(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015 년 11 월 5 일 (05.11.2015)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2015/167309 A1

(51) 국제특허분류:
C07D 211/06 (2006.01) *A61K 31/435* (2006.01)
C07D 211/02 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2015/004449

(22) 국제출원일: 2015 년 5 월 1 일 (01.05.2015)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2014-0053535 2014 년 5 월 2 일 (02.05.2014) KR
10-2015-0062119 2015 년 4 월 30 일 (30.04.2015) KR

(71) 출원인: **현대약품 주식회사 (HYUNDAI PHARM CO., LTD.)** [KR/KR]; 330-911 충청남도 천안시 동남구 풍세면 잔다리길 55, Chungcheongnam-do (KR).

(72) 발명자: **양진 (YANG, Jin)**; 446-741 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 2077 번길 18 신일아파트 201 동 302 호, Gyeonggi-do (KR). **김진웅 (KIM, Jinwoong)**; 442-816 경기도 수원시 팔달구 중부대로 215 선경아파트 102 동 1803 호, Gyeonggi-do (KR). **이한규 (LEE, Han Kyu)**; 445-748 경기도 화성시 봉담읍 와우로 34 번길 63 신명아파트 104-1503, Gyeonggi-do (KR). **김재현 (KIM, Jae Hyun)**; 446-908 경기도 용인시 기흥구 흥덕 4 로 16 번길 10-4, 305 호, Gyeonggi-do (KR). **손창모 (SON, Chang Mo)**; 443-727 경기도 수원시 영통구 매영로 310 번길 12 쌍용아파트 543 동 1103 호, Gyeonggi-do (KR). **이규환 (LEE, Kyu hwan)**; 426-743 경기도 안산시 상록구 광덕 4 로 460 푸른마을 517 동 602 호, Gyeonggi-do (KR). **황정운 (HWANG, Jeongun)**; 442-762 경기도 수원시 팔달구 권광로 317 번길 15 선경 3 차아파트 308 동 203 호, Gyeonggi-do (KR). **최형호 (CHOI, Hyung-Ho)**; 441-878 경기도 수원시 권선구 경수대로 309 번길 6-7, Gyeonggi-do (KR). **김대훈 (KIM, deahoon)**; 138-752 서울시 송파구 송이로 88 대림아파트 5 동 406 호, Seoul (KR). **이재걸 (RHEE, Jaekeol)**; 445-856 경기도 화성시 동탄반석로 232, 예당마을신일유토빌아파트 132 동 603 호, Gyeonggi-do (KR).

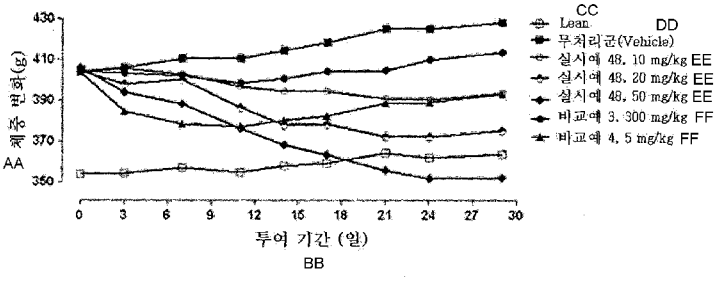
(74) 대리인: **이원희 (LEE, Won Hee)**; 135-910 서울시 강남구 테헤란로 147 성지하이츠 2 차 8 층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,

[다음 쪽 계속]

(54) **Title**: CYCLOHEXENE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING METABOLIC DISEASES, CONTAINING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) **발명의 명칭** : 싸이클로 헥센 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물



AA ... Change in weight (g)
BB ... Period of administration (day)
CC ... Lean
DD ... Untreated group (Vehicle)
EE ... Example
FF ... Comparative example

(57) **Abstract**: The present invention relates to: a cyclohexene derivative; a preparation method therefor; and a pharmaceutical composition for preventing or treating metabolic diseases, containing the same as an active ingredient. The cyclohexene derivative according to the present invention increases the intracellular activity of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) by activating G protein-coupled receptor 119 (GPR-119) and simultaneously exhibits weight loss and hypoglycemic effects by inducing the release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1), which is a neuroendocrine protein, and thus can be useful as a pharmaceutical composition for preventing or treating metabolic diseases such as obesity, type 1 diabetes, type 2 diabetes, inadequate glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia and syndrome X.

(57) **요약서**:

[다음 쪽 계속]

WO 2015/167309 A1

MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

— 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

본 발명은 싸이클로 헥센 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체는 GPR-119(G protein-coupled receptor 119)를 활성화시켜 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)의 세포 내 활성을 증가시키고, 신경 내분비 단백질인 GLP-1(Glucagon-like peptide-1) 방출을 유도하여 체중감소 및 혈당강하 효과가 동시에 나타나므로, 비만, I 형 당뇨병, II 형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등과 같은 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

싸이클로 헥센 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

【기술분야】

본 발명은 싸이클로 헥센 유도체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

【배경기술】

대사성 질환이란 우리 몸의 각 기관의 신진대사가 원활하지 못하기 때문에 나타나는 질병으로서, 생체 내 당질, 지질, 단백질, 비타민, 미네랄, 수분 등의 불균형에 의한 물질대사 장애로 발생하는 질환의 총칭이며, 특히 성인병의 경우 99% 이상이 면역력 약화와 영양공급 결여로 발생 되는 대사질환이다. 대부분의 성인병의 경우 잘못된 음식물 섭취에 의한 영양의 불균형 또는 운동부족 등으로 인하여 야기되어진다.

대표적인 대사성 질환의 질병으로는 비만, Ⅰ형 당뇨병, Ⅱ형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등이 있다. 상기 대사성 질환으로 인하여 지방이 몸에 축적되는 경우, 혈액 내 포도당을 간이나 근육에 보내는 호르몬인 인슐린이 제대로 생성되지 않거나 기능이 저하되는 인슐린 저항성이 발생하고, 이로 인하여 혈당증가 및 동맥경화가 유발되어 성인병이 발생하게 되는 원인이 된다.

상기 대사성 질환의 대표적인 질병인 당뇨병은 전 세계적으로 1억 명이 넘는 사람들이 앓고 있는 심각한 대사성 질환이다. 미국에서는, 12,000,000명 이상의 당뇨병 환자가 존재하며, 600,000명의 새로운 환자가 매년 진단되고 있다. 당뇨병 병인은 동일하지 않지만, 당뇨병을 앓는 모든 사람들은 공통적으로 간에 의해 글루코스가 과다 생성되며, 상기 글루코스를 신체의 주요 연료로 사용하는 세포 내로 이동시키는 능력이 없다. 당뇨병이 없는 사람들은 췌장에서 생성되는 인슐린 호르몬에 의존하여, 글루코스를 혈액으로부터 신체의 세포 내로 이동시킨다. 그러나, 당뇨병을 앓는 사람들은 인슐린을 생성하지 않거나, 또는 그들이 생성하는 인슐린을 효율적으로 사용할 수 없으며, 이에 글루코스를 그들의 세포 내로 이동시킬 수 없다. 이에, 세포 내로 이동하지 못하고 잔류하는 글루코스는 혈액 내에 축적되어 고혈당증이라 불리는 질병을 일으키고, 시간이 지남에 따라 심각한 건강 문제를 일으킬 수 있다.

또한, 당뇨병은 대사성, 혈관, 및 신경병증 요소와 상호연관되는 증후군이다. 일반적으로 고혈당증을 특징으로 하는 대사성 증후군은 인슐린 분비가 결여되었거나 현저히 감소되었으며 또는 인슐린은 있으나 인슐린이 효과를 나타내지 못하여 유발되는 탄수화물, 지방 및 단백질 대사의 변화를 포함한다. 혈관 증후군은 심혈관, 망막 및 신장 합병증을 유발하는 혈관의 이상으로 이루어진다. 말초 및 자율 신경계의 이상 또한 당뇨병 증후군의 일부이다. 나아가, 당뇨병은 신장 질환, 안구 질환 및 신경계 문제의 발생에 연관성이 있다고 보고되어 왔다. 신장 질환(신병증)은 신장의 "여과 메커니즘"이 손상되고, 단백질이 과량으로 소변 내로 새어 나가, 결국 신장이 약해지는 경우에 발생한다. 또한, 당뇨병은 안구 후면의 망막에 손상을 유발하는 원인이며, 백내장 및 녹내장의 위험성을 증가시킨다.

보다 구체적으로, 당뇨병은 I형 및 II형의 2가지 임상 증후군으로 분류할 수 있다. 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)으로도 공지된 I형 당뇨병은 인슐린을 생산하는 췌장 베타세포의 자가면역적인 파괴에 의해 비롯되며 외인성 인슐린의 정기적 투여를 필요로 한다. 비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)으로도 공지된 II형 당뇨병은 혈당 수치를 적절하게 조절하는 능력이 상실됨으로 나타난다. II형 당뇨병은 인슐린 분비에서의 결함 또는 인슐린 저항(insulin resistance), 즉 인슐린이 거의 없거나 인슐린을 효과적으로 사용할 수 없는 II형 당뇨병을 앓는 사람들에 의해 특징이 될 수 있다.

종래, 당뇨병에 대한 현재의 치료에는 인슐린, 인슐린 분비촉진제, 글루코스 저하 이펙터(effector), 퍼옥시좀 증식자-활성화된 수용체(PPAR)의 활성화제 등이 있다. 그러나, 저혈당, 체중 증가, 시간 경과에 따른 치료에 대한 반응성 감소, 위장관 문제 및 부종을 포함하여, 현재 이용 가능한 치료법과 관련된 문제들이 있다.

이에 따른 더욱 효과적인 새로운 치료법을 시장에 도입하기 위해 여러 영역을 목표로 연구가 이루어지고 있으며, 하나의 구체적인 표적이 GPR-119(G protein-coupled receptor 119)이다.

GPR-119는 췌장, 소장, 결장 및 지방 조직에서 주로 발현되는 G-단백질 결합 수용체(G protein coupled recepto(GPCR)) 중의 하나이다. 리간드 혹은 길항근(agonist)이 수용체에 결합 하게 되면 수용체는 구조가 바뀌게 되고 G-단백질과 연결 되어 세포 또는 기관내의 2차 메신저의 반응을 촉매하게 된다.

GPR-119 수용체 및 이소폼(isoform)은 사람, 쥐, 마우스, 햄스터, 침팬지, 붉은털 원숭이, 소 및 개를 포함하는 포유류 종에서 발견된다. 특히, 췌장의 β-세포에서 GPR-119의 발현은 GPR-119 수용체가

인슐린 분비에 영향을 갖는 것으로 알려져 있다. GPR-119의 활성은, 이들 세포에서 2차 메신저인 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)의 세포 내 활성을 증가시키는 cAMP 단일 경로를 자극한다. cAMP의 자극은 효소 또는 유전자 발현 등 많은 다양한 세포 반응에 관여하게 되고, β-세포 내에서 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)의 자극은 GPR-119의 활성화를 통해 발생하게 된다. 또한 β-세포 내에서 GIP(Gastric inhibitory polypeptide), GLP-1(Glucagon-like peptide-1), PYY(Peptide YY) 등은 G-단백질 결합 수용체를 통해 인슐린 분비 작용을 일으킨다. 상기 GIP 및 GLP-1과 같은 인크레틴은 식사 후 혈당치에 의존적으로 인슐린 분비를 강력하게 자극하는 장 호로몬이다.

GPR-119 활성화제는 β-세포 기능 및 β-세포 집단에서의 개선에 효과가 있다. GPR-119의 활성화는 시험관 내 및 생체 내(설치류)에서 글루코스-의존 방식으로 인슐린 분비를 자극한다. 강력한 GPR-119 활성화제의 발견은 혈장 글루코스를 저하시켜 저혈당증 위험 없이 혈당 조절을 촉진시킬 수 있다.

최근에는, GPR-119 활성화제가 저혈당증의 위험 없이 당뇨병 설치류에게서 혈당 수준을 효율적으로 저하시키는 것으로 나타났다. GPR-119 녹아웃 동물(Knockout animal)들은 GPR-119 활성화제에 의해 유도된 인슐린, 및 인크레틴의 분비 모두가 GPR-119 수용체에 의존하는 것으로 확인되었다. 또한, GPR-119 활성화제는 음식 섭취를 감소시켜 스프라그 다우리 랫트(Sprague Dawley rat)에서의 체중 저하를 유발하는 것으로 나타났다.

비특허문헌 1은, GPR-119 활성화가 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)를 자극하여 글루코스 의존적인 글루카곤-유사 펩티드-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 및 인슐린 분비를 유도하는 내용을 개시하고 있다. GLP-1은 특정 G 단백질-결합 수용체(GPCR)인 GLP-1R을 통해 그의 작용을 매개하고 글루코스 항상성을 조절하고, 글루코스-의존성 인슐린 분비를 자극하며, 췌장 베타 세포 질량을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, GLP-1은 위 배출의 속도를 감속시키고 포만감을 촉진하는 것으로 밝혀졌다.

그러나, 현재 사용되고 있는 GLP-1 펩티드 활성화제는 경구 투여시, 생체이용률이 부족하여 효능에 부정적인 영향을 미치고 있다. 따라서, 경구 생체이용률이 우수할 뿐 아니라 혈액에 GLP-1의 분비를 유도하는, GPR-119 활성화제를 개발이 요구되는 실정이다.

상기 연구결과의 일례로, 특허문헌 1-2 및 비특허문헌 2에 개시되어 있는 GPR-119 활성화제는 랫트(rat)에서, 만성투여 이후에 급성 음식 섭취의 감소를 일으키고, 체중을 감소시키는 것으로 입증되었다. 또한, 특허문헌 3에서는, 삼중치환된 헤테로아릴 유도체에 대한 관심이 높아지면서, 삼중치환된 피리미딘 유도체를 이용한 대사질환 치료

제를 개시하고 있다. 나아가, 특허문헌 4에서는, 인슐린 저항과 관련된 I형 당뇨병에 대한 치료제로서 IC-GPCR2 또는 GPR-119를 활성화하는 것을 특징으로 하는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 유도체들을 이용한 당뇨병 치료제에 대하여 개시하고 있다. 그러나, 현재까지 싸이클로 헥센 골격을 갖는 화합물 및 이의 대사성 질환 치료 용도에 대하여는 알려진 바가 없다.

