를 가하고, 10분간 교반하였다. 반응액을 농축

하고, 잔사를 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [1162] 실시예 243 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-N,1-디메틸-1H-인돌-3-카르복시아미드의 합성
- [1163] 실시예 237에 준하여, 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산-isomer-X 대신에 실시예 242의 공정 3에서 얻어진 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1164] 실시예 244 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-N,N,1-트리메틸-1H-인돌-3-카르복시아미드의 합성
- [1165] 실시예 237에 준하여, 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산-isomer-X 대신에 실시예 242의 공정 3에서 얻어진 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산을, 메틸아민염산염 대신에 디메틸아민염산염을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1166] 실시예 245 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복시아미드의 합성
- [1167] 실시예 236에 준하여, 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산-isomer-X 대신에 실시예 242의 공정 3에서 얻어진 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1168] 실시예 246 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성
- [1169] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2-(디플루오로메틸)-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1170] 실시예 247 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴-isomer-X의 합성
- [1171] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2,6-디플루오로-3-니트로-벤조니트릴을, EtOH 대신에 THF를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1172] 실시예 248 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1173] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2-(디플루오로메틸)-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1174] 실시예 249 (S)-5-(5-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴의 합성
- [1175] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2,6-디플루오로-3-니트로-벤조니트릴을, EtOH 대신에 THF를, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [1176] 실시예 250 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1177] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2-(디플루오로메틸)-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1178] 실시예 251 5-(5-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴의 합성
- [1179] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2,6-디플루오로-3-니트로-벤조니트릴을, EtOH 대신에 THF를, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1180] 실시예 252 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1181] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2-(디플루오로메틸)-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1182] 실시예 253 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴의 합성
- [1183] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2,6-디플루오로-3-니트로-벤조니트릴을, EtOH 대신에 THF를, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1184] 실시예 254 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성
- [1185] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,2,3-트리플루오로-4-니트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1186] 실시예 255 (S)-5'-((3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1187] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,2,3-트리플루오로-4-니

트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [1188] 실시예 256 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1189] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,2,3-트리플루오로-4-니트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1190] 실시예 257 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성
- [1191] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1192] 실시예 258 (S)-5'-((3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1193] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1194] 실시예 259 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1195] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1196] 실시예 260 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성
- [1197] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2-(디플루오로메틸)-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1198] 실시예 261(S)-5'-((3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1199] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2-(디플루오로메틸)-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]

피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [1200] 실시예 262 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1201] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2-(디플루오로메틸)-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1202] 실시예 263 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-(디플루오로메틸)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1203] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2-(디플루오로메틸)-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1204] 실시예 264 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴-isomer-X의 합성
- [1205] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2,6-디플루오로-3-니트로-벤조니트릴을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1206] 실시예 265 (S)-5-(5-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴의 합성
- [1207] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2,6-디플루오로-3-니트로-벤조니트릴을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1208] 실시예 266 5-(5-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴의 합성
- [1209] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2,6-디플루오로-3-니트로-벤조니트릴을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1210] 실시예 267 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4'-시아노-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-7-카르보니트릴의 합성
- [1211] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 2,6-디플루오로-3-니트로

-벤조니트릴을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

- [1212] 실시예 268 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(6,7-디플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1213] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,2,3-트리플루오로-4-니트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1214] 실시예 269 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-클로로-6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1215] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1216] 실시예 270 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-7-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성
- [1217] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,3-디플루오로-2-메틸-4-니트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1218] 실시예 271 (S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-7-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1219] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,3-디플루오로-2-메틸-4-니트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1220] 실시예 272 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-3-플루오로-2'-(6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-7-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1221] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,3-디플루오로-2-메틸-4-니트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1222] 실시예 273 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-브로모-6-플루오로-1-

(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성

- [1223] (공정 1) 2-브로모-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 3g을 THF 31.5mL에 용해하여 TEA 2.6mL, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 1.4mL를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(2-브로모-3-플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [1224] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 1-(2-브로모-3-플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 1.03g을 아세트산 6.7mL에 용해하였다. 실온에서 N-요오도숙신이미드 981mg을 가하고, 50℃에서 3시간 교반하였다. MTBE, 물을 가하고, MTBE로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(2-브로모-3-플루오로-4-요오도-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [1225] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 1-(2-브로모-3-플루오로-4-요오도-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 1.33g과 철 1.33g을 THF 10.2mL, 2 규정 염산 10.2mL에 용해하고, 60℃에서 1시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 셀라이트 여과하였다. MTBE를 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(6-아미노-2-브로모-3-플루오로-4-요오도-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [1226] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 1-(6-아미노-2-브로모-3-플루오로-4-요오도-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 940mg을 물 1.88mL, THF 4.7mL에 용해하였다. 0℃에서 12 규정 염산 2.82mL, 아질산나트륨 수용액(아질산나트륨 209mg을 물 0.63mL에 용해시킨 것)을 적하로 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. MTBE를 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(7-브로모-6-플루오로-5-요오도-벤조트리아졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올을 얻었다.
- [1227] (공정 5) 실시예 207의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 50mg, 상기 공정 4에서 얻어진 1-(7-브로모-6-플루오로-5-요오도-벤조트리아졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올 47.9mg을 1,4-디옥산 0.3mL에 현탁하였다. 실온에서 Pd(dba)<sub>2</sub>를 4.1mg, X-phos 6.8mg, 인산삼칼륨 56.7mg을 가하고, 질소 치환하고, 90℃에서 철야 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, NH 실리카겔에 올려놓고, 아세트산에틸:메탄올=10:1로 세정하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사에 아세토니트릴 1.0mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 1.0mL를 가하여 10분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 DMSO에 용해하여, 역상 HPLC(이동상: 물/아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1228] 실시예 274 (S)-5'-((3-endo)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-((7-브로모-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴)의 합성
- [1229] 실시예 273(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1230] 실시예 275 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-((7-브로모-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴)의 합성
- [1231] 실시예 273(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1232] 실시예 276 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-3-플루오로-2'-((6-플루오로-1-((1-히드록시시클로부틸)메틸)-7-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴)의 합

성

- [1233] 실시예 209(공정 1 내지 5)에 준하여, 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 대신에 1,3-디플루오로-2-메틸-4-니트로-벤젠을, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)시클로부탄올을, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1234] 실시예 277 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-브로모-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1235] 실시예 273(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X 대신에 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1236] 실시예 278 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-시클로프로필-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1237] (공정 1) 실시예 273의 공정 1에서 얻어진 1-(2-브로모-3-플루오로-6-니트로-아닐리노)-2-메틸-프로판-2-올 975mg을 1,4-디옥산 10.6mL에 용해하였다. 실온에서 팔라듐디클로라이드디시클로헥실포스핀 착체를 234mg, 시클로프로필보론산 464mg, 인산삼칼륨을 2.02g 가하고, 10℃에서 철야 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-((2-시클로프로필-3-플루오로-6-니트로페닐)아미노)-2-메틸프로판-2-올을 얻었다.
- [1238] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 1-((2-시클로프로필-3-플루오로-6-니트로페닐)아미노)-2-메틸프로판-2-올 204mg을 아세트니트릴 1.5mL에 용해하였다. 실온에서 N-브로모숙신이미드 196mg을 가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-((4-브로모-2-시클로프로필-3-플루오로-6-니트로페닐)아미노)-2-메틸프로판-2-올을 얻었다.
- [1239] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 1-((4-브로모-2-시클로프로필-3-플루오로-6-니트로페닐)아미노)-2-메틸프로판-2-올 250mg, 철 250mg을 THF 2.4mL, 2 규정 염산 2.4mL에 용해하고, 60℃에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 셀라이트 여과하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-((6-아미노-4-브로모-2-시클로프로필-3-플루오로페닐)아미노)-2-메틸프로판-2-올을 얻었다.
- [1240] (공정 4) 상기 공정 3에서 얻어진 1-((6-아미노-4-브로모-2-시클로프로필-3-플루오로페닐)아미노)-2-메틸프로판-2-올 192mg을 THF 2.0mL, 2 규정 염산 수용액 2.0mL에 용해하였다. 아질산나트륨 수용액(아질산나트륨 54mg을 물 0.16mL에 용해시킨 것)을 적하로 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, 1-(5-브로모-7-시클로프로필-6-플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올을 얻었다.
- [1241] (공정 5) 실시예 213의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트 15mg, 상기 공정 4에서 얻어진 1-(5-브로모-7-시클로프로필-6-플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 10.5mg을 1,4-디옥산 0.2mL에 용해하였다. Pd(dba)<sub>2</sub>를 1.2mg, X-phos 2.0mg, 인산삼칼륨 17mg을 가하고, 질소 치환하고, 100℃에서 철야 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, NH 실리카겔에 올려놓고, 아세트산에틸:메탄올=10:1로 세정하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사에 아세트니트릴 1.0mL, 4 규정 염산-1,4-디옥산 용액 1.0mL를 가하여 10분간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 DMSO에 용해하여, 역상 HPLC(이동상: 물/아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1242] 실시예 279 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-아미노-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-2'-(7-시클로프로필-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성

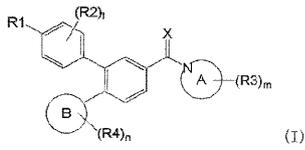
오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴-isomer-X의 합성

- [1243] 실시예 278(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트 대신에 실시예 207의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트-isomer-X를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1244] 실시예 280  
(S)-5'-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-2'-(7-시클로프로필-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1245] 실시예 278(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트 대신에 실시예 37의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1246] 실시예 281 5'-((3-endo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-2'-(7-시클로프로필-6-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1247] 실시예 278(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-시아노-3'-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)-7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)카르바메이트 대신에 실시예 41의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸N-[(3-endo)-8-[3-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1248] 비교예 1 4-(2-((3-exo)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-4-일)벤조니트릴의 합성
- [1249] 특허문헌 1에 기재되어 있는 Example 59에 준하여, (4-시아노-3-플루오로페닐)보론산 대신에 (4-시아노페닐)보론산을 사용하고, 4-Boc-아미노피페리딘 대신에 tert-부틸N-[(3-exo)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.
- [1250] 비교예 2 (S)-4-(3-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴의 합성
- [1251] (공정 1) 특허문헌 3에 기재되어 있는 Scheme C의 합성법에 준하여, C-1로서 1-(4-플루오로페닐)에타논을 사용하고, (4-(트리플루오로메틸)페닐)히드라진 대신에 4-히드라지노벤조니트릴을 사용하고, 1-(4-플루오로페닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 대신에 (S),tert-부틸피롤리딘-3-일카르바메이트를 사용함으로써, (S),tert-부틸(1-(1-(4-시아노페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르보닐)피롤리딘-3-일)카르바메이트를 얻었다.
- [1252] (공정 2) 실시예 1(공정 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 (S),tert-부틸(1-(1-(4-시아노페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르보닐)피롤리딘-3-일)카르바메이트를 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [1253] 비교예 3 4-(5-(4-플루오로페닐)-3-(2,6-디아자스피로[3.5]노난-6-카르보닐)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴의 합성
- [1254] (공정 1) 특허문헌 3에 기재되어 있는 Scheme C의 합성법에 준하여, C-1로서 1-(4-플루오로페닐)에타논을 사용하고, (4-(트리플루오로메틸)페닐)히드라진 대신에 4-히드라지노벤조니트릴을 사용하고, 1-(4-플루오로페닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 대신에 tert-부틸2,6-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트를 사용함으로써, tert-부틸6-(1-(4-시아노페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트를 얻었다.
- [1255] (공정 2) 실시예 1(공정 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸6-(1-(4-시아노페닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.5]노난-

2-카르복실레이트를 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다

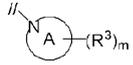
- [1256] 비교예 4 4-[5-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-카르보닐]-2-(3-피리딜메톡시)페닐]벤조니트릴의 합성
- [1257] (공정 1) 실시예 9(공정 1 내지 2)에 준하여, 3-브로모-4-클로로-벤조산 대신에 3-브로모-4-메톡시벤조산을 사용하고, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 (R),tert-부틸피페리딘-3-일카르바메이트를 사용함으로써, (R),tert-부틸(1-(4'-시아노-6-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)피페리딘-3-일)카르바메이트를 얻었다.
- [1258] (공정 2) 상기 공정 1에서 얻어진 (R),tert-부틸(1-(4'-시아노-6-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)피페리딘-3-일)카르바메이트 430mg을 염화메틸렌 10mL에 용해하였다. 0℃에서 1M BBr<sub>3</sub> 염화메틸렌 용액 2.17mL를 적하로 가하고, 실온에서 30분 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액 17mL, 물 4mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 8mL 가하고, 10분간 교반하였다. Boc<sub>2</sub>O를 0.2370g 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써, tert-부틸N-[(3R)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-히드록시-벤조일]-3-피페리딜]카르바메이트를 얻었다.
- [1259] (공정 3) 상기 공정 2에서 얻어진 tert-부틸N-[(3R)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-히드록시-벤조일]-3-피페리딜]카르바메이트 10mg을 THF 0.500mL에 용해하였다. 25℃에서 3-피리딜메탄올 7mg, 폴리머 담지 PPh<sub>3</sub>을 30mg, DMEAD를 27.8mg 가하고, 50℃에서 3시간 교반하였다. 아세트산에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(이동상: 클로로포름/메탄올)로 정제함으로써 (S),tert-부틸(1-(4'-시아노-6-(피리딘-3-일메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)피페리딘-3-일)카르바메이트를 얻었다.
- [1260] (공정 4) 실시예 1(공정 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 상기 공정 3에서 얻어진 (S),tert-부틸(1-(4'-시아노-6-(피리딘-3-일메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)피페리딘-3-일)카르바메이트를 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [1261] 비교예 5 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-메틸-4''-(트리플루오로메틸)-[1,1':2',1''-터페닐]-4'-일)메타논의 합성
- [1262] 실시예 19(공정 1 내지 5)에 준하여, 4-브로모-2,6-디플루오로-벤조니트릴 대신에 1-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용함으로써 표제 화합물을 얻었다.
- [1263] 비교예 6 4''-메틸-5'-(3-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르보닐)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴의 합성
- [1264] 실시예 1(공정 1 내지 5)에 준하여, tert-부틸N-[(3S)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 3-(피롤리딘-3-일)피리딘을 사용함으로써, 4''-메틸-5'-(3-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르보닐)-[1,1':2',1''-터페닐]-4-카르보니트릴을 얻었다.
- [1265] 비교예 7 4-(3-(4-아미노피페리딘-1-카르보닐)-5-(p-톨릴)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴의 합성
- [1266] (공정 1) 국제 공개 제W02015/103060호 팸플릿에 기재되어 있는 Scheme C의 합성법에 준하여, C-1로서 1-(4-메틸페닐)에타논을 사용하고, (4-(트리플루오로메틸)페닐)히드라진 대신에 4-히드라진노벤조니트릴을 사용하고, 1-(4-플루오로페닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 대신에 tert-부틸피페리딘-4-일카르바메이트를 사용함으로써, tert-부틸(1-(1-(4-시아노페닐)-5-(p-톨릴)-1H-피라졸-3-카르보닐)피페리딘-4-일)카르바메이트를 얻었다.
- [1267] (공정 2) 실시예 1(공정 5)에 준하여, N-[(3S)-1-[3-(4-시아노페닐)-4-(p-톨릴)벤조일]피롤리딘-3-일]카르바메이트 대신에 상기 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(1-(1-(4-시아노페닐)-5-(p-톨릴)-1H-피라졸-3-카르보닐)피페리딘-4-일)카르바메이트를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

[1268] 실시예 1 내지 281 및 비교예 1 내지 7의 화합물 일람을 하기에 나타낸다.