이에, 본 발명자들은 GPR-119에 대한 활성화제를 연구하던 중, 본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 GPR-119(G protein-coupled receptor 119)를 활성화시켜 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)의 세포 내 활성을 증가시키고, 신경 내분비 단백질인 GLP-1(Glucagon-like peptide-1) 방출을 유도하여 체중감소 및 혈당강하 효과가 동시에 나타나므로, 비만, I형 당뇨병, Ⅱ형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등과 같은 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용함을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

【선행기술문헌】

【특허문헌】

국제공개공보 제2005/007647호
국제공개공보 제2005/007658호
국제공개공보 제2004/065380호
국제공개공보 제2008/083238호

【비특허문헌】

T. Soga et al., Biochem. Biophy. Res. Commu. 326, (2005), 744-751
Overton, H.A. et al., Cell metabolism, 3,(2006),167-175

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

본 발명의 목적은 싸이클로 헥센 유도체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 싸이클로 헥센 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 싸이클로 헥센 유도체를 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

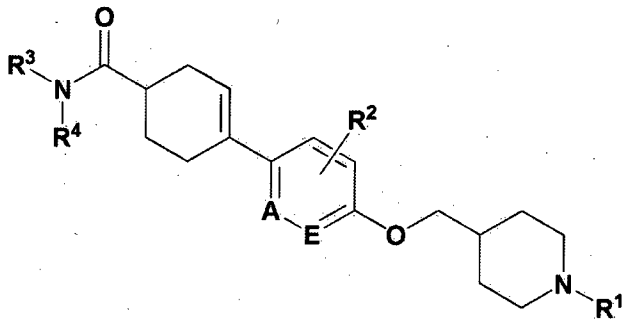
본 발명의 다른 목적은 상기 싸이클로 헥센 유도체를 유효성분으로 함유하는 GPR-119(G protein-coupled receptor 119) 활성화제를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 싸이클로 헥센 유도체를 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

【기술적 해결방법】

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[화학식 1]



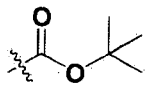
상기 화학식 1에서,

R^1은 -H, -OH, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10원자 헤테로아릴이고,

여기서, 상기 치환된 5-10원자 헤테로아릴은 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 하나 이상 치환된 5-10원자 헤테로아릴이고;

R^2는 -H, -OH, 할로겐, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

R^3는 -H, 비치환 또는 하나 이상의 -OH 또는 할로겐이 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 5-10원자 헤테로아릴 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, $-(CH_2)_nNR^5R^6$, $-(CH_2)_mC(=O)OR^7$, 또는 $-(CH_2)_pC(=O)NR^8R^9$이고,

R^5 및 R^6는 독립적으로 -H, -Boc(), 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

R^7은 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

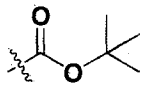
R^8 및 R^9는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬을 형성할 수 있고,

여기서, 상기 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬은 -CN, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 -C(=O)$NR^{10}R^{11}$로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬이고, 상기 R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

n, m 및 p는 독립적으로 1-10의 정수이고;

R^4는 -H, 비치환 또는 하나 이상의 -OH가 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

상기 R^3 및 R^4는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알케닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환, 치환, 또는 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬을 형성할 수 있고,

여기서, 상기 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬은 -OH, -CN, =O, 할로겐, 비치환 또는 하나 이상의 -OH가 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬, -C(=O)$NR^{12}R^{13}$, -$NR^{14}R^{15}$, =NR^{16}으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환되거나; 비치환된 C_{6-10}의 아릴이 융합된(fused) C_{5-10}의 싸이클로알케닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 하나 이상의 -Boc()가 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이 스피로

(Spiro) 형태로 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이고,

상기 R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 독립적으로 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 상기 R^{16}은 -H, -OH, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고,

여기서, 상기 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬은 비치환된 C_{6-10}의 아릴이 융합된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이고,

상기 비치환, 치환, 또는 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬에 있어서, 치환과 융합은 동시에 일어날 수 있고;

A 및 E는 독립적으로 -CH=, 또는 -N=이다.

또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

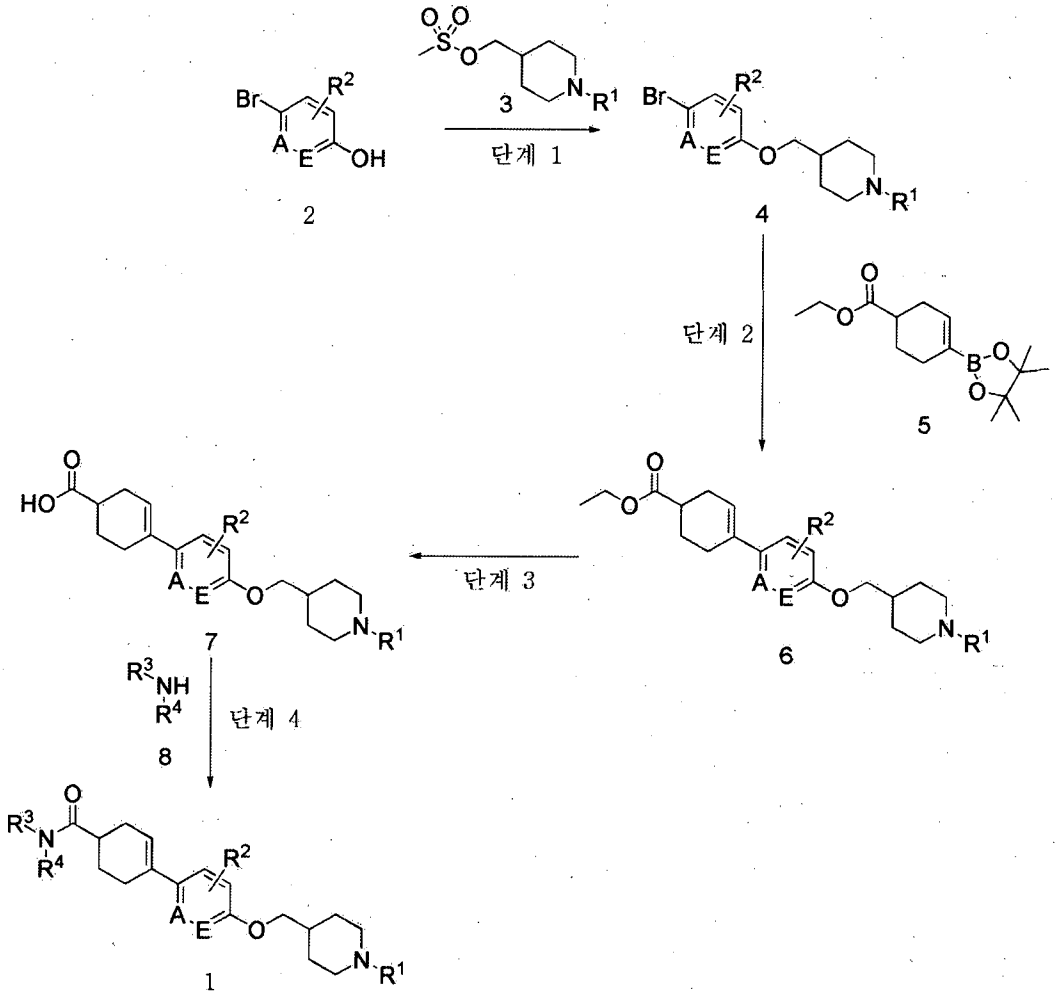
화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물을 염기와 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3); 및

상기 단계 3에서 제조한 화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 8로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 4);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[반응식 1]



상기 반응식 1에서,

R^1, R^2, R^3, R^4, A 및 E는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GPR-119(G protein-coupled receptor 119) 활성화제를 제공한다.

나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

【유리한 효과】

본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 GPR-119(G protein-coupled receptor 119)를 활성화시켜 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)의

세포 내 활성을 증가시키고, 신경 내분비 단백질인 GLP-1(Glucagon-like peptide-1) 방출을 유도하여 체중감소 및 혈당강하 효과가 동시에 나타나므로, 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등과 같은 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명에 따른 실시예 48 및 비교예 3, 4의 화합물을 DIO(Diet-induced obesity) 랫트 모델에 4주간 투여하며 체중변화를 측정한 그래프이다(도 1에서 "무처리군(vehicle)"은 고지방 식이 비만 랫트 모델(diet-induced obesity, DIO)의 무처리군을 나타내고; "Lean"은 병태 모델이 아닌 정상 SD 랫트 모델의 무처리군을 나타낸다).

도 2(A)는 본 발명에 따른 실시예 48 및 비교예 3의 화합물을 DIO(Diet-induced obesity) 랫트 모델에 4주간 투여가 종료되는 시점에, 실시예 48 및 비교예 3의 화합물을 투여한 30분 후, 글루코스를 투여하였을 때 시간변화에 따른 혈당강하 효능을 평가한 그래프이다.

도 2(B)는 본 발명에 따른 실시예 119의 화합물을 DIO(Diet-induced obesity) 랫트 모델에 4주간 투여가 종료되는 시점에, 실시예 119의 화합물을 투여한 30분 후, 글루코스를 투여하였을 때 시간변화에 따른 혈당강하 효능을 평가한 그래프이다.

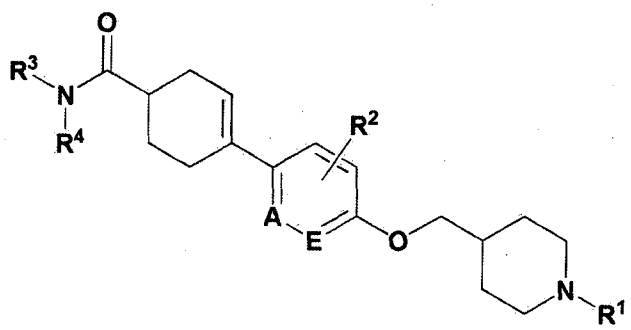
도 3은 인간의 장 세포인 NCI-H716 세포에 본 발명에 따른 비교예 1, 5 및 실시예 48를 처리하여 GLP-1(Glucagon-like peptide-1)의 분비량을 나타낸 그래프이다.

【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명은 하기 화학식 1 로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

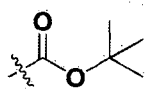
R^1은 -H, -OH, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, 또는 N, O 및 S로

이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10원자 헤테로아릴이고,

여기서, 상기 치환된 5-10원자 헤테로아릴은 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 하나 이상 치환된 5-10원자 헤테로아릴이고;

R^2는 -H, -OH, 할로겐, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

R^3는 -H, 비치환 또는 하나 이상의 -OH 또는 할로겐이 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 5-10원자 헤테로아릴 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, $-(CH_2)_nNR^5R^6$, $-(CH_2)_mC(=O)OR^7$, 또는 $-(CH_2)_pC(=O)NR^8R^9$이고,

R^5 및 R^6는 독립적으로 -H, -Boc(), 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

R^7은 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

R^8 및 R^9는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬을 형성할 수 있고,

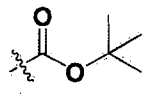
여기서, 상기 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬은 -CN, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬이고, 상기 R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

n, m 및 p는 독립적으로 1-10의 정수이고;

R^4는 -H, 비치환 또는 하나 이상의 -OH가 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

상기 R^3 및 R^4는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알케닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는

비치환, 치환, 또는 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬을 형성할 수 있고,

여기서, 상기 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬은 -OH, -CN, =O, 할로겐, 비치환 또는 하나 이상의 -OH가 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}R^{15}$, $=NR^{16}$으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환되거나; 비치환된 C_{6-10}의 아릴이 융합된(fused) C_{5-10}의 싸이클로알케닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 하나 이상의 -Boc()가 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이 스피로(Spiro) 형태로 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이고,

상기 R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 독립적으로 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 상기 R^{16}은 -H, -OH, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고,

여기서, 상기 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬은 비치환된 C_{6-10}의 아릴이 융합된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이고,

상기 비치환, 치환, 또는 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬에 있어서, 치환과 융합은 동시에 일어날 수 있고;

A 및 E는 독립적으로 -CH=, 또는 -N=이다.

바람직하게는,

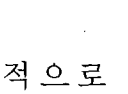
R^1은 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10원자 헤테로아릴이고,

여기서, 상기 치환된 5-10원자 헤테로아릴은 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 하나 이상 치환된 5-10원자 헤테로아릴이고;

R^2는 -H 또는 할로겐이고;

R^3는 비치환 또는 하나 이상의 -OH 또는 할로겐이 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자

를 하나 이상 포함하는 비치환된 5-10원자 헤테로아릴 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, $-(CH_2)_nNR^5R^6$, $-(CH_2)_mC(=O)OR^7$, 또는 $-(CH_2)_pC(=O)NR^8R^9$이고,

R^5 및 R^6는 독립적으로 -H 또는 -Boc()이고,

R^7은 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

R^8 및 R^9는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬을 형성할 수 있고,

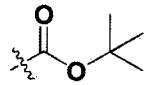
여기서, 상기 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬은 -CN 및 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬이고, 상기 R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 -H이고,

n, m 및 p는 독립적으로 1-5의 정수이고;

R^4는 -H, 또는 비치환 또는 하나 이상의 -OH가 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

상기 R^3 및 R^4는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알케닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환, 치환, 또는 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬을 형성할 수 있고,

여기서, 상기 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬은 -OH, -CN, =O, 할로겐, 비치환 또는 하나 이상의 -OH가 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}R^{15}$, $=NR^{16}$으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환되거나; 비치환된 C_{6-10}의 아릴이 융합된(fused) C_{5-10}의 싸이클로알케닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환

또는 하나 이상의 -Boc()가 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이 스피로(Spiro) 형태로 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이고,

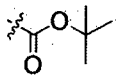
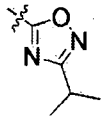
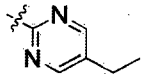
상기 R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 독립적으로 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 상기 R^{16}은 -OH, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고,

여기서, 상기 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬은 비치환된 C_{6-10}의 아릴이 융합된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이고,

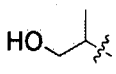
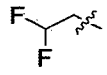
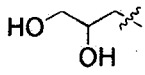
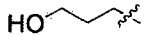
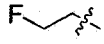
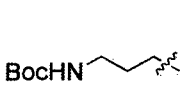
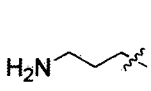
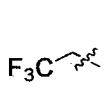
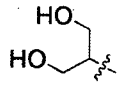
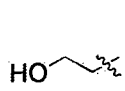
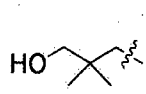
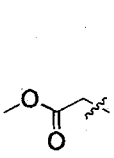
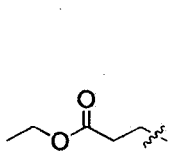
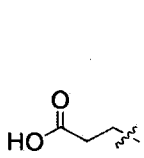
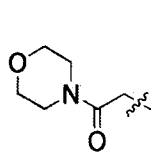
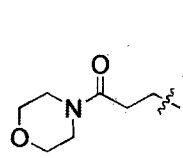
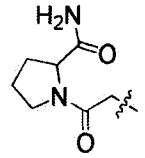
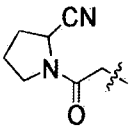
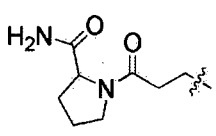
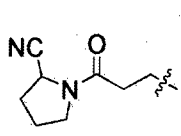
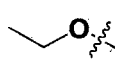
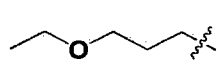
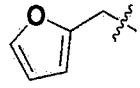
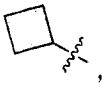
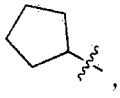
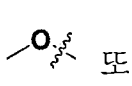
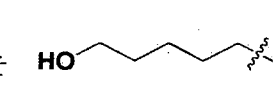
상기 비치환, 치환, 또는 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬에 있어서, 치환과 융합은 동시에 일어날 수 있고;

A 및 E는 독립적으로 -CH=, 또는 -N=이다.