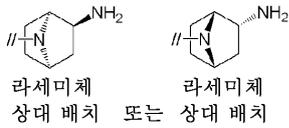
[1269]

[1270] 하기 표 중에 있어서,



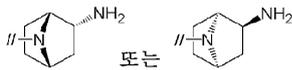
[1271]

[1272] 의 구조가



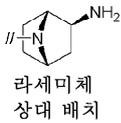
[1273]

[1274] 라 기재되어 있는 경우,



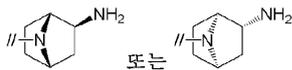
[1275]

[1276] 구조를 갖는 화합물의 혼합물인 것을 나타내고,



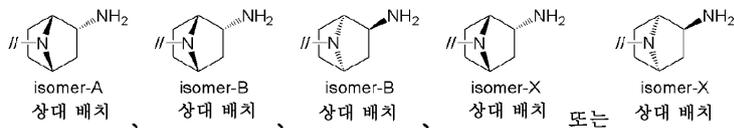
[1277]

[1278] 라 기재되어 있는 경우,



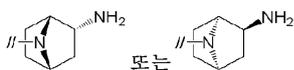
[1279]

[1280] 구조를 갖는 화합물의 혼합물인 것을 나타내고,



[1281]

[1282] 라 기재되어 있는 경우,



[1283]

[1284] 중 어느 한쪽의 구조를 갖는 화합물인 것을 나타낸다.

표 1

실시예 번호	X				MS m/z (M+1)	NMR
1	O				382.4	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.66-7.61 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.7 Hz), 3.70-3.40 (4H, m), 3.24-3.13 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.03-1.90 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m).
2	S				398.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52-7.49 (1H, m), 7.45-7.41 (2H, m), 7.32 (2H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.99-3.51 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.15-2.01 (1H, m), 1.83-1.70 (1H, m), 1.31-1.19 (1H, m).
3	O				396.4	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (2H, s), 7.38 (1H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 4.38-4.23 (1H, m), 3.73-3.61 (1H, m), 3.18-3.05 (1H, m), 3.01-2.89 (1H, m), 2.87-2.79 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.87-1.64 (4H, m).
4	O				422.5	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (3H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.95 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.78 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.51 (2H, s), 2.96 (2H, s), 2.27 (3H, s), 1.86-1.80 (2H, m), 1.71-1.60 (2H, m).
5	O				408.5	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.58-7.47 (2H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 7.14-7.07 (2H, m), 7.00 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.12-4.03 (1H, m), 3.95-3.84 (2H, m), 3.76-3.71 (2H, m), 3.59-3.47 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.19-2.11 (2H, m).
6	O				422.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 18.9, 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.01 (2H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 3.61-3.47 (4H, m), 2.95 (4H, t, J = 1.7 Hz), 2.28 (3H, s), 1.92-1.72 (4H, m).
7	O				422.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.44 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.99 (2H, d, J = 7.7 Hz), 4.65-4.57 (1H, m), 4.19-4.11 (1H, m), 3.47-3.35 (2H, m), 2.26 (2H, s), 2.04-1.44 (8H, m).
8	O				396.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69-7.61 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33-7.32 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.81-3.40 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.03-1.90 (2H, m), 1.44-1.22 (3H, m).
9	O				416.0 418.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.59 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34-7.23 (3H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 3.95-3.45 (5H, m), 2.29 (3H, s), 2.28-2.19 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m).
10	O				416.2 418.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.72 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.62-7.57 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 9.5 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.0 Hz), 3.82-3.52 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.19-2.12 (1H, m), 1.95-1.87 (1H, m).

[1285]

표 2

11				454.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7.74 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.66-7.52 (4H, m), 7.35-7.26 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.86-3.47 (5H, m), 2.23-2.10 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).
12				427.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7.80 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.73-7.67 (1H, m), 7.66-7.58 (2H, m), 7.43-7.35 (3H, m), 7.31 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.13-4.07 (1H, m), 3.92-3.67 (2H, m), 3.64-3.49 (2H, m), 3.16 (3H, s), 2.28-2.15 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m).
13				418.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7.70 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.65-7.59 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.87-3.48 (5H, m), 3.14-3.06 (1H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 1.99-1.86 (1H, m).
14				436.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7.71 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.65-7.58 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.33-7.24 (4H, m), 3.83-3.53 (5H, m), 2.23-2.11 (1H, m), 1.98-1.89 (1H, m).
15				400.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7.68 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.63-7.56 (1H, m), 7.56-7.49 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.83-3.53 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.19-2.10 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m).
16				400.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7.75 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.33-7.24 (1H, m), 7.07-6.95 (6H, m), 4.02-3.52 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.18-2.11 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).
17				440.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7.80 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.61-7.58 (1H, m), 7.52-7.49 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.11-7.09 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.14-4.06 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.24-2.02 (2H, m), 2.00-1.89 (1H, m), 1.84-1.51 (3H, m), 1.34-1.14 (3H, m).
18				479.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7.76 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.62-7.56 (2H, m), 7.51-7.50 (1H, m), 7.44-7.42 (1H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 7.35-7.31 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 4.65-4.58 (1H, m), 4.22-4.10 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.74-3.72 (1H, m), 2.04-1.19 (8H, m).
19				418.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7.71-7.68 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.24-7.13 (4H, m), 7.06 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 3.90-3.53 (4H, m), 3.49-3.41 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.25-2.16 (1H, m), 1.99-1.93 (1H, m).
20				462.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7.80 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.70-7.66 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.24 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.13-7.08 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.68-3.56 (2H, m), 3.55-3.40 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.22-3.11 (1H, m), 2.81 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.03-1.88 (1H, m), 1.69-1.57 (1H, m).

[1286]

표 3

21				458.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.12-4.05 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.25-2.02 (3H, m), 2.00-1.69 (3H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.47-1.34 (1H, m).
22				502.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.52 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.13-7.09 (2H, m), 7.02-6.99 (1H, m), 4.62 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.40-3.34 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.33-1.90 (6H, m), 1.70-1.55 (2H, m).
23				497.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.50 (3H, m), 7.39-7.34 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.13-7.09 (1H, m), 6.46-6.43 (1H, m), 4.63 (1H, s), 4.15 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.19-3.13 (1H, m), 2.05-1.78 (4H, m), 1.77-1.67 (2H, m), 1.65-1.56 (1H, m), 1.48-1.39 (1H, m).
24				498.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.09 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81-7.75 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.60-7.55 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64 (1H, s), 4.14 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.36-3.30 (1H, m), 2.06-1.44 (8H, m).
25				476.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.85-7.80 (1H, m), 7.74-7.59 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35-7.29 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.79-3.44 (6H, m), 3.23 (3H, s), 2.85-2.79 (2H, m), 2.10-1.98 (2H, m), 1.47-1.27 (3H, m).
26				502.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.63 (1H, s), 4.13 (1H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.42-3.36 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.09-1.45 (8H, m).
27				488.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83-7.78 (1H, m), 7.71-7.48 (3H, m), 7.39-7.31 (1H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.77-4.47 (1H, m), 4.29-3.95 (1H, m), 3.66-3.38 (4H, m), 3.23 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.99-2.88 (1H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.72-2.55 (1H, m), 2.01-1.43 (4H, m).
28				516.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.61 (1H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.29-7.26 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.61 (1H, s), 4.40 (1H, s), 4.09 (1H, s), 3.19-3.11 (1H, m), 2.65 (2H, s), 2.11-1.59 (6H, m), 1.58-1.48 (1H, m), 1.41-1.33 (1H, m), 1.04 (6H, s).

[1287]

표 4

29				398.6	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 10.5, 1.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.19 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.47 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.71-3.50 (2H, m), 3.27-3.13 (2H, m), 2.55-2.53 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.70-1.61 (1H, m).
30				426.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.68-3.46 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.20-3.12 (1H, m), 2.77 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.02-1.87 (1H, m), 1.69-1.57 (1H, m).
31				412.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.63 (1H, t, J = 5.2 Hz), 3.62-3.56 (2H, m), 3.30-3.14 (4H, m), 2.73-2.66 (2H, m), 2.55-2.53 (1H, m), 2.03-1.90 (1H, m), 1.67-1.59 (1H, m).
32				426.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.49-7.38 (2H, m), 7.39-7.30 (1H, m), 7.27-7.14 (2H, m), 7.10-6.98 (2H, m), 6.90-6.67 (4H, m), 4.26-4.08 (1H, m), 3.47-3.11 (5H, m), 2.93-2.75 (2H, m), 2.38-2.14 (2H, m), 1.78-1.44 (2H, m), 1.42-1.27 (2H, m).
33				438.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.53 (1H, m), 7.46 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.65 (1H, s), 3.92-3.60 (5H, m), 3.09 (2H, s), 2.74-2.08 (1H, m), 2.01-1.86 (1H, m), 0.77 (2H, s), 0.65 (2H, s).
34				440.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.63 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.46 (2H, t, J = 10.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.28 (1H, s), 3.64-3.48 (5H, m), 2.55 (2H, s), 1.98-1.87 (1H, m), 1.65-1.54 (1H, m), 0.95 (6H, s).
35				442.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.51 (2H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.96-3.87 (1H, m), 3.85-3.68 (4H, m), 3.66-3.46 (2H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 2.59-2.51 (1H, m), 2.29-2.17 (1H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz).
36				418.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.85-7.81 (1H, m), 7.71-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.38-7.32 (1H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.12-4.07 (1H, m), 3.92-3.53 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.26-2.17 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m).
37				476.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.79 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.39 (1H, s), 3.68-3.55 (2H, m), 3.54-3.41 (2H, m), 3.21-3.12 (1H, m), 2.65 (2H, s), 2.03-1.88 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.04 (6H, s).

[1288]

표 5

38				504.2	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7.76-7.69 (2H, m), 7.49-7.43 (2H, m), 7.09-6.96 (4H, m), 6.83 (1H, dd, J = 10.8, 0.9 Hz), 4.23 (2H, cd, J = 23.5, 9.2 Hz), 4.10 (2H, s), 3.75-3.64 (2H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.35 (3H, s), 3.00 (2H, s), 2.90-2.80 (4H, m).
39				488.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.06 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.86-3.64 (2H, m), 3.58-3.47 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.03-2.86 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.77-2.55 (4H, m).
40				458.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.82-7.77 (1H, m), 7.69-7.64 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.15 (3H, d, J = 7.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.74-3.53 (4H, m), 3.52-3.49 (1H, m), 3.22-3.13 (1H, m), 2.63 (2H, s), 2.07-1.97 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m), 1.03 (6H, s).
41				516.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 10.8, 4.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.57 (1H, br s), 4.40 (1H, s), 4.05 (1H, br s), 2.65 (2H, s), 2.35-2.21 (2H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.99-1.81 (3H, m), 1.61-1.47 (3H, m), 1.06 (6H, d, J = 14.6 Hz).
42				396.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.71 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.98 (2H, d, J = 7.7 Hz), 3.63-3.44 (3H, m), 3.26-3.07 (2H, m), 2.27-2.16 (6H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.75-1.68 (1H, m).
43				474.5	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.76 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.45-7.30 (7H, m), 7.04 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.07 (2H, s), 4.17-4.07 (1H, m), 3.91-3.52 (4H, m), 2.26-2.15 (1H, m), 2.00-1.90 (1H, m).
44				527.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8.96 (1H, s), 7.74 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 7.67-7.64 (1H, m), 7.54 (4H, t, J = 12.7, 4.8 Hz), 7.37 (2H, cd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.32-7.28 (4H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.07-7.04 (1H, m), 3.68-3.43 (5H, m), 1.99 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.66 (1H, dt, J = 7.0, 2.2 Hz), 1.44 (2H, dd, J = 6.7, 4.3 Hz), 1.12 (2H, dd, J = 6.9, 4.4 Hz).
45				454.5	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.62 (1H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.72-3.43 (4H, m), 3.22-3.13 (1H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.06-1.88 (4H, m), 1.69-1.58 (1H, m).
46				426.5	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.71-3.45 (7H, m), 3.26-3.12 (1H, m), 2.69 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.34-2.19 (3H, m), 2.06-1.90 (1H, m), 1.83-1.72 (1H, m).