더욱 바람직하게는,

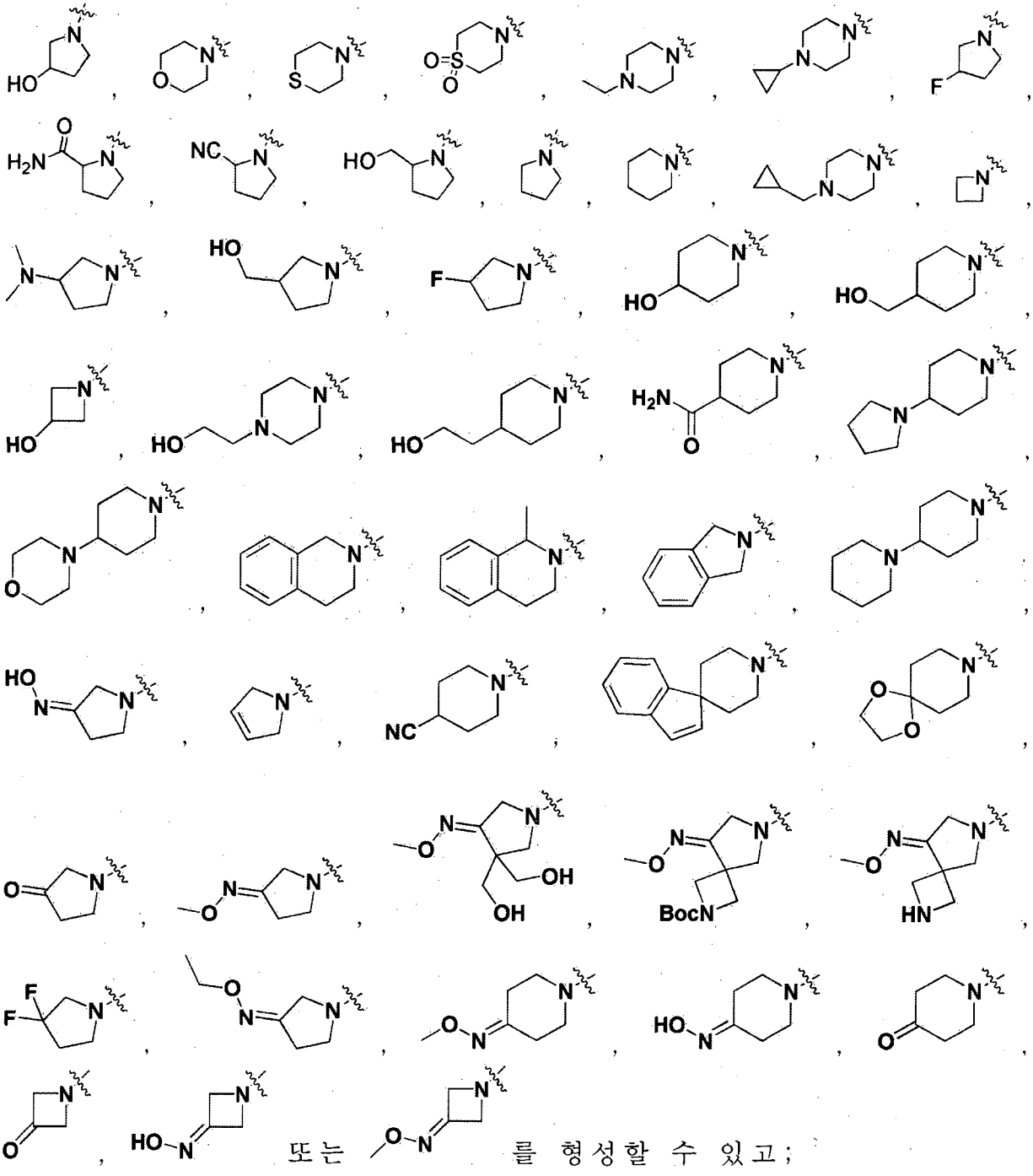
R^1은  ,  또는  이고;

R^2는 -H 또는 -F이고;

R^3는  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이고;

R^4는 -H, 메틸, 에틸 또는 이고,

여기서, 상기 R^3 및 R^4는 이들이 연결된 질소 원자와 함께



또는 를 형성할 수 있고;

A 및 E는 독립적으로 -CH=, 또는 -N=이다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.

(1) tert-부틸 4-((4-(4-((R)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(2) tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(3) tert-부틸 4-((4-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(4) tert-부틸 4-((4-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(5) tert-부틸 4-((4-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(6) tert-부틸 4-((4-(4-((3-히드록시프로필)(메틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(7) tert-부틸 4-((4-(4-(모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(8) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(9) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-히드록시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(10) tert-부틸 4-((6-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(11) tert-부틸 4-((6-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(12) N-((R)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(13) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메타논;

(14) tert-부틸 4-((6-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(15) N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(16) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메타논;

(17) N-((R)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(18) N-((S)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(19) N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(20) N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(21) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(22) N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(23) N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(24) tert-부틸 4-((5-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(25) tert-부틸 4-((5-(4-((R)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(26) tert-부틸 4-((5-(4-((S)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(27) tert-부틸 4-((5-(4-((R)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(28) N-((R)-2-히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(29) N-((S)-2-히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(30) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((R)-2-히드록시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(31) N-(2-히드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(32) tert-부틸 4-((5-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(33) tert-부틸 4-((5-(4-((S)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(34) N-(2-히드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(35) N-에틸-N-(2-히드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(36) N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(37) N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(5-((1-(3-이소프로필-

1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(38) N-((R)-2-히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(39) N-((S)-2-히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(40) N-((R)-2,3-디히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(41) N-((S)-2,3-디히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(42) tert-부틸 4-((5-(4-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(43) tert-부틸 4-((5-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(44) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(45) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(46) N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(47) N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(48) ((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(49) ((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(50) N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(51) N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(52) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피롤리딘-1-일)메타논;

(53) ((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(54) ((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(55) (4-에틸피페라진-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(56) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피페리딘-1-일)메타논;

(57) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(58) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(59) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(60) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(61) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(62) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(63) tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(64) tert-부틸 4-((4-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(65) 아제티딘-1-일(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(66) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메타논;

(67) tert-부틸 4-((4-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(68) tert-부틸 4-((5-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(69) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(70) tert-부틸 4-((5-(4-(모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-

엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(71) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(싸이오모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(72) tert-부틸 4-((5-(4-(싸이오모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(73) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(싸이오모르폴린-1,1-디옥사이드-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(74) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(싸이오모폴리노)메타논;

(75) N-(2-플루오로에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(76) tert-부틸 3-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로필카바메이트;

(77) N-(3-아미노프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(78) 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(79) (4-에틸피페라진-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(80) N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(81) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(82) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(83) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(84) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(85) tert-부틸 4-((4-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(86) tert-부틸 4-((5-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(87) tert-부틸 4-((5-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(88) tert-부틸 4-((5-(4-(2-플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(89) (4-싸이클로프로필피페라진-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(90) tert-부틸 4-((5-(4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(91) tert-부틸 4-((5-(4-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(92) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(93) N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(94) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(95) (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논;

(96) (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논;

(97) (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메타논;

(98) (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(싸이오모폴리노)메타논;

(99) N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(100) (4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메타논;

(101) ((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(102) ((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(103) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(104) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(105) (2S)-1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(106) (2S)-1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카르보니트릴;

(107) tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2-카바모일피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(108) (2S)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(109) (메틸 2-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)아세테이트;

(110) 에틸 3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노에이트;

(111) 3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노익 엑시드;

(112) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-모폴리노-2-옥소에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(113) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-모폴리노-3-옥소프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(114) tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2-시아노피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(115) (2S)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카르보니트릴;

(116) (2R)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(117) (2R)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피

롤리딘-2-카르보니트릴;

(118) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(119) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(120) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-히드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(121) (2R)-1-(2-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)아세틸)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(122) N-(2-((R)-2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(123) (4-싸이클로프로필피페라진-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(124) (4-(싸이클로프로필메틸)피페라진-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(125) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((S)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(126) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((R)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(127) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(128) N-((S)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(129) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((R)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(130) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(131) tert-부틸 4-((4-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(132) tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(133) (2S)-1-(2-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-

옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)아세틸)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(134) (2S)-1-(3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노일)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(135) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메타논;

(136) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((S)-2-히드록시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(137) tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(138) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-(2-플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(139) N-(2-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(140) N-(3-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(141) tert-부틸 4-((4-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(142) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(143) ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(144) ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(145) ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드;

(146) ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드;

(147) ((R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(148) ((S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(149) ((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이

소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(150) ((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(151) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(152) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(153) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(154) ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(155) ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(156) ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드;

(157) ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드;

(158) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(159) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(160) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논;

(161) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(162) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피롤리딘-1-일)메타논;

(163) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피페리딘-1-일)메타논;

(164) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)

페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메타논;

(165) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메타논;

(166) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(167) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피페리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(168) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(169) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(170) 아제티딘-1-일(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(171) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논;

(172) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)메타논;

(173) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)메타논;

(174) N-에톡시-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(175) N-에틸-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-하이드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(176) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-하이드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(177) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(178) 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드;

(179) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-메톡시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(180) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(퓨란-2-일메틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(181) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(182) (4-하이드록시피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(183) (4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(184) N-싸이클로프로필-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(185) N-(3-하이드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(186) (4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(187) (4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(188) 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(메톡시메틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(189) N-싸이클로프로필-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(190) tert-부틸 4-((4-(4-(2-하이드록시에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(191) tert-부틸 4-((4-(4-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(192) tert-부틸 4-((4-(4-(메톡시메틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(193) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(194) tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로부틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(195) tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로펜틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(196) tert-부틸 4-((4-(4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(197) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(198) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(199) tert-부틸 4-((4-(4-(에틸(2-하이드록시에틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(200) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(201) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(202) tert-부틸 4-((4-(4-(피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(203) tert-부틸 4-((4-(4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(204) tert-부틸 4-((4-(4-(피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(205) tert-부틸 4-((4-(4-(3-에톡시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(206) tert-부틸 4-((4-(4-(비스(2-하이드록시에틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(207) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드;

(208) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)메타논;

(209) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메타논;

(210) N-싸이클로펜틸-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(211) N-싸이클로부틸-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(212) (3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(213) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메타논;

(214) 이소인돌린-2-일(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(215) 1,4'-바이피페리딘-1'-일(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(216) tert-부틸 4-((4-(4-(1,4'-바이피페리딘-1'-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(217) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-(하이드록시이미노)피롤리딘-1-일)메타논;

(218) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)메타논;

(219) 1,4'-바이피페리딘-1'-일(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(220) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메타논;

(221) tert-부틸 4-((4-(4-(퓨란-2-일메틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(222) tert-부틸 4-((4-(4-(메톡시카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(223) tert-부틸 4-((4-(4-(메톡시(메틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(224) tert-부틸 4-((4-(4-(2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(225) tert-부틸 4-((4-(4-(4-하이드록시피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(226) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(227) 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카보나이트릴;

(228) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(스피로[인덴-1,4'-피페리딘]-1'-일)메타논;

(229) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메타논;

(230) N-싸이클로펜틸-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(231) N-싸이클로부틸-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(232) (3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(233) tert-부틸 4-((4-(4-(5-하이드록시펜틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(234) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(5-하이드록시펜틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(235) (2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(236) tert-부틸 4-((4-(4-((2-하이드록시에틸)(메틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(237) tert-부틸 4-((4-(4-(1,3-디하이드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(238) tert-부틸 4-((4-(4-(3-하이드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(239) tert-부틸 4-((4-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(240) tert-부틸 4-((4-(4-(이소인돌린-2-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(241) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(이소인돌린-2-일)메타논;

(242) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-하이드록시프로필)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(243) N-(3-하이드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(244) N-(퓨란-2-일메틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(245) N-(3-에톡시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(246) 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(247) 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(248) N,N-비스(2-하이드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(249) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드;

(250) 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-3-온;

(251) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드;

(252) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드;

(253) (Z)-(3,3-비스(하이드록시메틸)-4-(메톡시이미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(254) (Z)-tert-부틸 6-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)-8-(메톡시이미노)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복시레이트;

(255) (Z)-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(8-(메톡시이미노)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)메타논 하이드로클로라이드;

(256) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(싸이클로프로필메틸)피페라진-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(257) tert-부틸 4-((4-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트

(258) (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(259) (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(260) N-(5-하이드록시펜틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(261) tert-부틸 4-((4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(262) tert-부틸 4-((4-(4-(4-시아노싸이클로헥산카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(263) tert-부틸 4-((4-(4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(264) tert-부틸 4-((4-(4-(스피로[인덴-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(265) tert-부틸 4-((4-(4-(3-옥소피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(266) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카보나이트릴;

(267) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메타논;

(268) (2,3-디하이드로스피로[인덴-1,4'-피페리딘]-1'-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(269) (3-(에톡시이미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(270) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(메톡시이미노)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(271) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(272) tert-부틸 4-((4-(4-(4-옥소피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(273) tert-부틸 4-((4-(4-(3-(메톡시이미노)피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(274) 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-온;

(275) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-온;

(276) (4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(277) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-일)메타논;

(278) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(메톡시이미노)피페리딘-1-일)메타논;

(279) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(메톡시이미노)피페리딘-1-일)메타논;

(280) tert-부틸 4-((4-(4-(3-옥소아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(281) tert-부틸 4-((4-(4-(3-(하이드록시이미노)아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(282) tert-부틸 4-((4-(4-(3-(메톡시이미노)아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(283) 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)아제티딘-3-온;

(284) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)아제티딘-3-온;

(285) (3-(하이드록시이미노)아제티딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(286) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-(메톡시이미노)아제티딘-1-일)메타논;

(287) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-(메톡시이미노)아제티딘-1-일)메타논;

(288) tert-부틸 4-((4-(4-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트; 및

(289) (3-하이드록시아제티딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 히드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산과 같은 유기산으로부터 얻었다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 제조할 수 있다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용하는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물, 광학 이성질체 등을 모두 포함한다.

나아가, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,
화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을

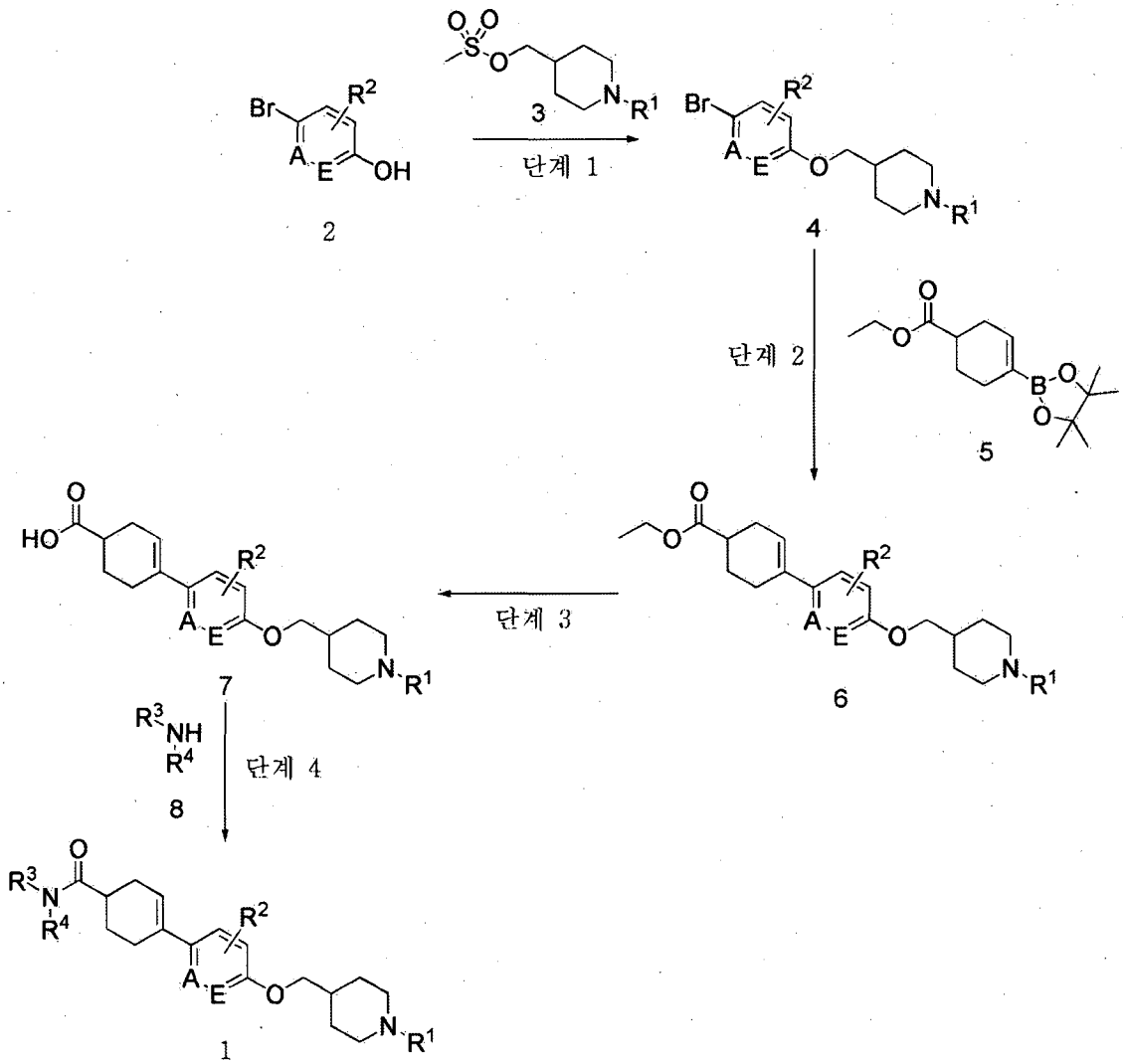
반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물을 염기와 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3); 및

상기 단계 3에서 제조한 화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 8로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 4);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[반응식 1]



상기 반응식 1에서,

R^1, R^2, R^3, R^4, A 및 E는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

이하, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물의 커플링 반응을 수행하여 화학식 4로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

이때, 상기 반응 용매로는 다이메틸포름아마이드(DMF), 테트라하이드로퓨란(THF), 다이클로로메탄(DCM), 톨루엔, 아세토나이트릴 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 다이메틸포름아마이드(DMF)를 사용할 수 있다.

또한, 상기 염기로는 세슘카보네이트(Cs_2CO_3), 포타슘하이드록사이드(KOH), 소듐하이드록사이드(NaOH), 리튬하이드록사이드(LiOH) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 세슘 카보네이트(Cs_2CO_3)를 사용할 수 있다.

나아가, 반응온도는 0℃에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 2은 상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과 화학식 5로 표시되는 화합물을 염기 하에서 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다. 보다 구체적으로는, 상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과 화학식 5로 표시되는 보로네이트 화합물의 스즈키 커플링 반응(Suzuki coupling reaction)을 수행하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 반응 용매로는 디옥산(Dioxane), 에탄올, 트라하이드로퓨란(THF), 다이에틸에테르, 다이페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 다이메틸포름아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMA), 다이메틸설폭사이드(DMSO), 다이클로로메탄(DCM), 클로로벤젠, 톨루엔, 벤젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기용매를 물과 함께 혼합하여 사용할 수 있다.

또한, 상기 염기로는 세슘카보네이트(Cs_2CO_3), 포타슘하이드록사이드(KOH), 소듐하이드록사이드(NaOH), 리튬하이드록사이드(LiOH) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 세슘 카보네이트(Cs_2CO_3)를 사용할 수 있다.

나아가, 반응온도는 0℃에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물을 염기와 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 반응 용매로는 디옥산(Dioxane), 에탄올, 트라하이드로퓨란(THF), 다이에틸에테르, 다이페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 다이메틸포름아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMA), 다이메틸설폭사이드(DMSO), 다이클로로메탄(DCM), 클로로벤젠, 톨루엔, 벤젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기용매를 물과 함께 혼합하여 사용할 수 있다.

또한, 상기 염기로는 세슘카보네이트(Cs_2CO_3), 포타슘하이드록사이드(KOH), 소듐하이드록사이드(NaOH), 리튬하이드록사이드(LiOH) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 리튬하이드록사이드(LiOH)를 사용할 수 있다.

나아가, 반응온도는 0℃에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 4는 상기 단계 3에서 제조한 화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 8로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

이때, 상기 반응 용매로는 디옥산(Dioxane), 에탄올, 트라하이드로퓨란(THF), 다이에틸에테르, 다이페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 다이메틸포름아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMA), 다이메틸설폭사이드(DMSO), 다이클로로메탄(DCM), 클로로벤젠, 톨루엔, 벤젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기용매를 물과 함께 혼합하여 사용할 수 있다.

또한, 반응온도는 0℃에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명에 따른 약학적 조성물은 GPR-119(G protein-coupled receptor 119)를 활성화시켜 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)의 세포 내 활성을 증가시키고, 신경 내분비 단백질인 GLP-1(Glucagon-like peptide-1) 방출을 유도한다.

이때, 상기 GPR-119는 췌장의 인슐린 분비 세포에서 주로 발현되는 G-단백질에 커플링된 수용체(GPCR)로, GPR-119 발현 프로파일은 비만 및 당뇨병을 포함한 다양한 대사성 질환의 치료에 대하여 잠재적 유용성을 가진다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학

이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GPR-119(G protein-coupled receptor 119) 활성화제를 제공한다.

이와 관련하여 본 발명에 따른 화합물의 GPR-119 수용체의 자극으로 인한 cAMP 활성화 정도를 평가하기 위하여 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 거의 대부분의 실시예 화합물이 200 nM 이하의 낮은 농도에서 cAMP를 50% 활성화(EC_{50})시키는 것으로 확인되어 그 활성효과가 우수한 것을 알 수 있었다(실험예 1의 표 2 참조).

또한, 본 발명에 따른 화합물의 경구당 부하 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 모든 실시예 화합물은 종래에 알려진 GPR-119 활성화제(비교예 1 및 비교예 2)와 비교하여 혈당강하 효과가 우수한 것으로 나타나 생체 내에서 GPR-119을 활성시키는 유효 효과가 상당히 뛰어난 것을 알 수 있었다(실험예 2의 표 3 참조).

나아가, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 체중감소 및 혈당강하 효과를 동시에 평가하기 위한 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 화합물의 경우 4주간의 경구투여 기간 동안 꾸준한 체중감소 효과를 나타내는 것으로 확인되었고(실험예 3의 도 1 참조), 4주간의 투여가 종료된 후 본 발명에 따른 화합물을 투여한 30분 후, 글루코스 2g/kg을 경구투여하고 혈당강하 효능을 평가한 결과 본 발명에 따른 화합물은 현저히 우수한 혈당강하 효과를 나타내어(실험예 3의 도 2 참조), 본 발명에 따른 화합물은 투여기간 동안 체중감소 및 혈당강하 효과를 동시에 나타내는 것을 알 수 있었다.

또한, 본 발명에 따른 화합물의 GLP-1의 분비유도 능력을 평가하기 위한 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 화합물은 GLP-1 분비를 유도하는 효과가 우수한 것으로 나타났다(실험예 4의 도 3 참조).

나아가, 본 발명에 따른 화합물의 백내장을 지닌 랫트(Ihara's Cataract Rat, ICR)에 대한 급성 독성 실험을 수행한 결과, ICR 랫트 암컷의 LD_{50}값은 2g/kg 이상으로 확인되어 독성이 매우 낮은 것을 알 수 있었다(실험예 5 참조).

따라서, 본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 GPR-119(G protein-coupled receptor 119)의 활성화제로 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)를 촉진시키는 효과가 현저히 우수할 뿐만 아니라, 체중감소 및 혈당강하 효과가 동시에 나타나므로, 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등과 같

은 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성화제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.

경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용 액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01-35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7-2500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

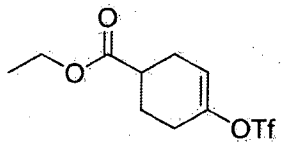
나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

【발명의 실시를 위한 형태】

이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.

단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

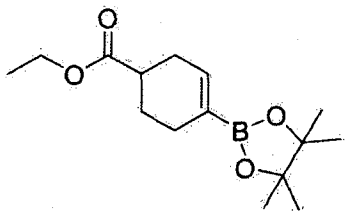
<제조예 1> 에틸 4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트의 제조



질소 하에서, 1000㎕ 플라스크에 LiHMDS(Lithium Hexa메틸 DiSilazide) (1.0M in THF) 136㎕를 THF 100㎕에 교반하여 용해시킨다. 온도를 5℃로 냉각한 후 에틸-4-싸이클로헥사논 카복시레이트 17.8g 을 천천히 적가한 후 5분 동안 교반하였다. N,N-비스(트리플루오로메탄설포닐)아닐린 41g 을 천천히 적가한 후 2시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 증류수 300㎕를 천천히 가하고 에틸 아세테이트 500㎕로 추출한 다음 브라인 100㎕로 세척한 후, 무수황산마그네슘으로 건조하고 농축 후 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 3.69(3H, s), 3.40(4H, m), 3.20(1H, m), 2.57(2H, d), 2.48(3H, m), 2.27(2H, d), 1.47(9H, s), 1.06(3H, d).

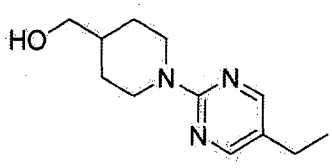
<제조예 2> 에틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로렌-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트의 제조



질소 하에서, 1000㎕ 플라스크에 에틸 4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트 48.9g 을 1,4-디옥산 300㎕에 교반하여 용해시켰다. 비스(피나콜레이트)디보론 41g, 테트라키스(트리페닐포스파인)팔라듐 9g, 포타슘 아세테이트 32g 을 순차적으로 적가한 후 5분 동안 교반하였다. 온도를 서서히 90℃까지 가열 후 4시간 동안 교반 하였다. 반응 종결 후, 상온으로 냉각 후 헥산 300㎕를 가한 후 셀라이트 여과한다. 증류수 300㎕를 천천히 가하고 에틸 아세테이트 500㎕로 추출한 다음 브라인 100㎕로 세척한 후, 무수황산마그네슘으로 건조하고 농축 후 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 6.56(1H, s), 4.16(3H, q), 2.52(1H, m), 2.40-2.0(6H, m), 1.63(2H, m), 1.29(15H, m).

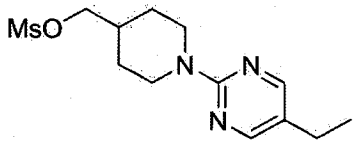
<제조예 3> (1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메탄올의 제조



질소 하에서, 250㎕ 플라스크에 피페리딘-4-메탄올 6.3g 을 DMF 100㎕ 에 용해 시킨 후 교반하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 13㎕를 적가한 후 2-클로로-5-에틸피리미딘 5.2g 을 적가 하였다. 온도를 서서히 60℃까지 가열 후 4시간 동안 교반 하였다. 반응 종료 후 상온으로 천천히 냉각 후, 증류수 100㎕를 천천히 가하고 에틸 아세테이트 300㎕로 추출한 다음 브라인 50㎕로 세척한 후, 무수황산마그네슘으로 건조하고 농축하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.21(2H, s), 4.80(2H, d), 3.54(2H, d), 2.94(2H, m), 2.48(2H, m), 1.86(2H, d), 1.81(1H, m), 1.43(1H, s), 1.26(2H, m), 1.20(3H, m).

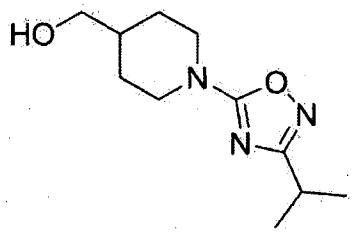
<제조예 4> (1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트의 제조



질소 하에서, 250㎕ 플라스크에 (1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메탄올 11.4g 을 디클로로메탄 100㎕에 용해시킨 후 교반하였다. 트리에틸아민 10㎕를 적가한 후, 5℃에서 메탄설포닐 클로라이드 4.2㎕를 천천히 적가 하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응이 종결되면 증류수 50㎕를 천천히 가하고 디클로로메탄 20㎕로 추출한 다음 브라인 100㎕로 세척한 후, 무수황산마그네슘으로 건조하고 농축 후, 디에틸 에테르에서 표제 화합물을 고체 형태로 얻었다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18(2H, s), 4.77(2H, d), 4.10(2H, d), 3.04(3H, s), 2.84(2H, m), 2.46(2H, m), 2.07(1H, m), 1.86(2H, d), 1.27(2H, m), 1.19(3H, m).

<제조예 5> (1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메탄올의 제조

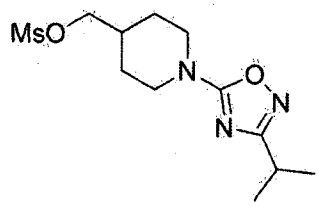


질소 하에서, 1000㎕ 플라스크에 피페리딘-4-메탄올 300g 을 AN(Acetonitrile)/water(400/400 ㎕)에 넣고 교반하여 용해시키고 소듐 바이카보네이트 330g 과 시아노겐 브로마이드 302g 을 넣고 12시간 이상 가열 환류하였다. 반응이 완료되면 증류수 100㎕ 을 서서히 넣어주고 MC 100㎕로 3회 추출하여 무수황산마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 잔사(residue)를 에틸 아세테이트 2000㎕ 에 넣고 교반하여 용

해시키고 N-히드록시-2-메틸프로판이미드아마이드 175g 을 넣어주고 1M-Zinc 클로라이드 용액 1700㎕를 서서히 적가한 후 12시간 이상 교반하였다. 반응이 완료되면 생성된 고체를 여과하고 디에틸 에테르 2000㎕로 세척하였다. 생성된 고체를 에탄올 1000㎕ 에 넣고 교반하여 용해시키고 4N-HCl 수용액 1000㎕ 를 적가한 후 4시간 이상 가열 환류하였다. 반응이 완료되면 에탄올을 감압증류하여 제거하고 소듐 바이카보네이트를 이용하여 pH를 염기로 만들고 에틸 아세테이트 1000㎕로 3회 추출하였다. 추출한 용액을 무수황산마그네슘으로 건조하고 농축하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 4.24(2H, d), 3.86(2H, d), 3.15(2H, m), 2.91(1H, m), 1.91(2H, m), 1.48(2H, m), 1.43(1H, m), 1.32(6H, d).

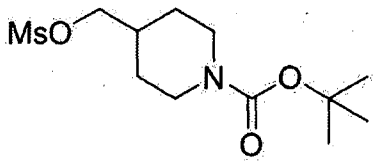
<제조예 6> (1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트의 제조



(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메탄올을 사용하는 대신, (1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 4>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 4.24(2H, d), 3.86(2H, d), 3.15(2H, m), 3.04(3H, s), 2.91(1H, m), 1.91(2H, m), 1.48(2H, m), 1.32(6H, d).