표 6

47				440.5	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.73 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, $J$ = 8.9 Hz), 7.56-7.47 (2H, m), 7.33 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.15 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.03 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 3.69-3.38 (6H, m), 3.26-3.08 (4H, m), 2.78 (2H, t, $J$ = 6.7 Hz), 2.32-2.19 (3H, m), 2.04-1.87 (1H, m), 1.81-1.69 (1H, m).
48				466.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.67 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.57 (1H, t, $J$ = 8.6 Hz), 7.43 (2H, dd, $J$ = 19.4, 4.8 Hz), 7.27 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 6.95 (2H, d, $J$ = 5.7 Hz), 4.65-4.53 (1H, m), 3.68-3.38 (5H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.71-2.58 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.99-1.91 (1H, m), 1.74-1.58 (1H, m), 0.76 (2H, s), 0.65 (2H, s).
49				400.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.71 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.62-7.56 (1H, m), 7.49 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, $J$ = 7.0 Hz), 7.11 (1H, t, $J$ = 7.9 Hz), 6.87 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 6.73 (1H, d, $J$ = 7.6 Hz), 3.86-3.47 (5H, m), 2.21-2.09 (4H, m), 2.00-1.86 (1H, m).
50				402.1 404.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.71 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.64-7.56 (1H, m), 7.54-7.46 (2H, m), 7.33-7.22 (4H, m), 7.07 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 4.04-3.50 (5H, m), 2.20-2.04 (1H, m), 1.96-1.82 (1H, m).
51				446.0 448.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.71 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.65-7.57 (1H, m), 7.55-7.46 (2H, m), 7.43 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, $J$ = 7.0 Hz), 7.01 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 3.78-3.50 (5H, m), 2.17-2.06 (1H, m), 1.92-1.82 (1H, m).
52				394.5	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.75 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.67-7.50 (3H, m), 7.33 (2H, t, $J$ = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.01 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 4.79-4.75 (1H, m), 4.51-4.47 (1H, m), 4.06 (1H, d, $J$ = 18.4 Hz), 3.73-3.52 (2H, m), 3.15-3.02 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.04-1.91 (1H, m), 1.82-1.66 (1H, m).
53				411.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.74 (2H, dd, $J$ = 6.6, 2.0 Hz), 7.65 (1H, s), 7.54-7.50 (2H, m), 7.34-7.33 (2H, m), 7.14 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.06 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 3.59 (5H, ddd, $J$ = 14.0, 4.3, 2.5 Hz), 2.85 (2H, s), 2.69-2.67 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.24 (1H, s).
54				494	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.71 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.63-7.56 (3H, m), 7.53-7.45 (2H, m), 7.26 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 6.86 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 3.87-3.47 (5H, m), 2.23-2.08 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m).
55				453.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.85-7.79 (1H, m), 7.68 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.61-7.55 (1H, m), 7.52-7.44 (2H, m), 7.27-7.22 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 6.97 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 3.83-3.52 (5H, m), 3.17-3.12 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J$ = 7.3 Hz), 2.22-2.10 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m), 1.69 (3H, s).
56				410.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.67 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.63-7.55 (1H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 7.25 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.04 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 6.95 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 3.88-3.48 (5H, m), 2.48-2.44 (2H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 1.97-1.86 (1H, m), 1.49 (2H, dd, $J$ = 14.9, 7.3 Hz), 0.80 (3H, t, $J$ = 7.3 Hz).

[1290]

표 7

57	O				418.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.83-7.76 (3H, m), 7.73-7.61 (5H, m), 7.59-7.53 (1H, m), 7.49-7.41 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.03 (1H, d, $J$ = 8.9 Hz), 4.03-3.55 (5H, m), 2.24-2.12 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m).
58	O				452.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.74 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.53-7.51 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J$ = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, $J$ = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 4.67 (1H, t, $J$ = 5.5 Hz), 3.71-3.47 (6H, m), 3.27-3.16 (1H, m), 2.35-2.21 (3H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 0.85-0.82 (2H, m), 0.74-0.70 (2H, m).
59	O				438.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.76-7.62 (3H, m), 7.58-7.50 (2H, m), 7.36-7.26 (2H, m), 7.14-7.02 (4H, m), 5.34-5.31 (1H, m), 3.89-3.58 (6H, m), 3.23-3.13 (1H, m), 2.05-1.95 (1H, m), 1.74-1.66 (1H, m), 0.94-0.84 (4H, m).
60	O				422.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.67 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.62-7.55 (1H, m), 7.51-7.43 (2H, m), 7.26 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.03 (4H, dd, $J$ = 28.6, 7.6 Hz), 6.15 (1H, s), 3.68-3.48 (5H, m), 2.01-1.89 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.67-1.59 (1H, m).
61	O				454.3	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.74 (2H, d, $J$ = 7.0 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.11 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.02 (2H, d, $J$ = 7.0 Hz), 3.82-3.56 (4H, m), 3.53-3.47 (1H, m), 3.21-3.13 (1H, m), 2.62-2.55 (2H, m), 2.13-2.03 (1H, m), 1.86-1.75 (1H, m), 1.64-1.57 (2H, m), 1.12 (6H, s).
62	O				452.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.74 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.68-7.62 (1H, m), 7.58-7.51 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J$ = 7.0 Hz), 7.12 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.02 (2H, d, $J$ = 7.0 Hz), 4.15-4.08 (1H, m), 3.94-3.55 (4H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 3.19-3.14 (1H, m), 2.77-2.69 (2H, m), 2.41-2.39 (2H, m), 2.31-2.17 (1H, m), 2.02-1.94 (1H, m), 0.91-0.89 (2H, m).
63	O				430.3	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 8.30 (1H, s), 7.80 (1H, t, $J$ = 7.0 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.35 (1H, d, $J$ = 11.4 Hz), 7.16 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.11 (1H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, $J$ = 7.0 Hz), 3.69-3.52 (6H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.71 (2H, t, $J$ = 6.3 Hz), 2.04-1.93 (1H, m), 1.73-1.63 (1H, m).
64	O				458.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.73-7.63 (3H, m), 7.59 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.51 (1H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.31 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.20-7.14 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J$ = 7.6 Hz), 6.92 (1H, d, $J$ = 11.4 Hz), 3.70-3.54 (4H, m), 3.52-3.49 (1H, m), 3.24-3.20 (1H, m), 2.64 (2H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.76-1.66 (1H, m), 1.04 (6H, s).
65	O				472.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7.80 (1H, t, $J$ = 7.3 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.52 (1H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.33 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.15-7.09 (3H, m), 7.04 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 3.70-3.57 (4H, m), 3.54-3.49 (1H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.63-2.57 (2H, m), 2.07-1.93 (1H, m), 1.77-1.64 (1H, m), 1.64-1.58 (2H, m), 1.12 (6H, s).

[1291]

표 8

66				452.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.56-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.82-3.52 (5H, m), 3.51 (2H, s), 3.21 (3H, s), 2.15-2.01 (1H, m), 1.89-1.75 (1H, m), 0.89-0.78 (4H, m).
67				456.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.73 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 7.39-7.24 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.73-3.53 (4H, m), 3.51 (1H, s), 3.19-3.10 (1H, m), 2.54 (2H, s), 1.72-1.58 (1H, m), 1.48-1.35 (1H, m), 0.83-0.42 (4H, m).
68				454.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 7.39-7.33 (3H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.16 (1H, s), 3.78-3.54 (4H, m), 3.21-3.13 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.67-1.58 (1H, m), 0.82-0.70 (4H, m), 0.57-0.42 (4H, m).
69				444.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, s), 7.72-7.47 (3H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.13-7.01 (3H, m), 4.29-4.11 (1H, m), 3.88-3.56 (4H, m), 3.52 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.22 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.23-2.03 (1H, m), 1.54-1.34 (1H, m).
70				430	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69-7.63 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.70-4.64 (1H, m), 3.72-3.46 (6H, m), 3.26-3.18 (1H, m), 2.74-2.68 (2H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.78-1.68 (1H, m).
71				444.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.73 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.67-7.64 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 10.8, 1.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.68-3.45 (6H, m), 3.23 (3H, s), 3.21-3.15 (1H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.04-1.93 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m).
72				440.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.55-7.49 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.69-4.65 (1H, m), 3.70-3.37 (6H, m), 3.25-3.18 (1H, m), 2.08-1.95 (1H, m), 1.76-1.68 (1H, m), 1.19 (6H, s).
73				414.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.75 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.58-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.63 (2H, dt, J = 47.2, 6.2 Hz), 3.72-3.47 (4H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 2.95 (2H, dt, J = 25.2, 6.2 Hz), 2.10-1.99 (1H, m), 1.81-1.71 (1H, m).
74				488.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.84-7.78 (1H, m), 7.71-7.62 (2H, m), 7.56-7.51 (1H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.13-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.09-3.49 (10H, m), 3.22 (3H, s), 2.84-2.78 (2H, m), 2.19-2.10 (2H, m).

[1292]

표 9

75				502.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.84-7.79 (2H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.57-7.52 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.25-7.20 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.90 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.75 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.55-3.50 (2H, m), 3.25-3.07 (7H, m), 2.88-2.78 (2H, m), 1.86-1.73 (2H, m), 1.67-1.52 (2H, m).
76				502.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82-7.77 (1H, m), 7.72-7.62 (2H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 7.22-7.18 (1H, m), 7.16-7.11 (1H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 4.40 (1H, s), 3.90-3.44 (6H, m), 2.67-2.64 (2H, m), 2.18-2.06 (2H, m), 2.04-1.90 (2H, m), 1.04 (6H, s).
77				516.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.84-7.71 (3H, m), 7.57-7.54 (1H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 7.15-7.11 (1H, m), 7.08-7.05 (1H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 4.39 (1H, s), 4.14-4.02 (2H, m), 3.85-3.68 (2H, m), 2.95-2.84 (2H, m), 2.71-2.62 (4H, m), 1.78-1.68 (2H, m), 1.52-1.42 (2H, m), 1.04 (6H, s).
78				516.2	<sup>1</sup> H-NMR (CD3OD) δ: 7.64-7.55 (4H, m), 7.22-7.08 (4H, m), 6.92 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.01-3.88 (1H, m), 3.77-3.71 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.63-3.58 (3H, m), 3.47-3.40 (2H, m), 3.23-3.15 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.09-2.01 (2H, m), 1.83-1.65 (4H, m).
79				502.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83-7.00 (9H, m), 3.82 (12H, t, J = 147.2, 54.5 Hz), 3.24 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.76 (1H, s), 1.48 (1H, s).
80				476.2	<sup>1</sup> H-NMR (CD3OD) δ: 7.65-7.54 (4H, m), 7.13 (4H, ddd, J = 29.3, 15.0, 6.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.02-3.97 (1H, m), 3.90-3.82 (1H, m), 3.74-3.67 (2H, m), 3.59 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.49-3.43 (2H, m), 3.39-3.35 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.24-2.05 (2H, m).
81				488.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83-7.79 (1H, m), 7.72-7.60 (2H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 3.86-3.38 (10H, m), 3.23 (3H, s), 2.85-2.79 (2H, m), 2.38-2.02 (2H, m).
82				474.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.74-7.60 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39-7.30 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.57 (1H, s), 4.27 (1H, s), 3.79-3.72 (1H, m), 3.66-3.61 (1H, m), 3.57-3.51 (2H, m), 3.46-3.40 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.21-3.17 (1H, m), 2.84-2.79 (2H, m), 2.14-2.05 (1H, m), 1.90-1.73 (1H, m).
83				502.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.51 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.79-3.57 (6H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.25-2.17 (2H, m), 2.01-1.81 (4H, m).
84				502.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.84-7.79 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.15 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 2.97-2.85 (4H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.89-1.63 (4H, m).

[1293]

표 10

85				474.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.62 (2H, m), 7.59-7.51 (1H, m), 7.38-7.30 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.39 (1H, s), 3.86-3.61 (2H, m), 3.56-3.49 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.10-2.93 (2H, m), 2.84-2.79 (2H, m), 1.91-1.60 (2H, m).
86				488.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.74-7.53 (3H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.76 (1H, s), 4.44 (1H, s), 4.02-3.85 (1H, m), 3.72-3.57 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.22 (3H, s), 3.12-2.97 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.63 (3H, s), 2.18-1.91 (2H, m).
87				488.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75-7.51 (3H, m), 7.34 (1H, t, J = 10.5 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.08 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.72 (1H, s), 4.39 (1H, s), 3.89-3.59 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.08-2.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.54 (3H, s), 2.16-1.84 (2H, m).
88				488.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.80-7.75 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.10 (2H, dt, J = 10.5, 3.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.31-4.21 (1H, m), 3.54-3.29 (6H, m), 3.21 (3H, s), 3.00-2.93 (1H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.76-1.48 (4H, m).
89				443.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.34 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.73-7.58 (5H, m), 7.42-7.33 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.07-7.01 (1H, m), 3.85-3.50 (5H, m), 2.20-2.07 (1H, m), 1.97-1.82 (1H, m).
90				441.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68-7.65 (1H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.44-7.37 (1H, m), 7.07-6.99 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.86-3.42 (5H, m), 2.23-2.09 (1H, m), 1.99-1.86 (1H, m).
91				440.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.23 (1H, s), 7.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.66-7.60 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.35-7.28 (1H, m), 7.06-7.00 (1H, m), 6.98-6.91 (1H, m), 3.86-3.53 (8H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m).
92				440.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.75-7.71 (1H, m), 7.70-7.66 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.62-7.58 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.37-7.32 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.41-4.12 (4H, m), 3.32-3.24 (1H, m), 3.16 (3H, s), 2.21-2.10 (1H, m), 1.82-1.59 (1H, m).
93				440.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.30 (1H, s), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.62-7.58 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.40-7.33 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.13 (3H, s), 3.91-3.40 (4H, m), 3.19-3.09 (1H, m), 2.27-2.17 (1H, m), 2.06-1.93 (1H, m).
94				478.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.57-7.54 (1H, m), 7.51-7.49 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 10.6, 5.3, 1.4 Hz), 7.24 (1H, td, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.00-3.56 (4H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.32-3.27 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.85-1.74 (1H, m).