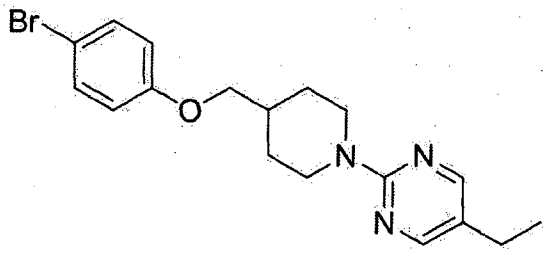
<제조예 7> tert-부틸 4-((메틸설포닐옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메탄올을 사용하는 대신, (tert-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 4>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 4.20-4.10(2H, m), 4.04(2H, d), 2.99(3H, s), 2.70(2H, m), 1.90(1H, m), 1.70(2H, m), 1.43(9H, s), 1.10(2H, m).

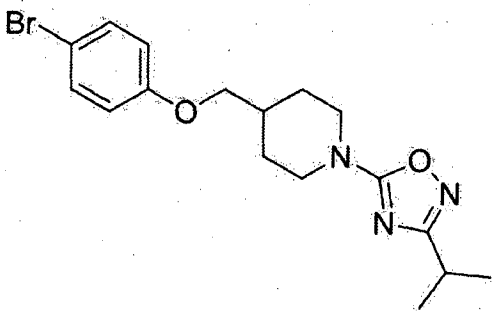
<제조예 8> 2-(4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-일)-5-에틸피리미딘의 제조



질소 하에서, 1000㎕ 플라스크에 (1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트 50g 을 DMF 300㎕ 에 용해시킨 후 교반하였다. 세슘 카보네이트 110g 을 적가한 후, 4-브로모페놀 30g 을 적가하였다. 60℃ 에서 5시간 동안 교반한 후, 반응이 종결되면 상온으로 천천히 냉각하였다. 0℃에서 증류수 500㎕ 를 천천히 가하여 생성되는 고체를 여과 후 건조하여 표제 화합물을 고체 형태로 얻었다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.21(2H, s), 7.32(2H, d), 6.85(2H, d), 4.80(2H, d), 3.54(2H, d), 2.94(2H, m), 2.48(2H, m), 1.86(2H, d), 1.81(1H, m), 1.26(2H, m), 1.20(3H, m).

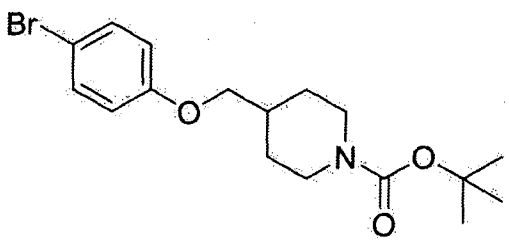
<제조예 9> 5-(4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸의 제조



(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트를 사용하는 대신에, (1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32(2H, d), 6.85(2H, d), 4.24(2H, d), 3.86(2H, d), 3.15(2H, m), 2.91(1H, m), 1.91(2H, m), 1.48(2H, m), 1.32(6H, d).

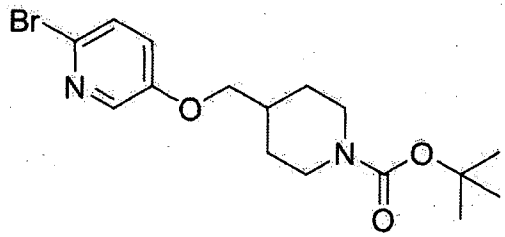
<제조예 10> tert-부틸 4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트를 사용하는 대신에, tert-부틸 4-((메틸설포닐옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32(2H, d), 6.85(2H, d), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s), 1.32(2H, m).

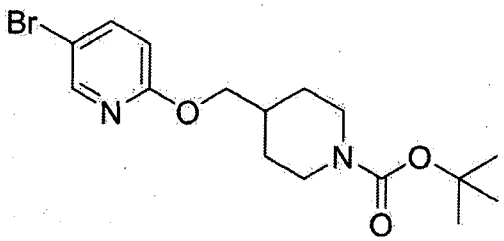
<제조예 11> tert-부틸 4-((6-브로모피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



4-브로모페놀을 사용하는 대신에 2-브로모-5-히드록시피리딘을 사용하고, (1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트를 사용하는 대신에 tert-부틸 4-((메틸설포닐옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.21(1H, s), 7.38(1H, d), 7.15(1H, d), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s), 1.32(2H, m).

<제조예 12> tert-부틸 4-((5-브로모피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조

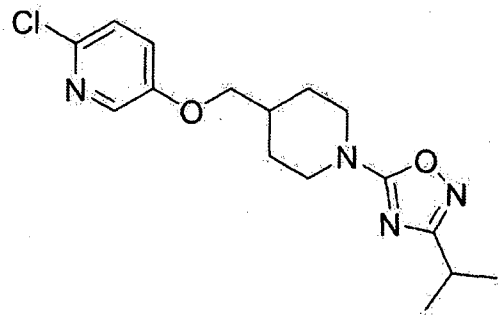


질소 하에서, 250㎕ 플라스크에 (tert-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카복시레이트 6.6g 을 DMF 100㎕ 에 녹여 교반하였다. 소듐 하이드라이드 1.85g 을 0℃에서 적가한 후 30분간 교반하였다. 이후, 2,5-디브로모피리딘 8g 을 적가한 후 온도를 천천히 상온으로 올렸다. 4시간 후 0℃에서 증류수 50㎕를 천천히 적가한 후 생성된 고체를 여과하여 건조하였다. 얻어진 고체를 헥산에서 재결정하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14(1H, s), 7.63(1H, d), 6.71(1H, d), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m),

1.48(9H, s), 1.32(2H, m).

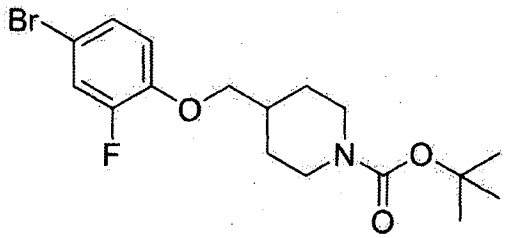
<제조예 13> 5-(4-((6-클로로피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸의 제조



4-브로모페놀을 사용하는 대신에 2-클로로-5-히드록시피리딘을 사용하고, (1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트를 사용하는 대신에 (1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.21(1H, s), 7.38(1H, d), 7.15(1H, d), 4.24(2H, d), 3.86(2H, d), 3.15(2H, m), 2.91(1H, m), 1.91(2H, m), 1.48(2H, m), 1.32(6H. d).

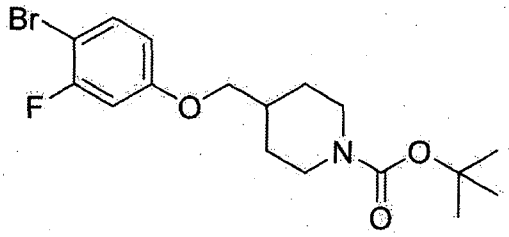
<제조예 14> tert-부틸 4-((4-브로모-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



4-브로모페놀을 사용하는 대신에 2-플루오로-4-브로모페놀을 사용하고, (1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트를 사용하는 대신에 tert-부틸 4-((메틸설포닐옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13(1H, d), 7.08(1H, d), 6.89(1H, m), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s), 1.32(2H, m).

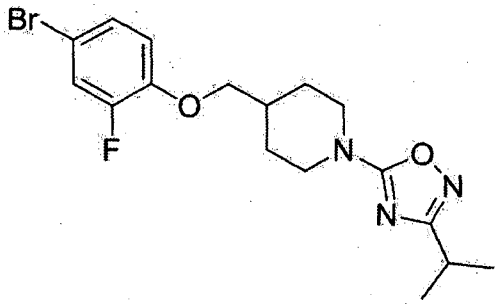
<제조예 15> tert-부틸 4-((4-브로모-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



4-브로모페놀을 사용하는 대신에 3-플루오로-4-브로모페놀을 사용하고, (1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트를 사용하는 대신에 tert-부틸 4-((메틸설포닐옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13(1H, m), 6.65(1H, d), 6.59(1H, d), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s), 1.32(2H, m).

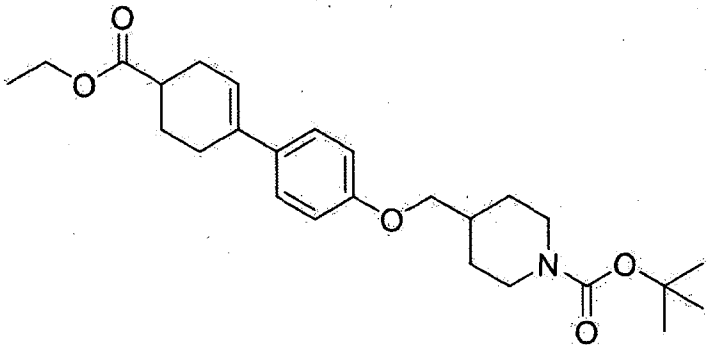
<제조예 16> 5-(4-((4-브로모-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸의 제조



4-브로모페놀을 사용하는 대신에 2-플루오로-4-브로모페놀을 사용하고, (1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트를 사용하는 대신에 (1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13(1H, d), 7.08(1H, d), 6.89(1H, m), 4.24(2H, d), 3.86(2H, d), 3.15(2H, m), 2.91(1H, m), 1.91(2H, m), 1.48(2H, m), 1.32(6H, d).

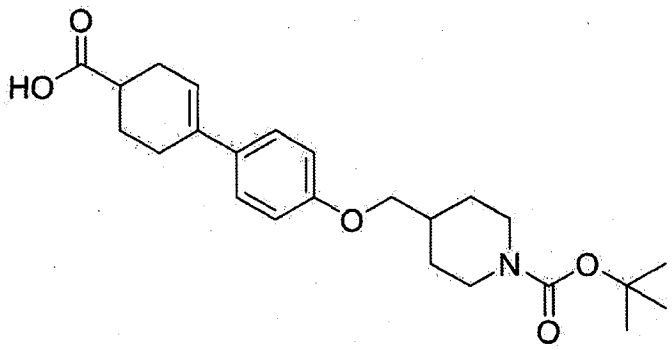
<제조예 17> tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-에닐)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



질소 하에서, 500㎕ 플라스크에 tert-부틸 4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트 5g 을 디옥산/물/에탄올(100㎕/20㎕/10㎕)에 녹여 교반하였다. 1,1-비스 (디페닐포스피노)페로센-팔라듐(Ⅱ) 디클로라이드 550mg, 세슘 카보네이트 11g, 에틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸1,3,2-디옥사보로렌-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트 4.2g 을 순차적으로 적가하였다. 온도를 서서히 80℃ 까지 가열한 후 5시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후 상온으로 서서히 냉각한 뒤, 증류수 100㎕를 천천히 가하고 셀라이트 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트 300㎕로 추출한 다음 브라인 100㎕로 세척한 후, 무수황산마그네슘으로 건조하고 농축 후 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32(2H, d), 6.85(2H, d), 6.02(1H, s), 4.19(2H, m), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 1.98(1H, m), 1.86(2H, m), 1.61(9H, s), 1.31(2H, m), 1.29(3H, m).

<제조예 18> 4-(4-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드의 제조

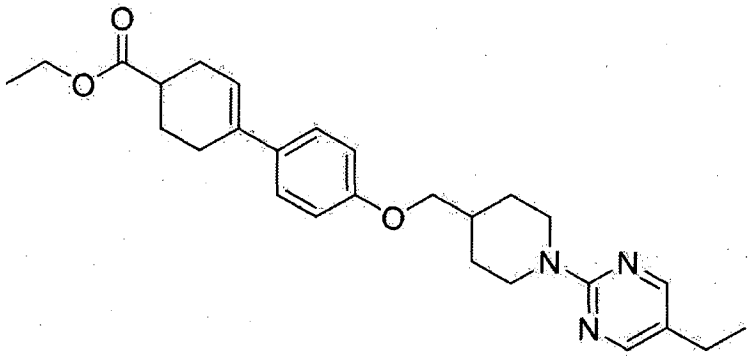


질소 하에서, 250㎕ 플라스크에 tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트 3.2g 을 THF/물/에탄올(100㎕/50㎕/10㎕)에 녹여 교반하였다. 리튬 히드록사이드 모노하이드레이트 2.4g을 적가한 후 상온에서 18시간 반응시켰다. 반응 종결 후 농축된 HCl을 이용하여 pH를 1~2로 조절하였다. 생성된 고체를 여과 후 건조하여 원하는 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32(2H, d), 6.85(2H, d), 6.02(1H, s),

4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 1.98(1H, m), 1.86(2H, m), 1.61(9H, s), 1.31(2H, m).

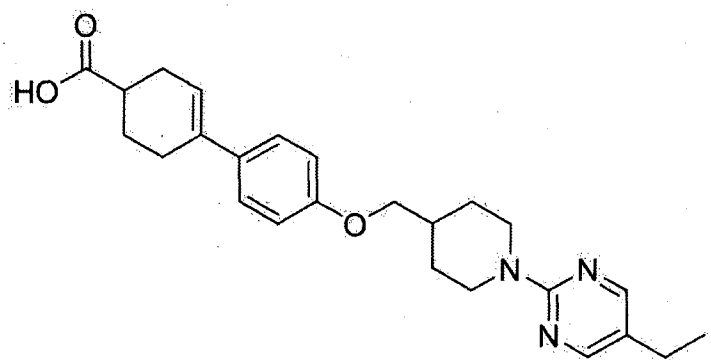
<제조예 19> 에틸 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트의 제조



tert-부틸 4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, 2-(4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-일)-5-에틸피리미딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.21(2H, s), 7.32(2H, d), 6.85(2H, d), 6.02(1H, s), 4.80(2H, d), 4.19(2H, m), 3.54(2H, d), 2.94(2H, m), 2.61(1H, m),2.48(2H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 1.86(2H, d), 1.81(1H, m), 1.29(3H, m), 1.26(2H, m), 1.20(3H, m).

<제조예 20> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드의 제조

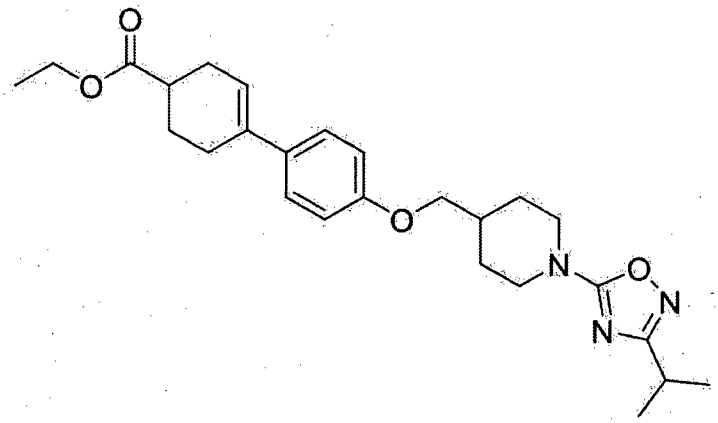


tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, 에틸 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 18>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.21(2H, s), 7.32(2H, d), 6.85(2H, d), 6.02(1H, s), 4.80(2H, d), 3.54(2H, d), 2.94(2H, m), 2.61(1H, m),2.48(2H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 1.86(2H, d), 1.81(1H,

m), 1.26(2H, m), 1.20(3H, m).

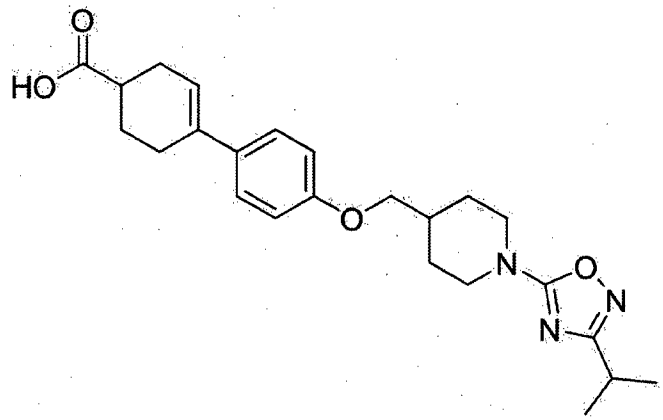
<제조예 21> 에틸4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트의 제조



tert-부틸 4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, 5-(4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32(2H, d), 6.85(2H, d), 6.02(1H, s), 4.24(2H, d), 4.19(2H, m), 3.86(2H, d), 3.15(2H, m), 2.91(1H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 1.91(2H, m), 1.48(2H, m), 1.32(6H, d), 1.29(3H, m).

<제조예 22> 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드의 제조

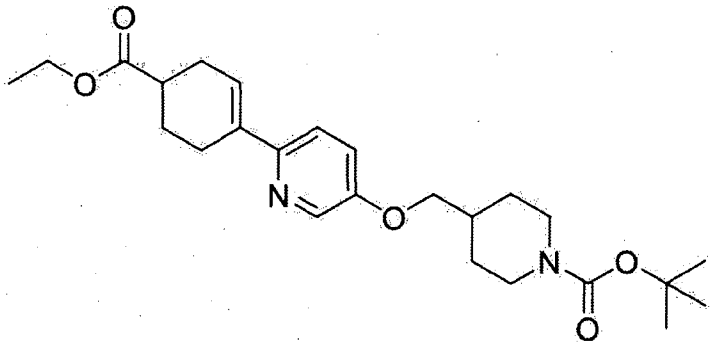


tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, 에틸-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 18>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32(2H, d), 6.85(2H, d), 6.02(1H, s), 4.24(2H, d), 3.86(2H, d), 3.15(2H, m), 2.91(1H, m), 2.61(1H, m),

2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 1.91(2H, m), 1.48(2H, m), 1.32(6H, d).

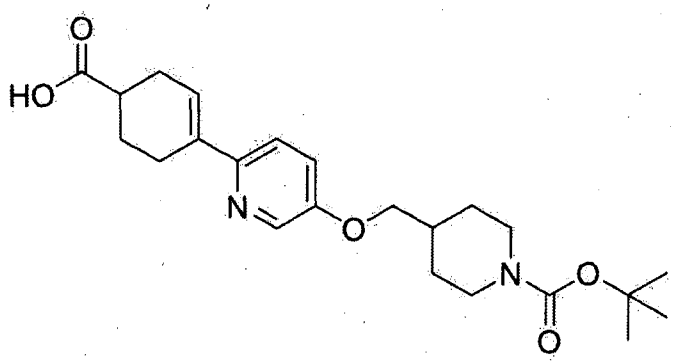
<제조예 23> tert-부틸 4-((6-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-에닐)피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



tert-부틸 4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, tert-부틸 4-((5-브로모피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.21(1H, s), 7.38(1H, d), 7.15(1H, d), 6.02(1H, s), 4.19(2H, m), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s), 1.32(2H, m), 1.29(3H, m).

<제조예 24> 4-(5-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드의 제조

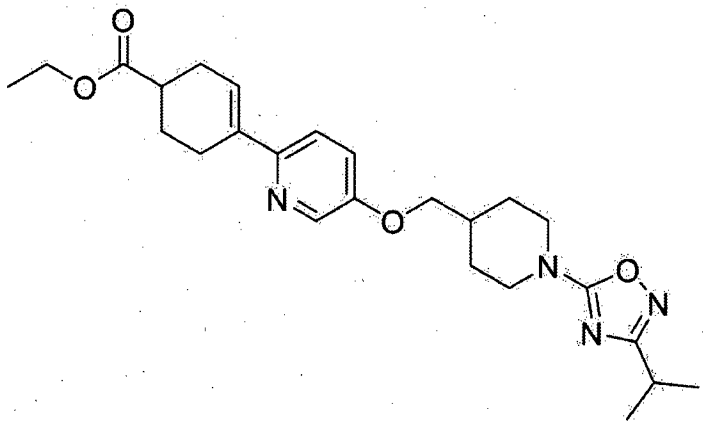


tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신, tert-부틸 4-((6-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 18>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.21(1H, s), 7.38(1H, d), 7.15(1H, d), 6.02(1H, s), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.61(1H, m),

2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s), 1.32(2H, m).

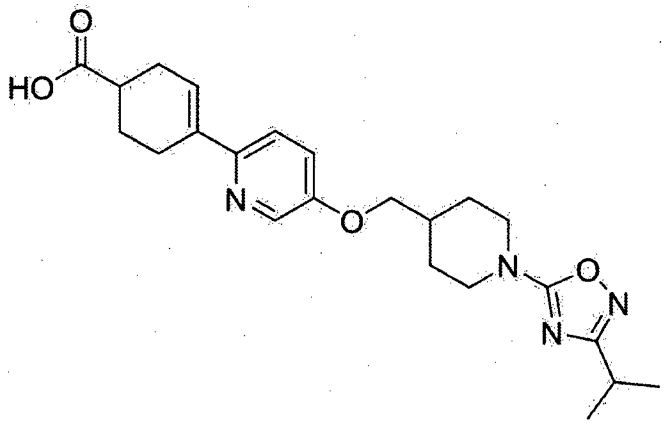
<제조예 25> 에틸 4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트의 제조



tert-부틸 4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, 5-(4-((6-클로로피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.21(1H, s), 7.38(1H, d), 7.15(1H, d), 6.02(1H, s), 4.24(2H, d), 4.19(2H, m), 3.86(2H, d), 3.15(2H, m), 2.91(1H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 1.91(2H, m), 1.48(2H, m), 1.32(6H. d), 1.29(3H, m).

<제조예 26> 4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드의 제조

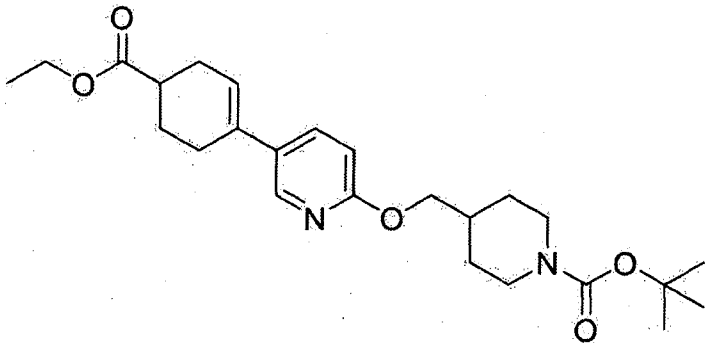


tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, 에틸 4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기

<제조예 18>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.21(1H, s), 7.38(1H, d), 7.15(1H, d), 6.02(1H, s), 4.24(2H, d), 3.86(2H, d), 3.15(2H, m), 2.91(1H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 1.91(2H, m), 1.48(2H, m), 1.32(6H. d).

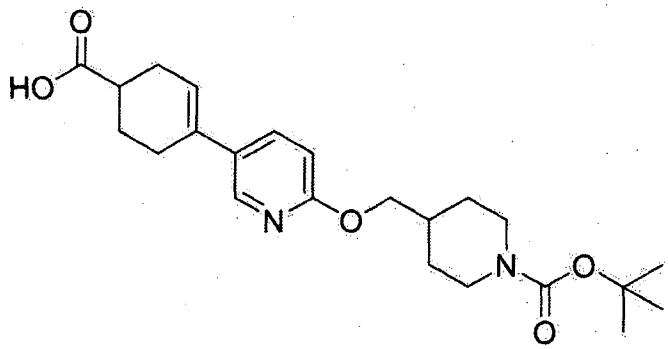
<제조예 27> tert-부틸 4-((5-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-에닐)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



tert-부틸 4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, tert-부틸 4-((5-브로모피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14(1H, s), 7.63(1H, d), 6.71(1H, d), 6.02(1H, s), 4.19(2H, m), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s), 1.32(2H, m), 1.29(3H, m).

<제조예 28> 4-(6-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-3-일)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드의 제조

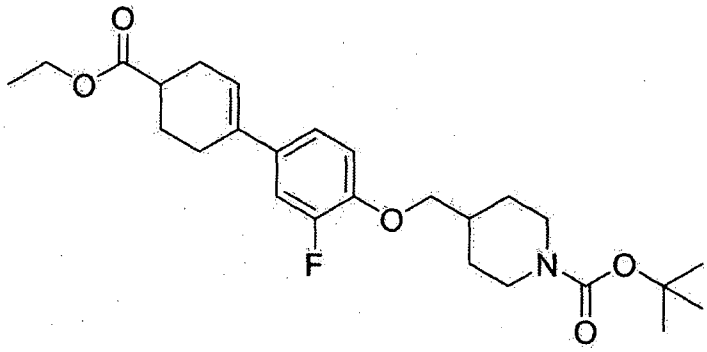


tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, tert-부틸 4-((5-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 18>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14(1H, s), 7.63(1H, d), 6.71(1H, d),

6.02(1H, s), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s), 1.32(2H, m).

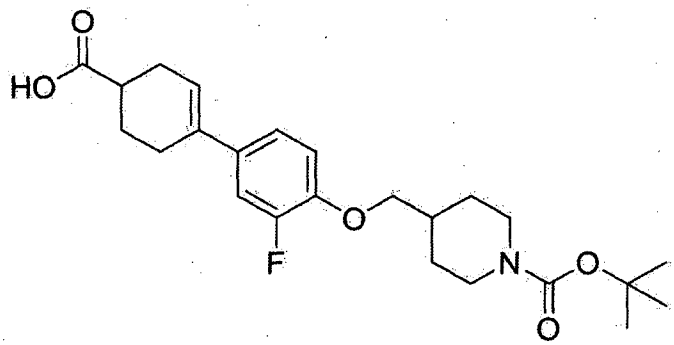
<제조예 29> tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-에닐)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



tert-부틸 4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, tert-부틸 4-((4-브로모-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 18>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13(1H, d), 7.08(1H, d), 6.89(1H, m), 6.02(1H, s), 4.19(2H, m), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s), 1.32(2H, m), 1.29(3H, m).

<제조예 30> 4-(4-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3-플루오로페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드의 제조

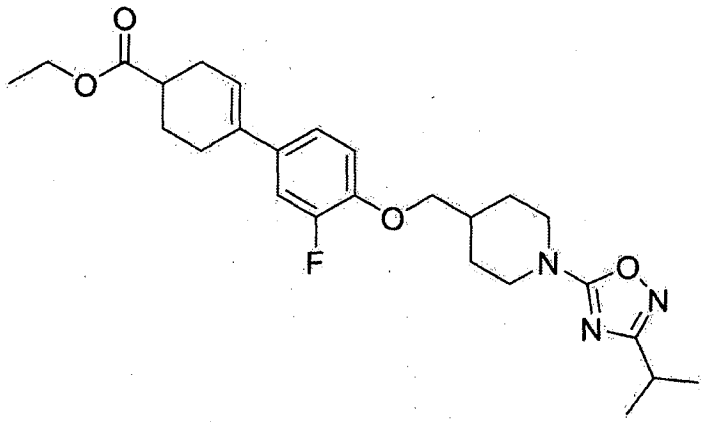


tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 18>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13(1H, d), 7.08(1H, d), 6.89(1H, m), 6.02(1H, s), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s),

1.32(2H, m).

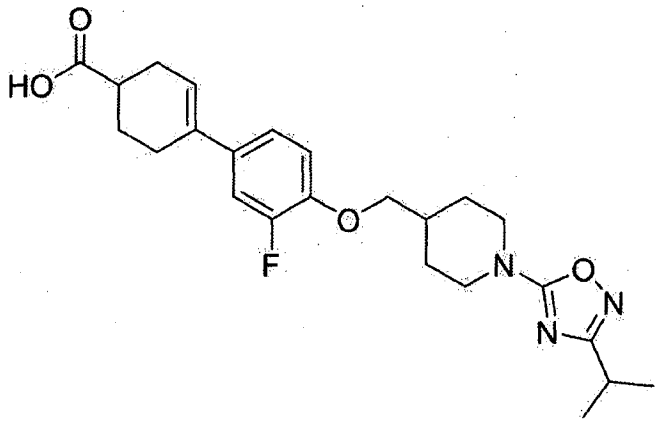
<제조예 31> 에틸 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트의 제조



tert-부틸 4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, 5-(4-((4-브로모-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13(1H, d), 7.08(1H, d), 6.89(1H, m), 6.02(1H, s), 4.24(2H, d), 4.19(2H, m), 3.86(2H, d), 3.15(2H, m), 2.91(1H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 1.91(2H, m), 1.48(2H, m), 1.32(6H, d), 1.29(3H, m).

<제조예 32> 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드의 제조

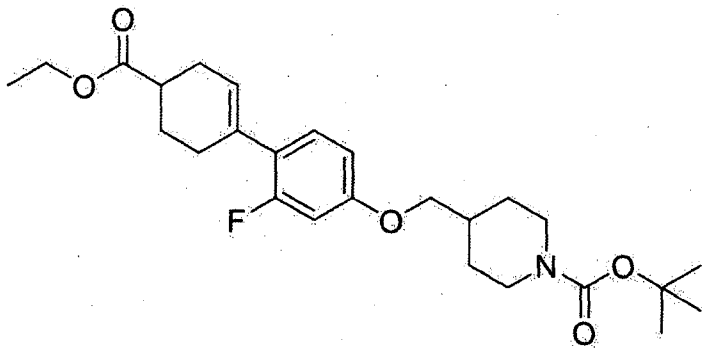


tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, 에틸 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고,

상기 <제조예 18>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13(1H, d), 7.08(1H, d), 6.89(1H, m), 6.02(1H, s), 4.24(2H, d), 3.86(2H, d), 3.15(2H, m), 2.91(1H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 1.91(2H, m), 1.48(2H, m), 1.32(6H, d).

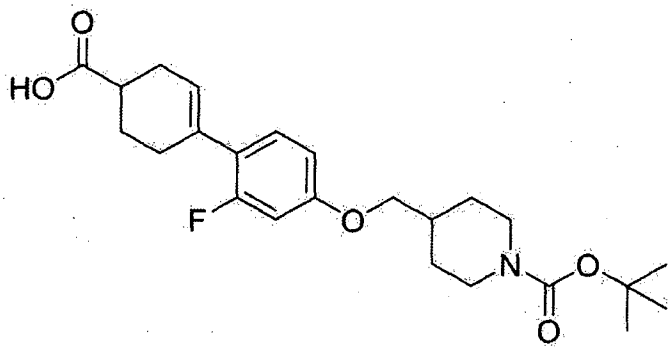
<제조예 33> tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-에닐)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



tert-부틸 4-((4-브로모페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, tert-부틸 4-((4-브로모-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13(1H, m), 6.65(1H, d), 6.59(1H, d), 6.02(1H, s), 4.19(2H, m), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s), 1.32(2H, m), 1.29(3H, m).