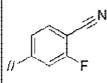
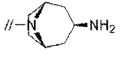
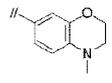
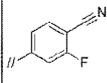
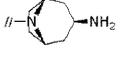
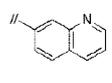
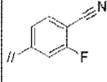
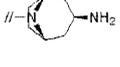
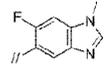
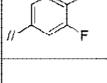
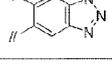
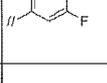
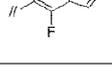
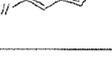
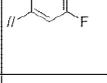
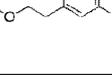
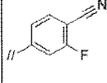
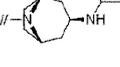
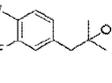
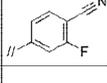
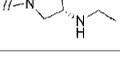
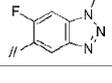
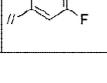
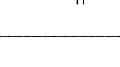
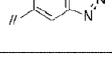
[1294]

표 11

95				458.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.34 (1H, s), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.67-7.63 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47-7.35 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.81 (3H, s), 3.78-3.60 (5H, m), 2.31-2.19 (1H, m), 2.07-1.96 (1H, m).
96				459.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.95-8.15 (2H, m), 7.60-7.79 (4H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 7.07-7.13 (1H, m), 4.24 (3H, s), 4.09-3.49 (5H, m), 1.95-2.20 (2H, m).
97				426.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.30 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.46 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16-7.09 (3H, m), 4.64-4.52 (1H, m), 4.19-4.07 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.11-1.40 (8H, m).
98				442.2 444.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.35-7.32 (3H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.65-4.58 (1H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 2.04-1.47 (8H, m).
99				402.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.36 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.90 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 13.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.95-3.72 (4H, m), 3.51-3.45 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.31-2.21 (1H, m), 2.02-1.93 (1H, m).
100				130.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.94-7.86 (3H, m), 7.73-7.65 (1H, m), 7.62-7.54 (2H, m), 7.50-7.43 (1H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 7.19-7.14 (1H, m), 3.93-3.57 (5H, m), 3.03 (6H, s), 2.30-2.18 (1H, m), 2.06-1.94 (1H, m).
101				441.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.93-7.88 (2H, m), 7.76-7.62 (4H, m), 7.41 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.10-7.05 (1H, m), 4.28 (3H, s), 3.72-3.41 (5H, m), 2.27-2.18 (1H, m), 2.05-1.95 (1H, m).
102				476.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.27 (1H, s), 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.67 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48-7.40 (2H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.92-3.44 (5H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.07-1.96 (1H, m).
103				154.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.79-7.73 (1H, m), 7.70-7.65 (1H, m), 7.63-7.55 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.12-7.07 (1H, m), 6.96-6.91 (1H, m), 3.72 (3H, t, J = 6.7 Hz), 3.67-3.48 (5H, m), 2.54 (3H, s), 1.99 (1H, dd, J = 9.0, 3.8 Hz), 1.67-1.62 (1H, m).
104				476.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.91-7.86 (3H, m), 7.81-7.65 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.53 (2H, t, J = 6.6, 3.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.16-7.12 (2H, m), 4.65 (1H, s), 4.19 (1H, s), 3.51-3.43 (1H, m), 2.11-1.49 (8H, m).
105				495.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.93 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.78-7.61 (5H, m), 7.50-7.43 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.65 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.49-3.40 (1H, m), 2.09-1.17 (8H, m).

[1295]

표 12

106				497.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.38 (4H, m), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 4.61 (1H, s), 4.22-4.13 (3H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 3.26-3.22 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.06-1.15 (8H, m).
107				477.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.92 (1H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz), 8.39-8.35 (1H, m), 7.95-7.88 (2H, m), 7.80-7.73 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.68 (1H, s), 4.25 (1H, s), 3.69-3.57 (1H, m), 2.14-1.56 (8H, m).
108				498.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.23 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65-7.62 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.43-7.38 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.65 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.39-3.35 (1H, m), 2.11-1.66 (7H, m), 1.58-1.44 (1H, m).
109				499.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.72-7.63 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.65 (1H, s), 4.26 (3H, s), 4.16 (1H, s), 3.37-3.33 (1H, m), 2.12-1.46 (8H, m).
110				498.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.11 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 7.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64 (1H, s), 4.16 (1H, s), 4.06 (3H, s), 3.42-3.36 (1H, m), 2.08-1.44 (8H, m).
111				462.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.32 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (2H, t, J = 5.5 Hz), 7.56 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.9, 1.8 Hz), 4.72-4.65 (1H, m), 4.32-4.22 (1H, m), 4.15 (3H, s), 2.12-1.54 (9H, m).
112				544.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.53 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.10 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.67-4.61 (1H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.47-3.45 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.02-2.94 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.04-1.31 (8H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.1 Hz).
113				558.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.66-4.61 (1H, m), 4.42-4.38 (1H, m), 4.16-4.10 (1H, m), 3.48-3.43 (1H, m), 3.02-2.93 (1H, m), 2.68-2.65 (2H, m), 2.06-1.32 (8H, m), 1.04 (6H, s), 1.00 (6H, d, J = 5.8 Hz).
114				487.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82-7.63 (6H, m), 7.49-7.40 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.27 (3H, s), 3.77-3.57 (5H, m), 2.50-2.49 (2H, m), 1.15 (2H, s), 1.06 (3H, t, J = 6.9 Hz).
115				501.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.16-8.14 (1H, m), 7.79-7.72 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.66 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47-7.43 (1H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 4.28 (3H, s), 3.74-3.52 (6H, m), 2.13-2.03 (1H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.07-0.96 (6H, m).

[1296]

표 13

116				513.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14-8.13 (1H, m), 7.78-7.61 (5H, m), 7.45 (1H, dd, J = 9.9, 4.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.27 (3H, s), 3.68-3.48 (6H, m), 2.18-1.95 (4H, m), 1.79-1.58 (4H, m).
117				441.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.84 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65-7.60 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.39-7.34 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.88 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.93-3.54 (6H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.69 (3H, s), 2.30-2.18 (1H, m), 2.06-1.92 (1H, m).
118				457.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.86 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.60 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.42-7.36 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.22-4.17 (2H, m), 3.94-3.53 (4H, m), 3.30-3.21 (3H, m), 2.81 (3H, s), 2.29-2.15 (1H, m), 2.02-1.89 (1H, m).
119				457.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.41 (1H, t, J = 10.7 Hz), 7.22 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.13-7.08 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.96-3.56 (4H, m), 3.30-3.26 (3H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.31-2.18 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m).
120				473.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.63-7.56 (3H, m), 7.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.11-7.07 (1H, m), 7.07-7.04 (1H, m), 3.84-3.52 (4H, m), 3.31-3.28 (3H, m), 3.28-3.23 (1H, m), 2.21-2.12 (1H, m), 1.94-1.85 (1H, m).
121				444.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.85 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42-7.35 (1H, m), 7.14-7.11 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.50 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.25-4.26 (4H, m), 3.98-3.56 (4H, m), 3.30-3.25 (1H, m), 2.33-2.15 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m).
122				430.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.62 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40-7.34 (1H, m), 7.14-7.10 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.74 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.01 (2H, s), 4.23-3.74 (4H, m), 3.36-3.28 (1H, m), 2.30-2.14 (1H, m), 2.11-1.95 (1H, m).
123				497.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.55-7.49 (3H, m), 7.37-7.33 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.59 (1H, s), 4.09 (1H, s), 3.75-3.69 (3H, m), 2.22-1.50 (9H, m).
124				498.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.09 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.98 (3H, s), 2.61-2.57 (2H, m), 2.47-2.42 (1H, m), 2.27-1.52 (6H, m).
125				499.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.12 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.65 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64 (1H, s), 4.25 (3H, s), 4.11 (1H, s), 2.34-2.10 (3H, m), 2.07-1.94 (3H, m), 1.93-1.52 (3H, m).

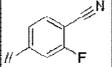
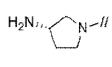
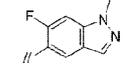
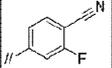
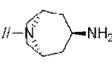
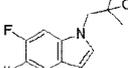
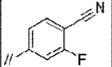
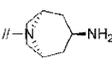
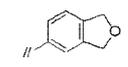
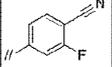
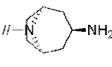
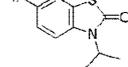
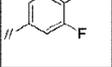
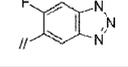
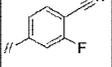
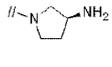
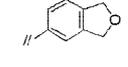
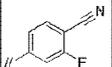
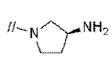
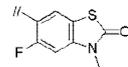
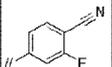
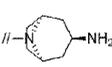
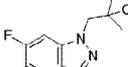
[1297]

표 14

126				516.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.25 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.66-7.63 (1H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.45-7.41 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.96 (3H, s), 2.30-2.17 (2H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 2.01-1.51 (6H, m).
127				516.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 0.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.13-7.10 (2H, m), 7.04-6.99 (1H, m), 4.78-4.72 (1H, m), 3.97-3.92 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.29-3.28 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.07-1.56 (10H, m).
128				497.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.84 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.44 (3H, dt, J = 17.3, 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 4.58 (1H, s), 4.20 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.10 (1H, s), 3.24 (2H, t, J = 4.4 Hz), 2.82 (3H, s), 2.40-1.90 (7H, m), 1.60-1.52 (2H, m).
129				516.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.54 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16-7.08 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.91-4.84 (1H, m), 4.07-4.01 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.24 (3H, s), 2.93-2.86 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.31-1.96 (3H, m), 1.67-1.50 (4H, m), 1.43-1.24 (3H, m).
130				498.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.28 (1H, s), 7.77-7.73 (1H, m), 7.64 (2H, dd, J = 9.8, 7.9 Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.69 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.80 (3H, s), 2.45-2.28 (3H, m), 2.13-2.02 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.73-1.59 (2H, m).
131				470.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.79-7.74 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55-7.46 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.60-6.56 (1H, m), 4.66 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.02 (6H, s), 2.40-2.25 (3H, m), 2.10-2.01 (2H, m), 1.84-1.78 (2H, m), 1.70-1.59 (2H, m).
132				523.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.55 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.58 (1H, s), 4.07 (1H, s), 3.13 (3H, s), 2.25-1.84 (7H, m), 1.63-1.48 (2H, m), 1.07 (6H, s).
133				513.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 4.58 (1H, s), 4.07 (1H, s), 3.27-3.24 (3H, m), 2.27-1.84 (7H, m), 1.63-1.48 (2H, m).
134				457.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.79-7.73 (1H, m), 7.72-7.66 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 7.58-7.49 (2H, m), 7.39-7.32 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.14-7.09 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 3.74 (3H, s), 3.69-3.60 (5H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.71-1.65 (1H, m).

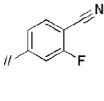
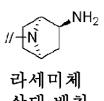
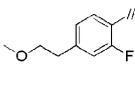
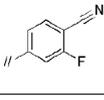
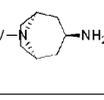
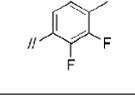
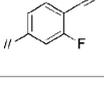
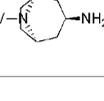
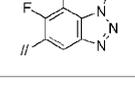
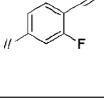
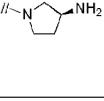
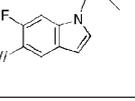
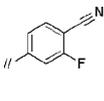
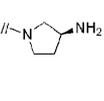
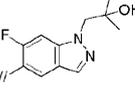
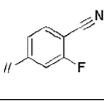
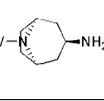
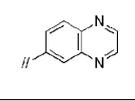
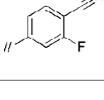
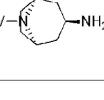
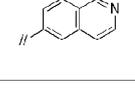
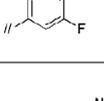
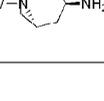
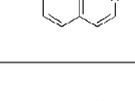
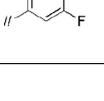
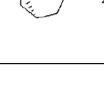
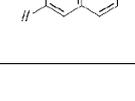
[1298]

표 15

135				458.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8.10 (1H, s), 7.81-7.75 (2H, m), 7.71 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.42-7.38 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.00 (3H, s), 3.79-3.66 (5H, m), 2.16-2.09 (1H, m), 1.88-1.80 (1H, m).
136				555.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.74 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.53 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (3H, dd, J = 21.4, 7.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.64 (1H, s), 4.62-4.57 (1H, m), 4.13-4.08 (1H, m), 4.02 (2H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 2.03-1.86 (3H, m), 1.80-1.68 (1H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.06 (6H, s).
137				468.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.56-7.50 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.99 (2H, s), 4.95 (2H, s), 4.62-4.56 (1H, m), 4.12-4.07 (1H, m), 2.23-2.10 (2H, m), 2.05-1.86 (3H, m), 1.82-1.69 (1H, m), 1.63-1.50 (2H, m), 1.45-1.34 (1H, m).
138				541.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.78-4.71 (1H, m), 4.65-4.58 (1H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 2.28-2.19 (1H, m), 2.15-1.90 (3H, m), 1.87-1.70 (2H, m), 1.65-1.52 (3H, m), 1.47 (6H, d, J = 7.0 Hz).
139				541.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8.13 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.67-7.62 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.66-4.59 (1H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 2.24-2.05 (4H, m), 2.01-1.86 (3H, m), 1.77 (9H, s), 1.66-1.53 (2H, m).
140				428.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45-7.38 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.99 (2H, s), 4.95 (2H, s), 3.82-3.67 (5H, m), 2.13-2.06 (1H, m), 1.85-1.78 (1H, m).
141				491	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.64 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 3.67-3.48 (5H, m), 3.37 (3H, s), 2.02-1.91 (1H, m), 1.69-1.61 (1H, m).
142				556.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.79-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.62 (1H, s), 4.60-4.56 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.08-4.05 (1H, m), 2.35-2.21 (2H, m), 2.12-2.06 (1H, m), 1.99-1.83 (3H, m), 1.64-1.48 (3H, m), 1.11 (6H, s).