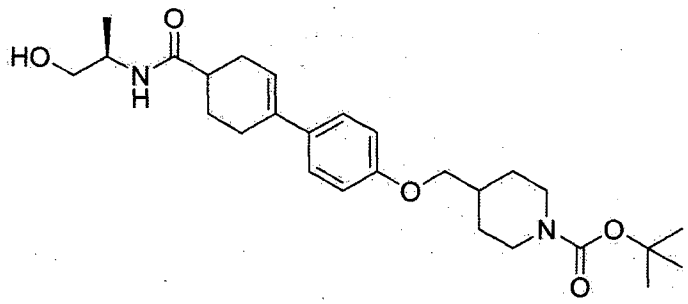
<제조예 34> 4-(4-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-플루오로페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드의 제조



tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에, tert-부틸 4-((4-(4-(에톡시카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <제조예 18>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13(1H, m), 6.65(1H, d), 6.59(1H, d), 6.02(1H, s), 4.15(2H, d), 3.85(2H, d), 2.78(2H, m), 2.61(1H, m), 2.47(4H, m), 2.21(2H, m), 2.12(1H, m), 1.87(2H, m), 1.48(9H, s), 1.32(2H, m).

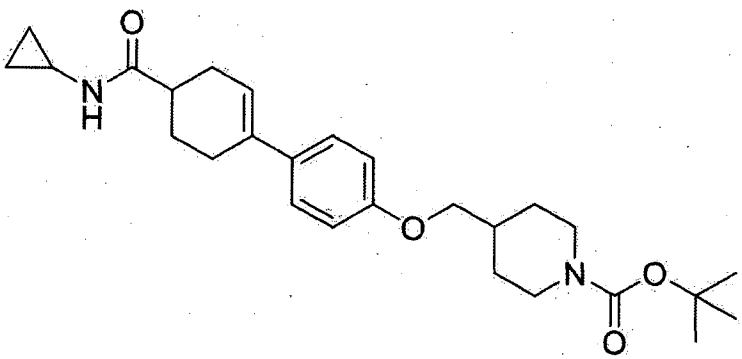
<실시예 1> tert-부틸 4-((4-(4-((R)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



질소 하에서, 100㎕ 플라스크에 4-(4-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 200mg를 DMF 20㎕ 에 녹여 교반하였다. EDCI 140mg, HOBt 110mg을 순차적으로 적가한 후 10분간 추가적으로 교반하였다. (R)-2-아미노-1-프로판올 72mg 을 적가한 후 상온에서 5시간 교반하였다. 반응 종결 후, 증류수 50 ㎕ 를 0℃에서 천천히 가하고 생성되는 고체를 여과하여 건조하여 원하는 흰색 고체화합물을 얻었다(수득량 : 167mg / 수율 : 73%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.05 (1H, s), 5.75 (1H, d) 4.15 (3H, m), 3.85 (2H, d), 3.72 (1H, m), 3.52 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.50 (5H, m), 2.12 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.88 (2H, m), 1.52 (9H, s), 1.30 (2H, m), 1.25 (3H, d).

<실시예 2> tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조

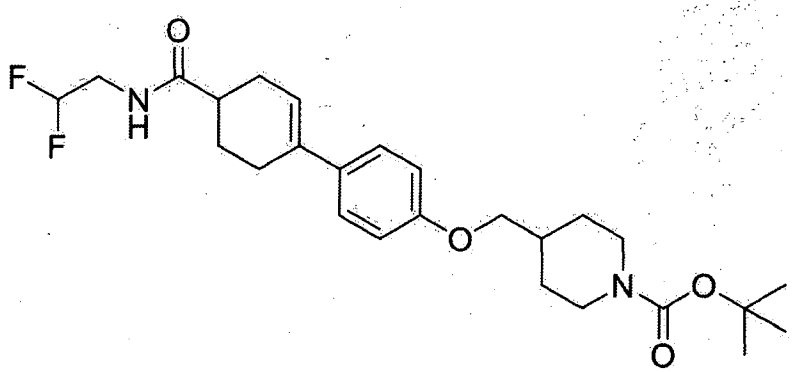


(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 싸이클로프로필아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 1>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 180mg / 수율 : 80%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.05 (1H,

s), 5.75 (1H, d), 4.15 (3H, m), 3.81 (2H, d), 2.78 (3H, m), 3.45 (5H, m), 2.08 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.52 (9H, s), 1.28 (2H, m), 0.78 (2H, d), 0.55 (2H, d).

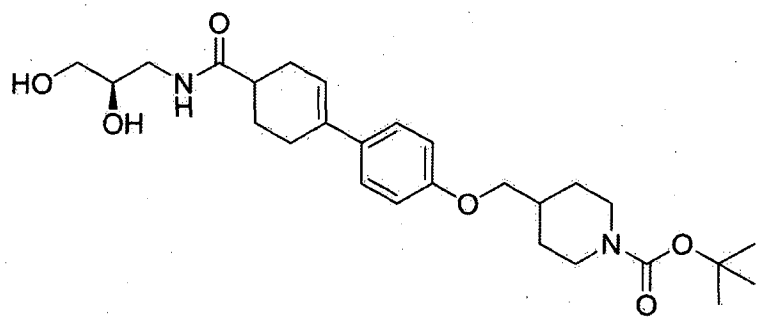
<실시예 3> tert-부틸 4-((4-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 2,2-디플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 1>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 120mg / 수율 : 72%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.05 (1H, s), 5.87 (1H, m), 4.15 (2H, m), 3.85 (2H, d), 3.68 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.50 (5H, m), 2.12 (1H, m), 1.85 (4H, m), 1.52 (9H, s), 1.30 (2H, m).

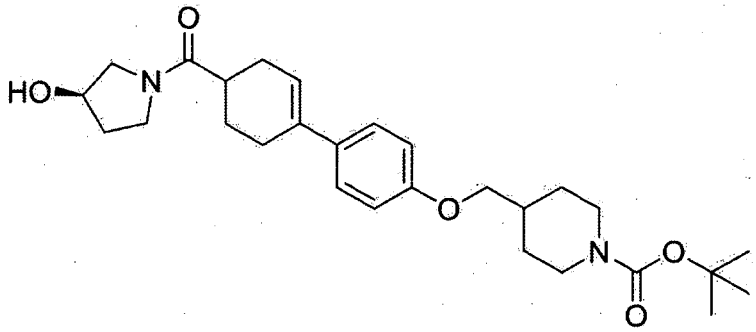
<실시예 4> tert-부틸 4-((4-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 1>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 132mg / 수율 : 68%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.82 (2H, d), 6.04 (2H, s), 4.18 (2H, m), 3.85 (3H, m), 3.52 (4H, m), 2.98 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.52 (5H, m), 2.12 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.88 (2H, m), 1.52 (9H, s), 1.30 (2H, m).

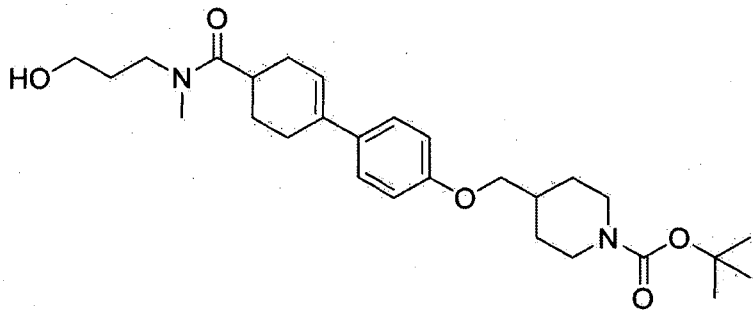
<실시예 5> tert-부틸 4-((4-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-(+)-3-피롤리디놀을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 1>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 130mg / 수율 : 56%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.05 (1H, s), 4.60 (1H, d), 4.15 (2H, m), 3.85 (2H, d), 3.62 (4H, m), 2.72 (3H, m), 2.58 (3H, m), 2.34 (1H, m), 1.98 (8H, m), 1.52 (9H, s), 1.30 (2H, m).

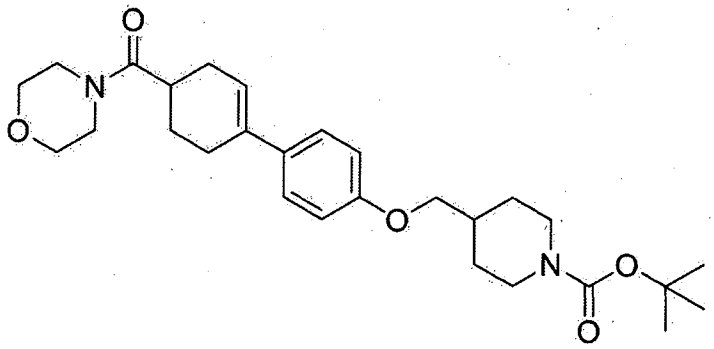
<실시예 6> tert-부틸 4-((4-(4-((3-히드록시프로필)(메틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 3-(메틸아미노)-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 1>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 110mg / 수율 : 58%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.05 (1H, s), 4.18 (2H, m), 3.95 (1H, m), 3.82 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.12 (3H, s), 2.78 (3H, m), 2.50 (3H, m), 2.32 (1H, m), 1.95 (6H, m), 1.78 (2H, m), 1.52 (9H, s), 1.28 (2H, m).

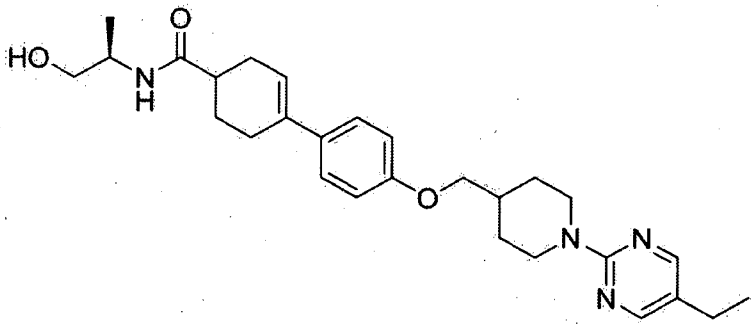
<실시예 7> tert-부틸 4-((4-(4-(모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 1>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 200mg / 수율 : 80%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.05 (1H, s), 4.17 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.72 (4H, m), 3.58 (4H, m), 2.79 (3H, m), 2.59 (3H, m), 2.31 (1H, m), 2.02 (3H, m), 1.89 (2H, m), 1.52 (9H, s), 1.33 (2H, m).

<실시예 8> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

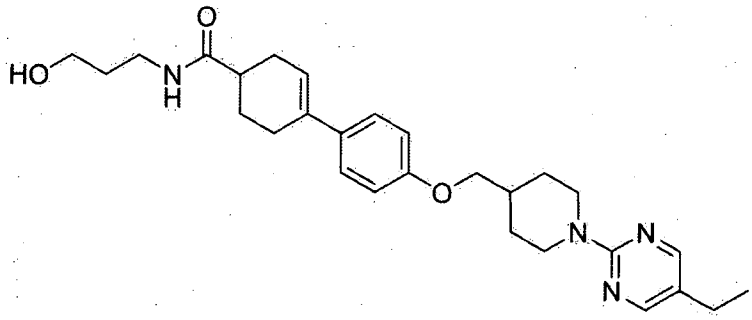


질소 하에서, 100㎕ 플라스크에 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 250mg 를 DMF 20㎕ 에 녹여 교반하였다. EDCI 140mg, HOBt 110mg 을 순차적으로 적가한 후 10분간 추가적으로 교반하였다. (R)-2-아미노-1-프로판올 0.1㎕ 을 적가한 후 상온에서 5시간 교반하였다. 반응 종결 후 증류수 50 ㎕ 를 0℃에서 천천히 가하고 생성되는 고체를 여과하여 건조하여 원하는 흰색 고체화합물을 얻었다(수득량 : 230mg / 수율 : 82%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.31 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.03 (1H, s), 5.75 (1H, d), 4.79 (2H, d), 4.15 (1H, m), 3.85 (2H, d), 3.72 (1H, m), 3.58 (1H, m), 2.94 (2H, t), 2.82 (1H, m), 2.48 (7H, m), 2.14 (2H, m), 1.88 (3H, m), 1.38 (2H, m), 1.23 (3H, t).

<실시예 9> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡

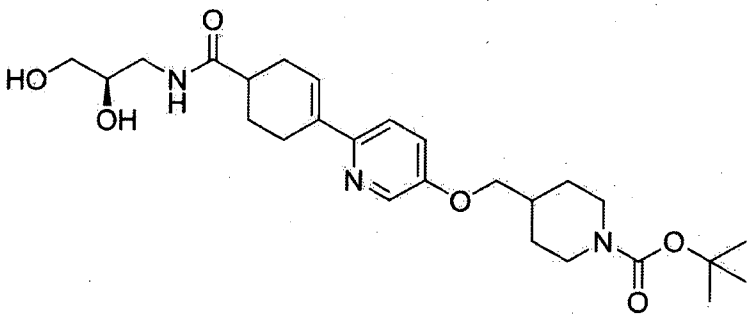
시)페닐)-N-(3-히드록시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 3-아미노-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 220mg / 수율 : 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.31 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.05 (1H, s), 5.95 (1H, t), 4.75 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.68 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.14 (1H, m), 2.94 (2H, m), 2.42 (7H, m), 2.12 (2H, m), 1.98 (3H, m), 1.72 (2H,m), 1.38 (2H, m), 1.21 (3H, t).

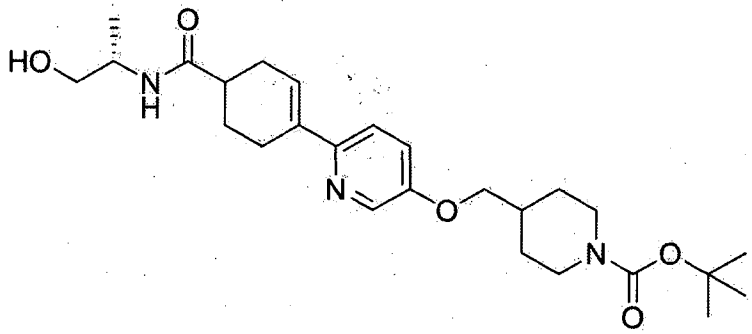
<실시예 10> tert-부틸 4-((6-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



4-(5-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 200mg 를 DMF 25㎕ 에 녹여 교반하였다. EDCI 140mg, HOBt 110mg 을 순차적으로 적가한 후 10분간 추가적으로 교반하였다. (R)-3-아미노-1,2-프로판디올 0.15㎕ 을 적가한 후 상온에서 3시간 교반하였다. 반응 종결 후 증류수 50 ㎕ 를 0℃에서 천천히 가하고 생성되는 고체를 여과하여 건조하여 원하는 흰색 고체화합물을 얻었다(수득량 : 160mg / 수율 : 68%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.22 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.18 (1H, d), 6.52 (1H, s), 6.28 (1H, m), 4.18 (2H, m), 3.85 (2H, d), 3.68 (1H, m), 3.72 (3H, m), 2.52 (4H, m), 2.18 (1H, m), 1.92 (4H, m), 1.34 (9H, s), 1.30 (2H, m).