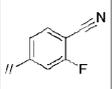
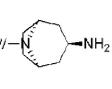
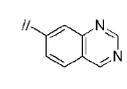
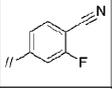
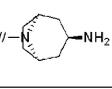
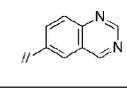
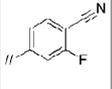
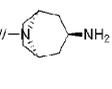
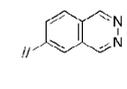
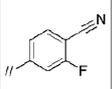
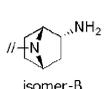
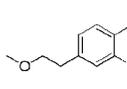
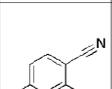
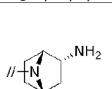
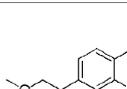
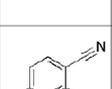
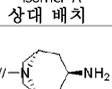
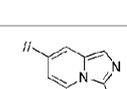
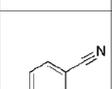
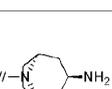
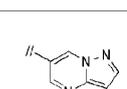
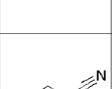
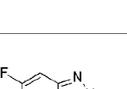
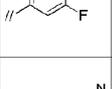
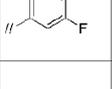
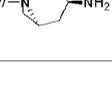
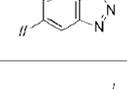
[1299]

표 16

143	O		 라세미체 상대 배치		448.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39-7.33 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16-7.10 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.49-3.86 (3H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.22-2.10 (2H, m), 1.89-1.70 (1H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).
144	O				476.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83 (1H, dd, J = 7.9, 7.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.53 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13-7.10 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 4.59 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.27 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.23-2.09 (3H, m), 2.04-1.85 (3H, m), 1.63-1.49 (3H, m).
145	O				517.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.9, 7.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.40 (3H, s), 4.06 (1H, s), 2.24-1.86 (6H, m), 1.66-1.51 (3H, m).
146	O				515.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 11.9 Hz), 7.11 (1H, t, J = 4.7 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.62 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.78-3.58 (4H, m), 3.13-2.96 (1H, m), 2.03-1.93 (1H, m), 1.72-1.61 (1H, m), 1.05 (6H, s).
147	O				516.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.71-7.69 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.57 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.61 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.69-3.57 (2H, m), 3.56-3.43 (2H, m), 3.24-3.14 (1H, m), 2.02-1.90 (1H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.10 (6H, s).
148	O				478.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97 (2H, s), 8.03-7.98 (2H, m), 7.80-7.74 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69-4.62 (1H, m), 4.20-4.13 (1H, m), 2.33-1.91 (7H, m), 1.74-1.53 (2H, m).
149	O				477.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.40-9.31 (1H, m), 8.60-8.53 (1H, m), 8.07-7.95 (2H, m), 7.78-7.68 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.39-7.30 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.76-4.63 (1H, m), 4.24-4.15 (1H, m), 2.36-1.81 (7H, m), 1.78-1.58 (2H, m).
150	O				477.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.37-9.31 (1H, m), 8.56-8.52 (1H, m), 8.13-8.08 (1H, m), 7.92-7.85 (2H, m), 7.76-7.70 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.46-7.40 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.73-4.66 (1H, m), 4.24-4.17 (1H, m), 2.34-2.00 (5H, m), 1.92-1.57 (4H, m).
151	O				477.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.93 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.76-7.69 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.60-7.55 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.74-4.65 (1H, m), 4.25-4.16 (1H, m), 2.31-1.58 (9H, m).

[1300]

표 17

152	O				478.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.60 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s), 7.75-7.74 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.58-7.52 (2H, m), 7.45-7.41 (1H, m), 7.15-7.12 (2H, m), 4.72-4.63 (1H, m), 4.22-4.15 (1H, m), 2.13-2.04 (2H, m), 1.88-1.60 (7H, m).
153	O				478.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.32 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.71 (3H, m), 7.69-7.62 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.11-7.09 (1H, m), 4.73-4.65 (1H, m), 4.24-4.15 (1H, m), 2.14-2.01 (3H, m), 1.87-1.65 (6H, m).
154	O				478.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.66 (2H, d, J = 3.4 Hz), 8.20 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.66 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.66-4.58 (1H, m), 4.15-4.07 (1H, m), 2.31-1.88 (7H, m), 1.67-1.50 (2H, m).
155	O		 isomer-B 상대 배치		488.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.56 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.42-3.89 (3H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.25-2.08 (2H, m), 1.79-1.68 (1H, m), 1.64-1.44 (2H, m), 0.91-0.87 (1H, m).
156	O		 isomer-A 상대 배치		488.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.56 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.46-3.85 (3H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.21-2.10 (2H, m), 1.79-1.68 (1H, m), 1.64-1.46 (2H, m), 0.93-0.87 (1H, m).
157	O				480.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.87 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.78 (3H, s), 7.65 (2H, s), 7.59-7.51 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.67 (1H, s), 4.16 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.34-2.22 (2H, m), 2.14-2.02 (1H, m), 1.89-1.80 (3H, m), 1.76-1.57 (3H, m).
158	O				481.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.04 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.11 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.86 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.62 (1H, s), 4.08 (1H, s), 2.26 (3H, s), 2.15-1.91 (6H, m), 1.68-1.51 (3H, m).
159	O				556.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.37 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81-7.75 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.26 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.87 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.32 (2H, s), 4.08 (1H, s), 2.28-2.10 (3H, m), 2.02-1.83 (3H, m), 1.63-1.49 (3H, m), 1.11 (6H, s).
160	O				513.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.62 (3H, ddd, J = 29.6, 12.8, 3.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.68 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.61 (1H, s), 4.09 (1H, s), 2.23-1.88 (6H, m), 1.65-1.52 (3H, m), 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz).
161	O				575.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.67-7.64 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.57 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.34-2.21 (2H, m), 2.12-2.05 (1H, m), 1.99-1.83 (3H, m), 1.62-1.46 (3H, m), 1.15 (6H, s).

[1301]

표 18

162	O				535.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.64 (4H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 3.69-3.57 (2H, m), 3.55-3.46 (2H, m), 3.23-3.15 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.68-1.56 (1H, m), 1.15 (6H, s).
163	O				462.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.57-7.53 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.26-7.21 (1H, m), 7.13-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.76-3.42 (8H, m), 3.23 (3H, s), 3.13-2.92 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz).
164	O				476.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.52 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.34-3.71 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.12-2.94 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.99-1.91 (1H, m), 1.81-1.64 (1H, m), 1.56-1.41 (2H, m), 0.88-0.80 (1H, m).
165	O				490.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.57-7.48 (3H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.92-3.62 (2H, m), 3.58-3.41 (4H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.14-2.03 (1H, m), 1.91-1.49 (5H, m), 0.88-0.80 (1H, m).
166	O				502.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.46-3.86 (3H, m), 2.65 (2H, s), 2.25-2.10 (2H, m), 1.74-1.49 (4H, m), 1.04 (6H, s), 0.87 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
167	O				477.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.99-7.96 (1H, m), 7.80-7.73 (2H, m), 7.69-7.67 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50-7.46 (1H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 4.40 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.70-3.64 (2H, m), 3.58-3.48 (2H, m), 3.25-3.16 (1H, m), 2.08-2.04 (1H, m), 1.78-1.74 (1H, m).
168	O				527.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.68-7.59 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64-4.60 (3H, m), 4.14-4.07 (1H, m), 2.30-1.87 (9H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz).
169	O				521.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.99 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.79-7.73 (2H, m), 7.70-7.64 (2H, m), 7.48-7.45 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.91 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.69-3.45 (4H, m), 3.18-3.16 (4H, m), 2.01-1.94 (1H, m), 1.68-1.63 (1H, m).
170	O				487.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.75 (1H, dd, J = 7.8, 7.2 Hz), 7.69-7.66 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.51 (2H, dd, J = 18.9, 7.6 Hz), 7.39-7.35 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 3.1, 0.6 Hz), 4.86 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.69-3.59 (4H, m), 3.54-3.47 (2H, m), 3.22-3.18 (1H, m), 1.99-1.94 (1H, m), 1.73-1.66 (1H, m).

[1302]

표 19

171	O		 isomer-B 상대 배치		541.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61-7.55 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.36-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.62 (1H, s), 4.48-3.87 (5H, m), 2.19-2.14 (2H, m), 1.78-1.73 (1H, m), 1.62-1.49 (2H, m), 1.05 (6H, s), 0.88 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
172	O				533.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.68 (1H, m), 7.66-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.35-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.51 (1H, t, J = 2.4 Hz), 4.70 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.70-3.55 (4H, m), 3.24-3.18 (1H, m), 2.01-1.99 (1H, m), 1.71-1.67 (1H, m), 1.05 (6H, s).
173	O				541.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.76-7.53 (5H, m), 7.50-7.44 (1H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.15-7.08 (1H, m), 6.44 (1H, t, J = 2.7 Hz), 4.62 (1H, s), 4.30-3.84 (3H, m), 3.78-3.59 (1H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 3.09-3.04 (1H, m), 2.25-1.50 (5H, m), 1.05 (6H, dd, J = 12.4, 4.7 Hz).
174	O				502.1	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.83-7.77 (1H, m), 7.67-7.49 (3H, m), 7.28-7.12 (3H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 6.98-6.93 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.11-3.72 (1H, m), 3.61-3.48 (1H, m), 3.22-3.16 (1H, m), 3.10-3.03 (1H, m), 2.66 (2H, s), 2.21-1.55 (5H, m), 1.04 (6H, s).
175	O		 isomer-B 상대 배치		503.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.98 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75-7.70 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.55-7.48 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.48-3.88 (6H, m), 2.24-2.12 (2H, m), 1.75-1.51 (3H, m), 0.89 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
176	O		 isomer-B 상대 배치		542.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.80-7.74 (2H, m), 7.73-7.67 (1H, m), 7.64-7.56 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.49-3.89 (5H, m), 2.26-2.13 (2H, m), 1.81-1.50 (4H, m), 1.10 (6H, s).
177	O		 isomer-B 상대 배치		561.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.28-2.11 (2H, m), 1.80-1.51 (3H, m), 1.15 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 11.7, 4.7 Hz).
178	O				635.9	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.56 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.64 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.25 (2H, s), 4.06 (1H, s), 2.34-1.85 (6H, m), 1.64-1.44 (2H, m), 1.16-1.15 (1H, m), 1.13-1.08 (6H, m).
179	O				499.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.81 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.64 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.24-1.90 (7H, m), 1.64-1.48 (2H, m).
180	O				459.0	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.70-7.62 (3H, m), 7.45 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.82-3.49 (5H, m), 2.53 (3H, s), 2.20-2.12 (1H, m), 1.94-1.84 (1H, m).

[1303]



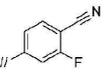
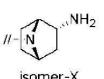
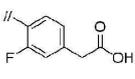
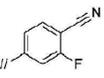
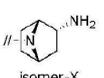
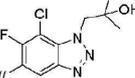
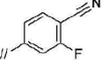
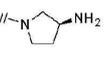
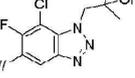
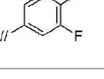
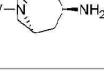
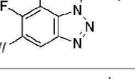
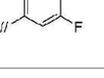
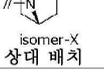
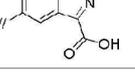
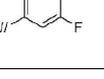
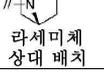
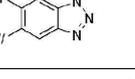
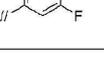
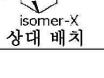
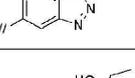
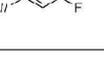
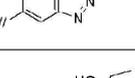
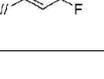
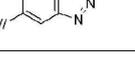
표 21

190	O				529.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76-7.73 (1H, m), 7.70-7.60 (2H, m), 7.56-7.54 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.32-7.28 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.62 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.75-3.50 (4H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.25-1.16 (3H, m), 1.05 (6H, s).
191	O				549.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.98-7.95 (1H, m), 7.78-7.64 (4H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.17-7.14 (1H, m), 4.82-4.81 (1H, m), 4.63-4.60 (2H, m), 3.72-3.50 (4H, m), 1.80-1.73 (2H, m), 1.26-1.15 (9H, m).
192	O		 라세미체 상대 배치		561.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.28-2.11 (2H, m), 1.80-1.51 (3H, m), 1.15 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 11.7, 4.7 Hz).
193	O		 라세미체 상대 배치		502.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.46-3.86 (3H, m), 2.65 (2H, s), 2.25-2.10 (2H, m), 1.74-1.49 (4H, m), 1.04 (6H, s), 0.87 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
194	O				570.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.09 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.79-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.57-7.55 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.59 (1H, s), 4.48 (1H, s), 4.42-4.38 (2H, m), 4.08 (1H, s), 2.23-2.12 (3H, m), 1.98-1.87 (5H, m), 1.62-1.51 (3H, m), 1.12 (6H, s).
195	O		 라세미체 상대 배치		560.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79-7.75 (1H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.64-7.57 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69 (1H, s), 4.33-3.66 (5H, m), 2.20-2.14 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.10 (6H, s), 0.93-0.89 (1H, m).
196	O		 라세미체 상대 배치		559.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 6.52-6.50 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.44-3.93 (5H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.04 (6H, s), 0.92-0.88 (1H, m).
197	O				548.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79-7.69 (3H, m), 7.64-7.58 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.9, 4.1 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69 (1H, s), 4.33 (2H, s), 3.75-3.64 (4H, m), 1.80 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.18 (3H, m), 1.10 (6H, s).
198	O				547.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.58 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.31-7.29 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 6.56 (1H, s), 6.52-6.50 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.74-3.63 (4H, m), 1.81-1.78 (2H, m), 1.29-1.17 (3H, m), 1.04 (6H, s).
199	O				542.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.10 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 12.5, 7.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 10.7, 4.6 Hz), 7.40-7.36 (1H, m), 7.13-7.09 (1H, m), 4.61 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.82-3.52 (8H, m), 2.13-2.07 (2H, m), 1.10 (6H, s).

[1305]

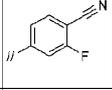
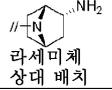
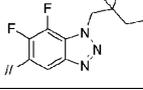
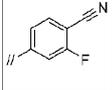
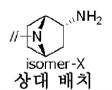
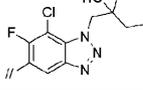
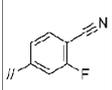
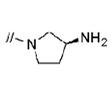
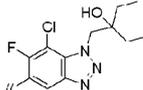
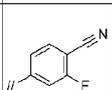
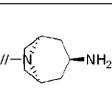
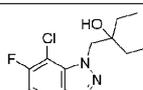
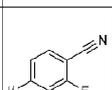
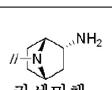
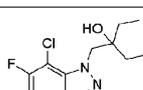
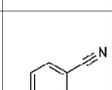
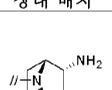
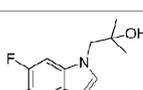
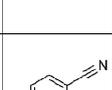
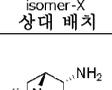
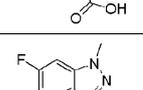
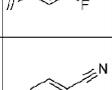
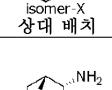
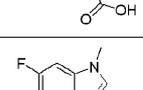
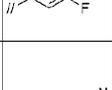
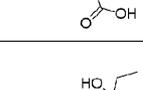


표 23

208	O		 isomer-X 상대 배치		488.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.68 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.11 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.43-3.57 (5H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.59-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz).
209	O		 isomer-X 상대 배치		577.2 579.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.74-7.69 (2H, m), 7.63-7.59 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.78 (2H, s), 4.71 (1H, s), 4.41-3.56 (3H, m), 2.18-2.10 (2H, m), 1.75-1.68 (1H, m), 1.60-1.54 (1H, m), 1.51-1.46 (1H, m), 1.13 (6H, s), 0.86 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
210	O				551.2 553.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.73-7.68 (2H, m), 7.65-7.61 (2H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.78 (2H, s), 4.71 (1H, s), 3.65-3.45 (4H, m), 3.24-3.23 (1H, m), 1.98-1.93 (1H, m), 1.63-1.59 (1H, m), 1.13 (6H, s).
211	O				591.2 593.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.60 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.77 (2H, s), 4.70 (1H, s), 4.53 (1H, s), 4.01 (1H, s), 2.22-2.04 (3H, m), 1.92-1.80 (3H, m), 1.56-1.45 (3H, m), 1.12 (6H, s).
212	O		 isomer-X 상대 배치		586.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.10 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.76-7.70 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.67 (1H, s), 4.46-3.50 (5H, m), 2.21-2.12 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.60 (1H, m), 1.56-1.51 (1H, m), 1.11 (6H, s), 0.98-0.93 (1H, m).
213	O		 라세미체 상대 배치		577.3 579.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.68-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.1 Hz), 4.81 (2H, s), 4.75 (1H, s), 4.45-3.82 (3H, m), 2.22-2.12 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.50 (1H, m), 1.17 (6H, s), 0.91 (1H, dd, J = 11.7, 4.4 Hz).
214	O		 isomer-X 상대 배치		589.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.66-7.63 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.45 (1H, s), 4.33-3.50 (3H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.91-0.87 (7H, m).
215	O				563.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.78-7.72 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.46 (1H, s), 3.67-3.43 (4H, m), 3.22-3.16 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.70-1.62 (1H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.89 (6H, t, J = 7.5 Hz).
216	O				603.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67-7.59 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.61 (2H, s), 4.58 (1H, s), 4.46 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.33-2.20 (2H, m), 2.12-2.07 (1H, m), 1.96-1.84 (3H, m), 1.61-1.49 (3H, m), 1.42-1.37 (4H, m), 0.89 (6H, t, J = 7.3 Hz).

[1307]

표 24

217	O		 라세미체 상대 배치		589.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.66-7.63 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.45 (1H, s), 4.33-3.50 (3H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.91-0.87 (7H, m).
218	O		 isomer-X 상대 배치		605.2 607.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.67-7.63 (2H, m), 7.50-7.48 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (2H, s), 4.45-3.92 (4H, m), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.37 (5H, m), 0.93-0.87 (7H, m).
219	O				579.2 581.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.78-7.72 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.4, 3.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.82 (2H, s), 4.37 (1H, s), 3.69-3.49 (4H, m), 3.23-3.20 (1H, m), 2.06-1.97 (1H, m), 1.75-1.67 (1H, m), 1.52-1.35 (4H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.3 Hz).
220	O				619.3 621.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.78-7.74 (1H, m), 7.68-7.59 (3H, m), 7.50-7.47 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.82 (2H, s), 4.60 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.07 (1H, s), 2.24-2.13 (3H, m), 2.02-1.88 (3H, m), 1.63-1.38 (7H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.5 Hz).
221	O		 라세미체 상대 배치		605.2 607.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.67-7.63 (2H, m), 7.50-7.48 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (2H, s), 4.45-3.92 (4H, m), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.37 (5H, m), 0.93-0.87 (7H, m).
222	O		 isomer-X 상대 배치		585.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.76-7.68 (2H, m), 7.62-7.58 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.34 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.73 (1H, s), 4.44-3.51 (5H, m), 2.21-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.06 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
223	O		 isomer-X 상대 배치		528.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.16 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.70 (2H, m), 7.62-7.60 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.44-3.50 (6H, m), 2.19-2.14 (2H, m), 1.79-1.74 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.50 (1H, m), 0.94-0.90 (1H, m).
224	O		 isomer-X 상대 배치		527.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.07 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.69 (2H, m), 7.62-7.55 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.44-3.51 (6H, m), 2.20-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
225	O		 라세미체 상대 배치		570.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.62-7.56 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.45-3.64 (6H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 1.37-1.31 (4H, m), 0.92 (1H, dd, J = 12.1, 4.1 Hz), 0.85 (6H, t, J = 7.3 Hz).

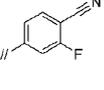
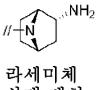
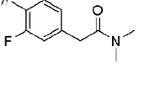
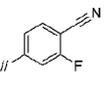
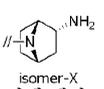
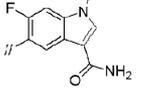
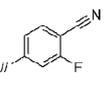
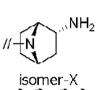
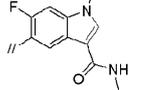
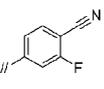
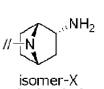
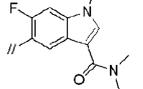
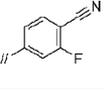
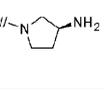
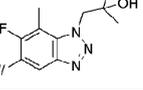
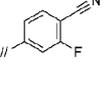
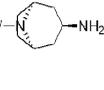
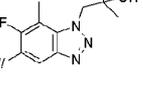
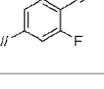
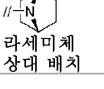
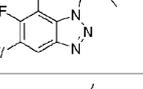
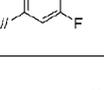
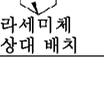
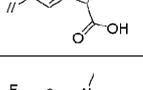
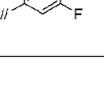
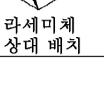
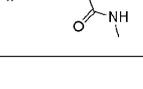
[1308]

표 25

226	O		 isomer-X 상대 배치		544.3	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.83-7.80 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.41-7.38 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.02 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.30 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.99-4.87 (2H, m), 4.44-3.53 (4H, m), 2.21-2.11 (2H, m), 1.92-1.88 (1H, m), 1.77-1.49 (4H, m), 1.23-1.18 (6H, m), 0.88 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
227	O				518.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.83-7.80 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m), 7.64-7.62 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.30 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.99-4.88 (2H, m), 4.35-4.33 (1H, m), 3.6/-3.50 (4H, m), 3.17-3.12 (1H, m), 2.01-1.88 (2H, m), 1.71-1.62 (2H, m), 1.22-1.19 (6H, m).
228	O		 isomer-X 상대 배치		557.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.87 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.68 (2H, m), 7.65-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.24-2.11 (2H, m), 1.81-1.48 (3H, m), 1.20 (6H, s), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).
229	O				517.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.81-7.62 (6H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.16-7.13 (1H, m), 4.70 (1H, s), 3.73-3.51 (5H, m), 3.03 (2H, s), 2.03-1.93 (1H, m), 1.70-1.61 (1H, m), 1.18 (6H, s).
230	O		 라세미체 상대 배치		526.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 8.34 (2H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.53 (3H, dd, J = 15.4, 7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.24 (1H, s), 7.14 (2H, dd, J = 12.8, 6.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.76 (2H, s), 4.45-3.94 (3H, m), 2.26-2.14 (2H, m), 1.82-1.70 (1H, m), 1.66-1.46 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
231	O		 라세미체 상대 배치		540.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 8.03 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56-7.48 (2H, m), 7.47-7.38 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.20-7.09 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.76 (2H, s), 4.48-3.92 (3H, m), 2.61 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.26-2.13 (2H, m), 1.82-1.72 (1H, m), 1.68-1.46 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
232	O		 라세미체 상대 배치		554.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.93 (1H, t, J = 4.1 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 19.1, 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.15 (2H, dt, J = 13.2, 6.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.11 (2H, s), 4.46-3.87 (3H, m), 3.08 (3H, d, J = 12.2 Hz), 2.85 (3H, s), 2.25-2.15 (2H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 1.67-1.50 (2H, m), 0.95-0.87 (1H, m).
233	O		 라세미체 상대 배치		487.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.83 (1H, dd, J = 23.7, 7.2 Hz), 7.72-7.56 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.33 (3H, ddd, J = 33.5, 19.8, 8.0 Hz), 7.05 (3H, dq, J = 53.3, 15.3 Hz), 4.40-3.87 (3H, m), 3.01 (2H, s), 2.22-2.14 (2H, m), 1.83-1.57 (3H, m), 0.91-0.85 (1H, m).
234	O		 라세미체 상대 배치		501.2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D6) $\delta$ : 7.83-7.79 (2H, m), 7.56-7.45 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.12 (2H, td, J = 9.1, 3.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.45-4.07 (3H, m), 3.02 (2H, s), 2.58 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.51 (2H, m), 0.93-0.85 (1H, m).

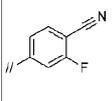
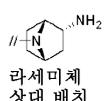
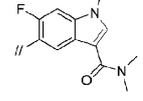
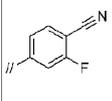
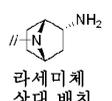
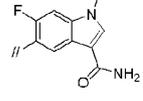
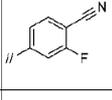
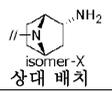
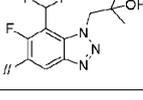
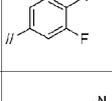
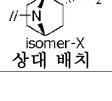
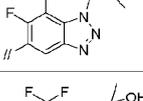
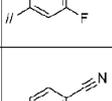
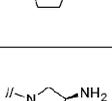
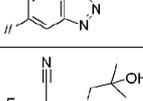
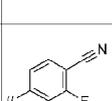
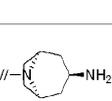
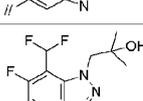
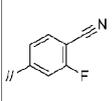
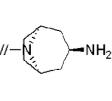
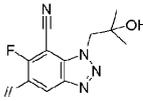
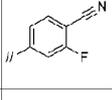
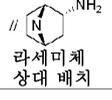
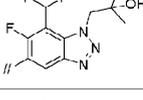
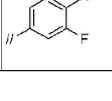
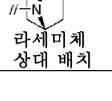
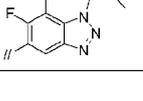
[1309]

표 26

235	O		 라세미체 상대 배치		515.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.96-7.91 (1H, m), 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.49-7.44 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.47-3.89 (3H, m), 3.72 (2H, s), 3.00 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.67-1.48 (2H, m), 0.89 (1H, s).
236	O		 isomer-X 상대 배치		526.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.46-3.93 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.67-1.49 (2H, m), 0.93-0.86 (1H, m).
237	O		 isomer-X 상대 배치		540.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, s), 7.92-7.89 (1H, m), 7.78-7.55 (4H, m), 7.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.47-3.91 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.23-2.15 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
238	O		 isomer-X 상대 배치		554.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83 (1H, s), 7.80-7.75 (2H, m), 7.73-7.68 (1H, m), 7.57 (2H, t, J = 18.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.48-3.92 (3H, m), 3.80 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.06 (6H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 0.90 (1H, t, J = 8.4 Hz).
239	O				531.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.64 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 3.75-3.58 (5H, m), 2.49 (3H, s), 2.04-1.93 (1H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.20 (6H, s).
240	O				571.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.60-7.55 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.64-4.56 (1H, m), 4.11-4.04 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.34-2.20 (2H, m), 2.13-2.06 (1H, m), 1.99-1.85 (3H, m), 1.66-1.47 (3H, m), 1.20 (6H, s).
241	O		 라세미체 상대 배치		557.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.68 (2H, m), 7.65-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.24-2.11 (2H, m), 1.81-1.48 (3H, m), 1.20 (6H, s), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).
242	O		 라세미체 상대 배치		527.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.07 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.69 (2H, m), 7.62-7.55 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.44-3.51 (6H, m), 2.20-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
243	O		 라세미체 상대 배치		540.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, s), 7.92-7.89 (1H, m), 7.78-7.55 (4H, m), 7.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.47-3.91 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.23-2.15 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).

[1310]

표 27

244	O		 라세미체 상대 배치		554.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.83 (1H, s), 7.80-7.75 (2H, m), 7.73-7.68 (1H, m), 7.57 (2H, t, J = 18.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.48-3.92 (3H, m), 3.80 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.06 (6H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 0.90 (1H, t, J = 8.4 Hz).
245	O		 라세미체 상대 배치		526.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.46-3.93 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.6/-1.49 (2H, m), 0.93-0.86 (1H, m).
246	O		 isomer-X 상대 배치		593.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (5H, m), 7.51-7.42 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.48-3.87 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.68-1.50 (2H, m), 1.16 (6H, s), 0.91-0.86 (1H, m).
247	O		 isomer-X 상대 배치		568.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.67 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.52-3.87 (3H, m), 2.29-2.10 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.95-0.86 (1H, m).
248	O				567.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.40 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.87-7.62 (5H, m), 7.43 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 3.79-3.60 (5H, m), 2.06-1.92 (1H, m), 1.75-1.62 (1H, m), 1.17 (6H, s).
249	O				542.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.83-7.66 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22-7.14 (1H, m), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 3.80-3.60 (5H, m), 2.06-1.92 (1H, m), 1.77-1.59 (1H, m), 1.22 (6H, s).
250	O				607.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.41 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.89-7.59 (5H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.64-4.56 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.33-1.84 (6H, m), 1.66-1.46 (3H, m), 1.17 (6H, s).
251	O				582.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.84-7.76 (1H, m), 7.68 (2H, s), 7.61 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.63-4.55 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.33-1.82 (6H, m), 1.65-1.46 (3H, m), 1.22 (6H, s).
252	O		 라세미체 상대 배치		593.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (5H, m), 7.51-7.42 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.48-3.87 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.68-1.50 (2H, m), 1.16 (6H, s), 0.91-0.86 (1H, m).
253	O		 라세미체 상대 배치		568.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.67 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.52-3.87 (3H, m), 2.29-2.10 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.95-0.86 (1H, m).

[1311]

표 28

254	O				573.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.96 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.83-7.61 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.21-1.96 (6H, m), 1.82-1.50 (5H, m), 0.99-0.79 (1H, m).
255	O				517.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.96 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.81-7.72 (2H, m), 7.70-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 3.75-3.59 (5H, m), 2.26-2.17 (2H, m), 2.04-1.91 (3H, m), 1.77-1.59 (3H, m).
256	O				587.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.63 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.44 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.62-4.55 (1H, m), 4.07-4.01 (1H, m), 2.32-1.50 (15H, m).
257	O				589.2 591.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.79-7.63 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.25-1.97 (6H, m), 1.76-1.50 (5H, m), 0.95-0.83 (1H, m).
258	O				563.2 565.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.71-7.64 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 3.68-3.59 (5H, m), 2.31-2.21 (2H, m), 2.10-1.93 (3H, m), 1.76-1.55 (3H, m).
259	O				603.2 605.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.59 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.63-4.57 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 2.33-1.47 (15H, m).
260	O				605.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.40 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.85-7.59 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.50-3.89 (3H, m), 2.17-1.45 (11H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
261	O				579.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82-7.62 (5H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 3.63-3.39 (5H, m), 2.21-1.66 (8H, m).
262	O				619.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.84-7.59 (5H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.78 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.65-4.54 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.29-1.47 (15H, m).
263	O				605.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.40 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.85-7.59 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.50-3.89 (3H, m), 2.17-1.45 (11H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
264	O				580.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.54 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.91-7.38 (5H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.56 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.47-3.88 (3H, m), 2.27-1.48 (11H, m), 0.96-0.85 (1H, m).

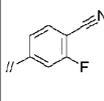
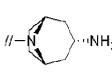
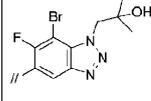
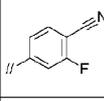
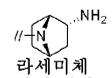
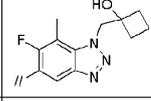
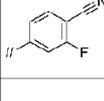
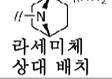
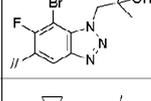
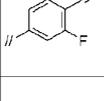
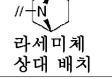
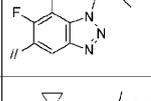
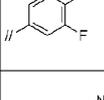
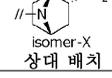
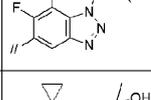
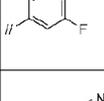
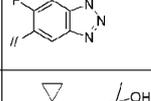
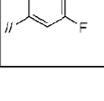
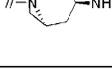
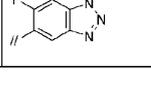
[1312]

표 29

265	O				554.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.80-7.68 (4H, m), 7.57-7.49 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.55 (1H, s), 4.89 (2H, s), 3.67-3.46 (5H, m), 2.26-1.67 (8H, m).
266	O				594.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.60 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.21-7.16 (1H, m), 5.55 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.61-4.55 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 2.31-1.50 (15H, m).
267	O		 라세미체 상대 배치		580.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.54 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.91-7.38 (5H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.56 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.47-3.68 (3H, m), 2.27-1.48 (11H, m), 0.96-0.85 (1H, m).
268	O		 라세미체 상대 배치		573.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.96 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.83-7.61 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.21-1.96 (5H, m), 1.82-1.50 (5H, m), 0.99-0.79 (1H, m).
269	O		 라세미체 상대 배치		589.2 591.4	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.79-7.63 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.25-1.97 (5H, m), 1.76-1.50 (5H, m), 0.95-0.83 (1H, m).
270	O		 isomer-X 상대 배치		569.4	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.79-7.57 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.17-7.14 (1H, m), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.45-3.89 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.30-1.96 (6H, m), 1.79-1.51 (5H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz).
271	O				543.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.76-7.69 (2H, m), 7.68-7.53 (1H, m), 7.60-7.56 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 3.68-3.49 (5H, m), 2.52 (3H, s), 2.30-2.24 (2H, m), 2.02-1.93 (3H, m), 1.75-1.60 (3H, m).
272	O				583.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.60-7.53 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.64-4.54 (1H, m), 4.11-4.01 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.28-1.50 (15H, m).
273	O		 isomer-X 상대 배치		621.1 623.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.17 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (4H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.49-3.86 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.79-1.50 (3H, m), 1.18 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.4, 4.4 Hz).
274	O				595.1 597.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.21-8.16 (1H, m), 7.78-7.65 (4H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 3.70-3.48 (5H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.71-1.63 (1H, m), 1.18 (6H, s).

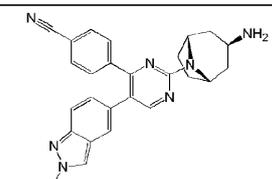
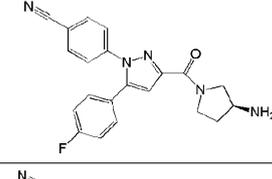
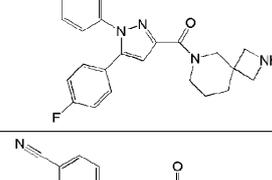
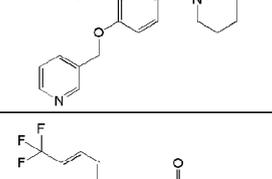
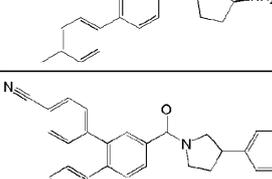
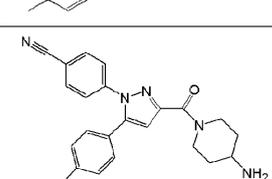
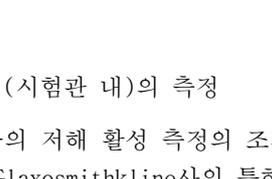
[1313]

표 30

275	O				635.1 637.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.18 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.59 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.62-4.55 (1H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 2.26-1.88 (6H, m), 1.65-1.47 (3H, m), 1.18 (6H, s).
276	O		 라세미체 상대 배치		569.4	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.79-7.57 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.17-7.14 (1H, m), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.45-3.89 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.30-1.96 (6H, m), 1.79-1.51 (5H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz).
277	O		 라세미체 상대 배치		671.1 623.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.17 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (4H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.49-3.86 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.79-1.50 (3H, m), 1.18 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.4, 4.4 Hz).
278	O		 라세미체 상대 배치		583.4	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.83-7.58 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.10-4.83 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.53-3.88 (3H, m), 2.29-2.13 (3H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.96 (2H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz), 0.53-0.12 (2H, m).
279	O		 isomer-X 상대 배치		583.4	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.83-7.58 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.10-4.83 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.53-3.88 (3H, m), 2.29-2.13 (3H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.96 (2H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz), 0.53-0.12 (2H, m).
280	O				557.4	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.99 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.76-7.64 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 10.5, 2.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.05-4.81 (2H, m), 4.72 (1H, s), 3.70-3.44 (5H, m), 2.26-2.17 (1H, m), 2.11-1.97 (1H, m), 1.78-1.67 (1H, m), 1.15 (6H, s), 1.03-0.95 (2H, m), 0.40-0.16 (2H, m).
281	O				597.5	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.99 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.56 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.04-4.81 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.65-4.57 (1H, m), 4.13-4.05 (1H, m), 2.24-1.51 (10H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.94 (2H, m), 0.42-0.16 (2H, m).

[1314]

표 31

화합물번호	구조식	MS m/z(M+1)	NMR
비교예 1		436.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 7.78 (2H, dd, J = 6.7, 1.5 Hz), 7.58-7.53 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.9, 1.5 Hz), 4.77 (2H, s), 4.16 (3H, s), 3.64-3.50 (1H, m), 2.04 (2H, s), 1.86 (4H, dd, J = 28.4, 9.8 Hz), 1.68 (2H, d, J = 10.7 Hz).
비교예 2		376.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.00-7.93 (2H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.40-7.34 (2H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 7.09-7.03 (1H, m), 4.11-3.57 (5H, m), 2.20-2.04 (1H, m), 1.93-1.74 (1H, m).
비교예 3		416.3	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97-7.92 (2H, m), 7.60-7.46 (2H, m), 7.41-7.33 (2H, m), 7.32-7.24 (2H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 4.00-3.75 (4H, m), 3.60-3.46 (4H, m), 1.87-1.79 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m).
비교예 4		413.2	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.62 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.90-7.84 (3H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.26 (2H, s), 4.13-3.96 (2H, m), 3.31-3.04 (3H, m), 2.04-1.92 (1H, m), 1.79-1.40 (3H, m).
비교예 5		425.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.66-7.61 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.70-3.42 (4H, m), 3.27-3.19 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.03-1.92 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m).
비교예 6		444.1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.61-8.52 (1H, m), 8.49-8.43 (1H, m), 7.84-7.68 (4H, m), 7.61-7.56 (1H, m), 7.54-7.47 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.10 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.05-6.97 (2H, m), 3.76-3.60 (5H, m), 2.50-2.49 (3H, m), 2.30-2.27 (2H, m).
비교예 7		386.0	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.93 (2H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (4H, dd, J = 20.4, 8.2 Hz), 6.88 (1H, s), 4.45-4.29 (2H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 3.00-2.82 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.85-1.72 (2H, m), 1.31-1.13 (2H, m).

[1315]

[1316]

시험예 1 LSD1 저해 활성(시험관 내)의 측정

[1317]

LSD1 활성에 대한 화합물의 저해 활성 측정의 조건에 관해서는, PerkinElmer사의 웹 사이트로부터 입수할 수 있는 자료(U-TRF #38) 및 Glaxosmithkline사의 특허(WO2012135113)를 참고로 설정하였다.

[1318]

화합물의 저해 활성 측정에 있어서는, 우선, 본 발명 화합물을 디메틸설폭시드(DMSO)로 단계 희석하였다. 이어서, 반응용 완충액(25mM Tris-HCl(pH 7.5), 50mM KCl, 2mM CHAPS, 1mM DTT, 0.02% BSA) 중에 단계 희석한 본 발명 화합물 DMSO 용액(DMSO의 최종 농도는 5%)과 인간 LSD1 단백질(Abcam사 ab80379)을 가하여 25°C에서 30분간 프리인큐베이션하였다. 그 후, H3K4(Me1)-biotin labeled peptide(Anaspec사 #64355)(최종 농도는 200nM)를 첨가하고, 60분간 반응시켰다. 거기에 트라닐시프로민(Tranlycypromine)(최종 농도는 3mM)을 가하여 반응을 정지시킨 후, Eu 라벨화 항H3K4 항체(PerkinElmer사 TRF0404)와 Streptavidin Alexa Fluor 647(Thermo Fisher Scientific사 S21374)을 포함하는 검출액을 첨가하여 실온에서 1시간 정치하였다. 마지막으로, PHERAstar FS(BMG LABTECH사)를 사용하여 파장 337nm의 여기광 조사시에 있어서의 형광량을 620nm와 665nm의 2 파장으로 측정하였다. 2 파장의 형광량비로부터 탈메틸화 반응량을 구하고, 탈메틸화 반응을 50% 억제할 수

있는 화합물 농도를 IC50값(nM)으로 정의하여 이하의 표에 나타내었다.

표 32

실시예 번호	LSD1 저해 활성 IC 50값 (nM)								
1	7.02	42	11.6	85	6.27	127	17.0	174	13.8
3	10.6	45	7.71	86	6.58	128	0.62	175	0.33
4	4.93	46	19.7	87	5.12	130	0.29	176	0.30
5	1.59	47	9.15	89	11.2	131	1.81	177	0.23
6	10.7	48	17.9	90	14.0	132	10.8	178	1.24
7	0.78	49	5.51	91	4.85	133	0.91	179	0.69
8	5.92	51	11.0	92	2.78	134	0.21	180	0.88
9	4.45	52	8.31	93	20.3	135	0.30	181	2.70
10	3.74	53	10.9	94	5.10	136	0.30	182	17.6
11	17.4	54	4.58	95	0.75	137	3.18	183	0.67
12	5.83	55	20.0	96	0.49	138	2.83	184	0.25
13	14.9	56	11.3	97	10.1	139	1.68	185	0.14
14	11.0	57	3.42	98	2.18	140	5.98	186	0.43
15	2.41	58	13.5	100	3.13	141	0.25	187	0.26
16	1.97	59	6.78	101	3.70	142	0.38	188	0.61
17	3.51	60	13.8	102	0.63	143	0.25	189	0.33
18	0.40	61	15.5	103	9.65	144	0.51	190	0.16
19	2.67	62	6.34	104	0.44	145	0.38	191	0.22
20	1.31	63	3.48	105	0.51	146	0.42	192	0.40
21	0.87	64	6.69	106	0.34	147	0.35	193	2.35
22	1.18	65	2.80	107	1.05	148	19.8	194	0.34
23	0.18	66	6.99	108	0.21	150	2.99	195	0.20
24	0.29	67	10.4	109	0.28	151	5.02	196	0.14
25	1.83	68	17.3	110	0.47	155	0.51	197	0.11
26	0.45	69	11.1	111	9.45	156	12.8	198	0.18
27	11.4	70	3.68	112	1.80	158	6.35	199	1.00
28	0.57	71	3.04	113	1.56	159	17.7	200	0.91
29	19.8	72	7.57	114	1.42	160	0.92	201	0.40
30	4.31	73	9.23	115	2.81	161	0.74	202	0.09
31	16.0	74	1.53	116	3.03	162	1.09	203	0.24
32	17.7	75	1.54	117	1.97	164	12.8	204	0.45
33	11.0	76	2.09	118	1.57	165	11.2	205	1.28
34	15.1	77	1.54	119	1.98	166	0.63	206	0.30
35	10.0	78	9.65	120	0.90	167	1.79	207	6.89
36	1.04	79	17.9	121	9.46	168	1.05	208	16.8
37	2.40	80	12.8	122	8.61	169	0.90	209	0.06
38	16.0	81	3.30	123	0.12	170	0.72	210	0.16
39	1.91	82	3.04	124	0.36	171	0.35	211	0.14
40	5.96	83	9.29	125	0.29	172	0.55	213	0.15
41	1.57	84	9.33	126	0.41	173	1.84	214	0.10

[1319]

표 33

실시에 번호	LSD1 저해 활성 IC 50값 (nM)								
215	0.25	231	0.65	247	0.23	263	0.52	278	0.87
216	0.50	232	0.63	248	0.46	264	0.24	279	0.46
217	0.21	233	4.88	249	0.88	265	0.43	280	2.13
218	0.07	234	2.43	250	0.38	266	0.35	281	2.62
219	0.10	235	2.09	251	0.96	267	0.49	비교예 1	672
220	0.12	237	0.20	252	0.36	268	0.29	비교예 2	864
221	0.20	238	2.35	254	0.13	269	0.41	비교예 3	>1000
222	8.31	239	0.59	255	0.23	270	0.15	비교예 4	2498
224	0.49	240	0.34	256	0.24	271	0.23	비교예 5	795
225	0.20	241	0.29	257	0.12	272	0.32	비교예 6	>1000
226	0.54	242	2.69	258	0.13	273	0.19		
227	11.7	243	0.65	259	0.14	274	0.32		
228	0.11	244	6.54	260	0.14	275	0.21		
229	0.43	245	0.39	261	0.37	276	0.39		
230	0.94	246	0.17	262	0.30	277	0.42		

[1320]

[1321] 이 시험의 결과, 본 발명 화합물은 LSD1 저해 활성을 갖는 것이 밝혀졌다.

[1322] 시험예 2 세포 증식 억제 시험

[1323] HEL 세포(인간 급성 골수성 백혈병 세포주), NCI-H1417 세포(인간 소세포 폐암 세포주) 및 NCI-H146 세포(인간 소세포 폐암 세포주)에 대한 시험관 내 세포 증식 억제 시험을 이하의 조건으로 실시하였다.

[1324] 10%의 FBS를 포함하는 RPMI1640 배지(Thermo Fisher Scientific, Cat#: A10491-01) 중에서 배양한 HEL 세포(JCRB, Cat#: JCRB0062), NCI-H1417 세포(ATCC, Cat#: CRL-5869) 또는 NCI-H146 세포(ATCC, Cat#: HTB-173)를, 96웰 평저 마이크로플레이트(Thermo Fisher Scientific, Cat#: 165305)에 1웰당의 세포수가 HEL 세포 1500개(100 μL), NCI-H1417 세포 5000개(100 μL), NCI-H146 세포 1200개(100 μL)가 되도록 파종하였다. 디메틸설폭시드로 본 발명 화합물을 최종 농도의 500배의 농도가 되도록 단계 희석하였다. 단계 희석한 본 발명 화합물, 혹은 디메틸설폭시드만을, 10%의 FBS를 포함하는 RPMI1640 배지에 최종 농도의 2배의 농도가 되도록 첨가하였다. 이것을 앞서 설명한 HEL 세포, NCI-H1417 세포 또는 NCI-H146 세포의 배양 플레이트의 각 웰에 100 μL씩 가하여, 본 발명 화합물의 최종 농도가 각각 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01nM가 되도록 하였다. 디메틸설폭시드는 최종 농도가 0.2%가 되도록 하였다. 본 발명 화합물 혹은 디메틸설폭시드만을 가한 세포는 37°C, 5% 탄산 가스 함유의 배양기 중에서 5일간(HEL 세포) 혹은 10일간(NCI-H1417 세포 및 NCI-H146 세포) 배양하였다. 배양후, 실온에 30분간 방치하고, 각 웰로부터 상청을 100 μL씩 제거하고, 100 μL의 세포 배양액이 남도록 하였다. 남은 세포 배양액 100 μL에 대하여, 등량의 CellTiter-Glo 2.0 Assay(Promega, Cat#: G9242)를 첨가하였다. 플레이트 믹서로 1분간 진탕하고, 그 후 10분간 암소에서 방치한 후, 마이크로플레이트 리더(PerkinElmer, EnSpire)로 각 웰의 생세포 유래 발광량을 측정하였다. 이하의 식으로부터 세포 증식율을 산출하고, 세포 증식율이 50%가 되는 농도, 즉 세포 증식을 50% 저해하는 본 발명 화합물의 농도(IC50값(nM))를 구하였다.

[1325] 세포 증식율(%)=T/C×100

[1326] T: 본 발명 화합물을 첨가한 웰의 발광량(count per second)

[1327] C: 디메틸설폭시드만을 첨가한 웰의 발광량(count per second).

[1328] 결과를 이하의 표에 나타내었다.

표 34

세포 증식 억제 시험 HEL 세포

실시에 번호	IC50값(nM)						
1	39.8	49	32.1	125	7.57	177	0.38
4	28.8	59	33.0	126	5.39	178	3.57
5	34.5	63	28.3	128	5.70	179	1.52
7	14.8	65	23.9	130	22.2	180	1.16
8	42.7	69	29.9	131	15.2	181	9.06
9	38.7	71	19.5	133	17.7	182	22.4
10	31.7	74	20.4	134	1.06	183	0.54
12	36.7	75	5.78	135	2.37	184	2.26
15	17.3	77	12.6	136	0.90	185	0.68
16	34.3	80	43.6	139	16.9	186	5.30
18	3.55	81	11.7	141	1.50	187	1.99
19	24.4	82	11.1	142	3.86	188	1.95
20	7.73	84	41.7	143	0.95	189	0.59
21	8.34	85	32.2	144	6.37	190	0.41
22	3.51	86	13.4	145	1.61	191	3.91
23	0.73	87	17.4	146	1.15	192	1.11
24	3.56	92	9.91	147	3.04	193	2.31
25	4.72	94	25.4	155	0.83	194	15.5
26	4.83	96	11.0	160	7.03	195	0.45
27	24.7	102	12.8	161	6.88	196	0.33
28	15.7	104	28.8	162	17.7	197	1.0
30	27.1	106	5.74	166	0.62	198	0.43
36	15.4	108	36.4	167	4.05	199	22.0
37	10.1	109	15.1	168	5.29	200	3.72
38	34.0	110	7.41	170	3.44	201	1.55
39	17.4	113	9.00	171	0.090	202	0.24
40	27.2	117	8.54	172	0.47	203	2.48
41	4.98	120	7.60	173	1.65	204	2.14
47	29.3	123	1.39	175	0.20	205	4.95
48	28.9	124	2.84	176	0.20	206	0.40

[1329]

표 35

세포 증식 억제 시험 HEL 세포

실시에 번호	IC50값(nM)						
209	0.24	232	2.04	258	1.27	278	3.76
210	3.30	234	42.6	259	0.58	279	1.59
211	1.41	235	8.42	260	0.13	280	36.6
213	0.65	237	28.5	261	2.67	281	23.9
214	0.44	238	26.1	262	0.93	비교예 3	>3000
215	4.91	239	12.5	263	0.39	비교예 4	>3000
216	4.19	240	4.20	264	0.84	비교예 5	>3000
217	0.86	241	2.54	265	17.6	비교예 6	>3000
218	0.22	246	0.37	266	4.63	비교예 7	1041
219	1.70	247	3.02	267	1.98		
220	1.09	248	6.94	268	0.40		
221	0.49	249	41.6	269	0.29		
222	38.0	250	2.36	270	0.26		
224	46.2	251	23.9	271	4.29		
225	0.69	252	0.77	272	1.52		
226	2.56	253	6.11	273	0.27		
227	23.6	254	0.20	274	3.15		
228	0.68	255	2.73	275	0.99		
229	2.55	256	1.31	276	0.62		
231	13.4	257	0.13	277	0.65		

[1330]

표 36

세포 증식 억제 시험 NCI-H1417 세포

실시예 번호	IC50값(nM)						
7	28.0	102	4.99	147	1.66	193	6.66
18	4.73	104	49.8	155	2.80	194	5.63
20	17.4	105	11.7	160	9.20	195	0.79
21	32.6	106	6.15	161	2.49	196	0.78
22	8.20	107	18.2	162	4.69	197	0.92
23	0.99	108	3.99	166	1.42	198	0.61
24	0.97	109	1.81	167	4.45	199	4.55
25	13.4	110	3.54	168	7.29	200	1.23
26	3.15	112	20.5	169	8.20	201	2.23
27	22.5	113	13.7	170	2.51	202	0.62
28	4.40	114	30.6	171	0.15	203	2.14
37	19.2	117	38.1	172	0.70	204	1.99
39	22.7	118	29.5	173	3.81	205	6.25
41	6.12	119	23.8	175	0.60	206	0.95
65	47.6	120	15.7	176	0.27	209	0.18
74	20.7	123	3.57	177	0.24	210	1.27
75	14.1	124	9.02	178	3.03	211	0.79
76	43.3	125	8.43	179	3.36	213	0.57
77	16.5	126	5.02	180	3.12	214	0.47
81	26.7	130	8.25	181	4.60	215	2.67
82	26.6	131	30.9	183	1.01	216	4.40
86	26.4	133	17.9	184	2.73	217	1.10
87	49.9	134	6.93	185	1.43	218	0.21
88	40.5	135	9.08	186	5.95	219	1.11
91	30.3	136	2.39	187	1.52	220	1.03
92	26.8	141	2.95	188	1.96	221	0.64
95	11.8	142	3.79	189	0.71	222	41.8
96	7.14	143	4.88	190	0.55	225	1.99
100	42.8	145	3.29	191	1.98	226	5.36
101	53.2	146	1.42	192	0.75	227	26.5

[1331]

표 37

세포 증식 억제 시험 NCI-H1417 세포

실시예 번호	IC50값(nM)						
228	0.30	247	1.4	262	0.70	277	0.53
229	1.30	248	6.06	263	0.38	278	2.68
230	16.4	249	16.1	264	0.30	279	0.90
231	7.11	250	1.2	265	4.40	280	9.71
232	1.55	251	2.7	266	1.85	281	8.50
233	36.5	252	0.5	267	0.86	비교예 1	>3000
234	14.8	253	1.47	268	0.30	비교예 2	>3000
235	6.99	254	0.18	269	0.27	비교예 3	>3000
236	11.0	255	1.52	270	0.18	비교예 4	>3000
237	6.63	256	0.94	271	1.42	비교예 5	>3000
238	10.8	257	0.12	272	0.81	비교예 6	>3000
239	3.8	258	0.65	273	0.19	비교예 7	1962
240	2.55	259	0.46	274	1.25		
241	2.89	260	0.13	275	0.59		
246	0.81	261	1.30	276	0.50		

[1332]

표 38

세포 증식 억제 시험 NCI-H146 세포

실시에 번호	IC50값(nM)						
18	8.13	193	5.33	233	41.4	267	3.14
22	15.0	194	11.3	234	19.1	268	0.94
23	9.33	195	1.26	235	8.12	269	0.53
24	4.04	196	0.82	236	28.5	270	0.37
37	10.1	197	1.62	237	5.14	271	3.08
41	9.76	198	1.10	238	17.7	272	3.17
123	1.39	199	5.45	239	5.39	273	0.63
146	3.15	200	2.31	240	4.81	274	2.23
161	1.09	201	3.25	241	2.89	275	1.78
166	2.37	202	0.73	246	1.32	276	0.89
171	0.19	203	4.73	247	3.84	277	1.81
172	0.52	205	15.1	248	10.3	278	6.18
175	0.16	206	1.09	249	24.7	279	3.36
176	0.27	209	0.22	250	9.30	280	16.8
177	0.11	210	4.26	251	13.2	281	32.3
178	1.22	211	1.40	252	1.48		
179	1.05	213	0.87	253	7.59		
180	0.94	214	2.58	254	0.36		
181	2.93	215	6.99	255	4.41		
182	13.2	216	5.02	256	2.54		
183	0.25	217	1.32	257	0.39		
184	2.51	218	0.33	258	1.83		
185	1.32	219	1.45	259	2.08		
186	3.21	220	1.81	260	0.48		
187	1.06	221	0.94	261	3.35		
188	1.58	225	5.47	262	3.1		
189	0.33	226	10.1	263	0.62		
190	1.17	228	0.51	264	0.96		
191	3.84	229	1.26	265	24.6		
192	0.83	231	16.7	266	17.5		

[1333]

[1334]

이 시험의 결과, 본 발명 화합물은 시험관 내에서의 세포 증식 저해 효과를 나타내고, 재조합 인간 LSD1 단백질의 활성 저해 뿐만 아니라, 암 세포 증식에 대한 억제 효과를 나타내는 것이 밝혀져, 항종양제로서 유용한 것이 시사되었다.

[1335]

시험예 3 NCI-H146 세포(인간 소세포 폐암 세포주)를 사용한 항종양 효과 시험

[1336]

BALB/cAJcl-nu/nu 마우스의 피하에  $3.5 \times 10^6$  cells(100  $\mu$ L)의 NCI-H146 세포를 이식하고, 종양 부피가 100-300mm<sup>3</sup>의 범위 내인 개체를 평균 종양 부피가 균일해지도록 군을 나누었다. 각 군 5마리의 마우스에 vehicle(0.1N HCL 함유 0.5% 히드록시메틸프로필셀룰로오스) 혹은 실시예 화합물을 경구 투여하였다. 투여는, 1일 1회를 매일 연속으로 21일간(실시예 화합물 41), 또는 28일간(실시예 화합물 37, 161, 166, 175, 176 및 177) 행하였다. 전자 노기스를 사용하여 종양의 긴 직경 및 짧은 직경을 주 2회 각각 측정하여 종양 부피(tumor volume, TV)를 산출하였다. 산출한 종양 부피로부터 상대 종양 부피(relative tumor volume, RTV) 및 상대 종양 부피 변화율(T/C(%))을 산출하였다. TV, RTV 및 T/C(% )는 다음 식에 의해 산출하였다.

[1337]

$$\text{종양 부피 TV(mm}^3\text{)} = (\text{긴 직경, mm}) \times (\text{짧은 직경, mm}) \times (\text{짧은 직경, mm}) / 2$$

[1338]

$$\text{상대 종양 부피 RTV} = \text{TV} / (\text{군 나눔일의 TV})$$

[1339]

$$\text{T/C(\%)} = (\text{투여군의 평균 RTV}) / (\text{vehicle 투여군의 평균 RTV}) \times 100.$$

[1340]

결과를 이하의 표에 나타내었다.

표 39

실시에 화합물 번호	투여량 (mg/kg)	T/C (%)
37	50	22
41	25	19
161	40	14
166	20	19
175	2	41
176	20	27
177	10	22

[1341]

[1342] 최종 측정일은 최종 투여일의 익일로 하고, 본 발명 화합물은 상기 약효 평가 모델에서 항종양 효과를 나타내고, 또한 최종 측정일의 체중 감소율은 투여 전(day 0)의 체중의 20% 미만이었다.

[1343] 본 발명 화합물 또는 그의 염은 우수한 LSD1 저해 활성을 갖고, 또한 암 세포주에 대한 증식 억제 효과를 나타내고, 독성이 낮고, 경구 투여 가능한 것이 명확해졌다. 따라서, 본 발명 화합물 또는 그의 염은, 암의 예방 및/또는 치료제로서 유용하다.