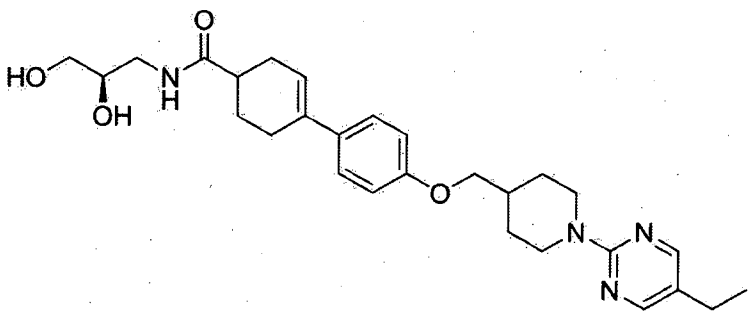
<실시예 11> tert-부틸 4-((6-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, (S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 10>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 155mg / 수율 : 70%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.24 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.54 (1H, s), 5.78 (1H, m), 4.18 (3H, m), 3.87 (2H, d), 3.64 (2H, m), 2.72 (3H, m), 2.52 (4H, m), 2.14 (1H, m), 1.84 (4H, m), 1.68 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.31 (2H, m), 1.20 (3H, d).

<실시예 12> N-((R)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

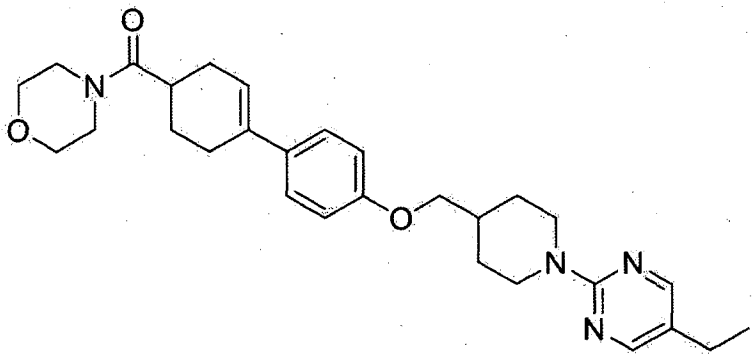


(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 200mg / 수율 : 85%).

^{1}H NMR (400, DMSO-$_{d6}$) : 8.23 (2H, s), 7.81 (1H, m), 7.33 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.05 (1H, s), 4.73 (1H, m), 4.67 (2H, d), 4.49 (1H, t), 3.85 (2H, d), 3.32 (4H, m), 2.88 (2H, t), 2.42 (7H, m), 1.98 (5H, m), 1.62 (2H, m), 1.18 (4H, m).

<실시예 13> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메

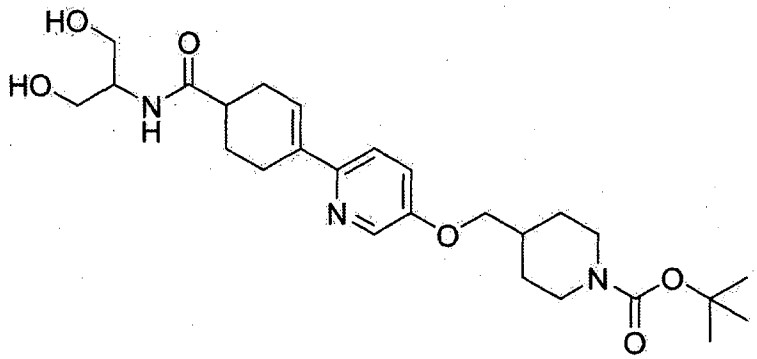
톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메타논의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 175mg / 수율 : 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.33 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.06 (1H, s), 4.80 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.72 (6H, d), 3.58 (2H, m), 2.96 (2H, t), 2.78 (1H, m), 2.52 (7H, m), 2.28 (1H, m), 1.98 (5H, m), 1.38 (2H, m), 1.21 (3H, t).

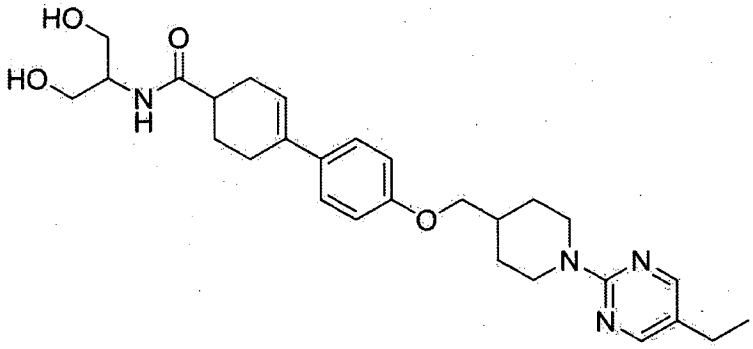
<실시예 14> tert-부틸 4-((6-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 2-아미노-1.3-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 10>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 195mg / 수율 : 85%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.22 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.49 (2H, m), 4.17 (2H, m), 4.03 (1H, m), 3.89 (6H, m), 2.76 (3H, m), 2.52 (4H, m), 2.15 (1H, m), 1.99 (3H, m), 1.84 (2H, m), 1.67 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.34 (2H, m).

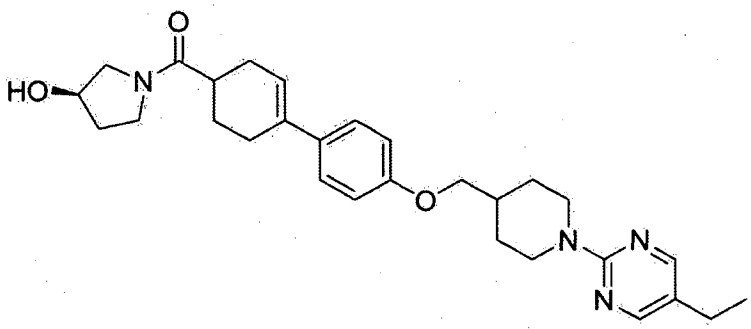
<실시예 15> N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 2-아미노-1.3-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 165mg / 수율 : 72%).

^{1}H NMR (400, DMSO-$_{d6}$) : 8.22 (2H, s), 7.50 (1H, d), 7.33 (2H, d), 6.88 (2H, d), 4.63 (4H, m), 3.84 (2H, d), 3.73 (1H, m), 2.86 (2H, t), 2.43 (2H, m), 2.36 (2H, m), 1.98 (5H, m), 1.21 (7H, m), 1.98 (5H, m).

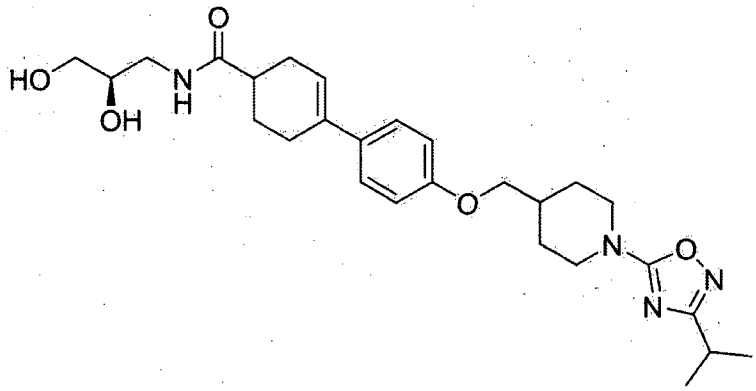
<실시예 16> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메타논의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-(+)-3-피롤리디놀을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 165mg / 수율 : 72%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.33 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.07 (1H, s), 4.80 (2H, d), 4.55 (1H, d), 3.85 (2H, d), 4.55 (5H, m), 2.93 (2H, t), 2.48 (8H, m), 2.05 (7H, m), 1.61 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.18 (3H, m).

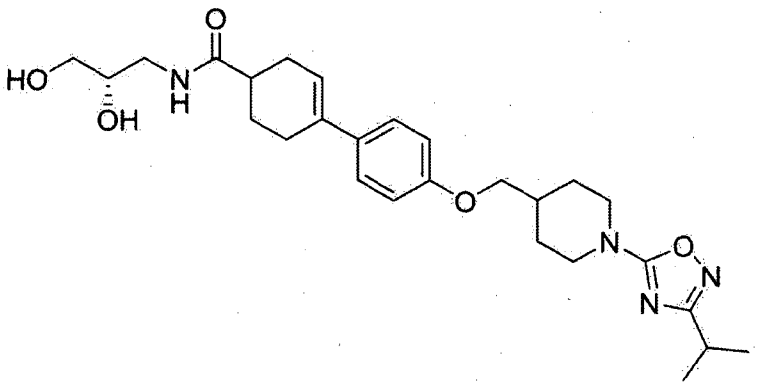
<실시예 17> N-((R)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 200mg 를 DMF 25㎕ 에 녹여 교반하였다. EDCI 140mg, HOBt 110mg 을 순차적으로 적가한 후 10분간 추가적으로 교반하였다. (R)-3-아미노-1,2-프로판디올 0.15㎕ 을 적가한 후 상온에서 3시간 교반하였다. 반응 종결 후 증류수 50 ㎕ 를 0℃에서 천천히 가하고 생성되는 고체를 여과하여 건조하여 원하는 흰색 고체화합물을 얻었다(수득량 : 187mg / 수율 : 83%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.15 (1H, t), 6.03 (1H, s), 4.23 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.80 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.14 (4H, m), 2.92 (1H, m), 2.49 (5H, m), 2.09 (2H, m), 1.94 (3H, m), 1.43 (2H, m), 1.30 (6H, d).

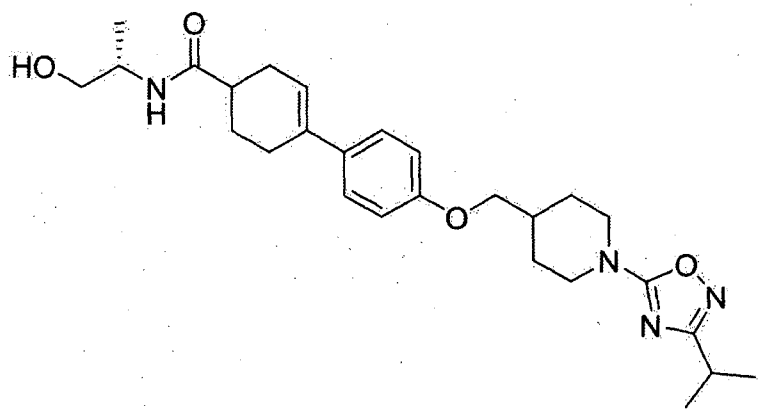
<실시예 18> N-((S)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, (S)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 155mg / 수율 : 70%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.83 (2H, d), 6.21 (1H, t), 6.03 (1H, s), 4.20 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.80 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.14 (4H, m), 2.92 (1H, m), 2.49 (5H, m), 2.09 (2H, m), 1.94 (3H, m), 1.43 (2H, m), 1.30 (6H, d).

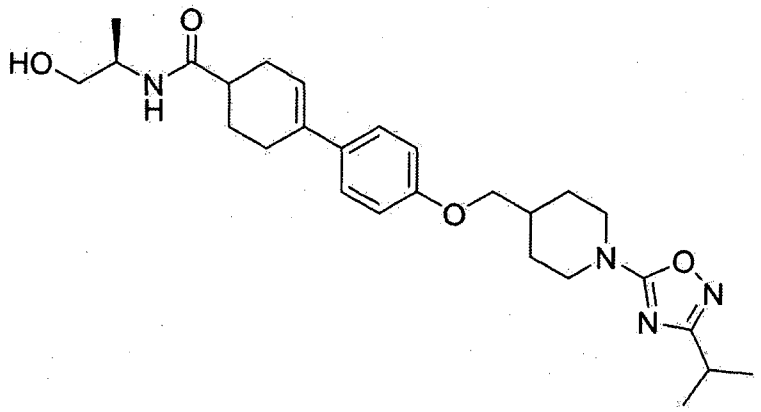
<실시예 19> N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, (S)-2-아미노-1-프로판올 을을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 130mg / 수율 : 62%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.04 (1H, s), 5.74 (1H, s), 4.23 (2H, d), 4.14 (1H, s), 3.84 (2H, d), 3.73 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.53 (5H, m), 2.08 (3H, m), 1.94 (3H, m), 1.47 (2H, m), 1.30 (6H, d), 1.20 (3H, m).

<실시예 20> N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

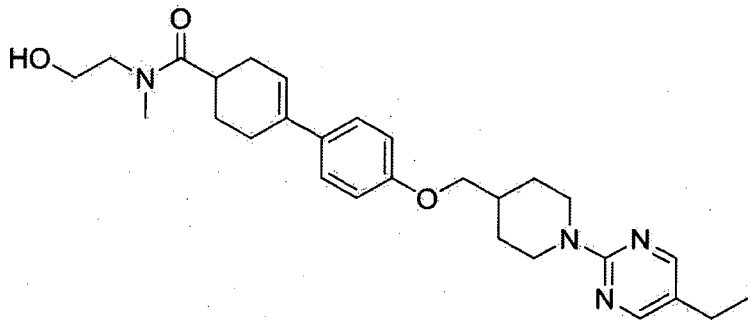


(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, (R)-2-아미노-1-프로판올 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 150mg / 수율 : 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.04 (1H, s), 5.74 (1H, s), 4.23 (2H, d), 4.14 (1H, s), 3.84 (2H, d), 3.73

(1H, m), 3.69 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.53 (5H, m), 2.08 (3H, m), 1.94 (3H, m), 1.47 (2H, m), 1.30 (6H, d), 1.20 (3H, m).

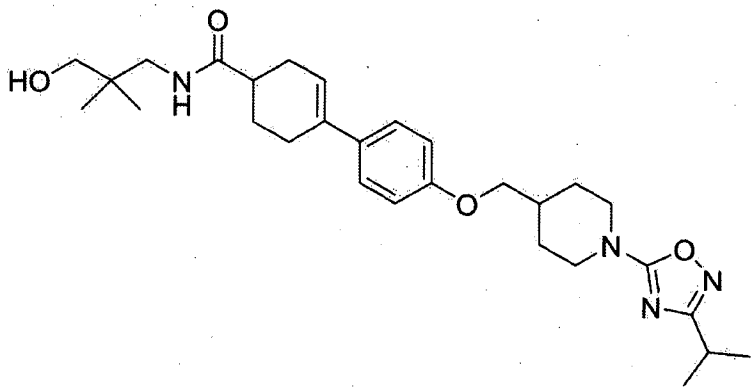
<실시예 21> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 2-(메틸아미노)에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 187mg / 수율 : 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.34 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.07 (1H, s), 4.80 (2H, d), 3.85 (4H, m), 3.63 (2H, m), 3.18 (3H, s), 2.96 (2H, t), 2.89 (1H, m), 2.48 (5H, m), 2.06 (5H, m), 1.38 (2H, m), 1.21 (3H, m).

<실시예 22> N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

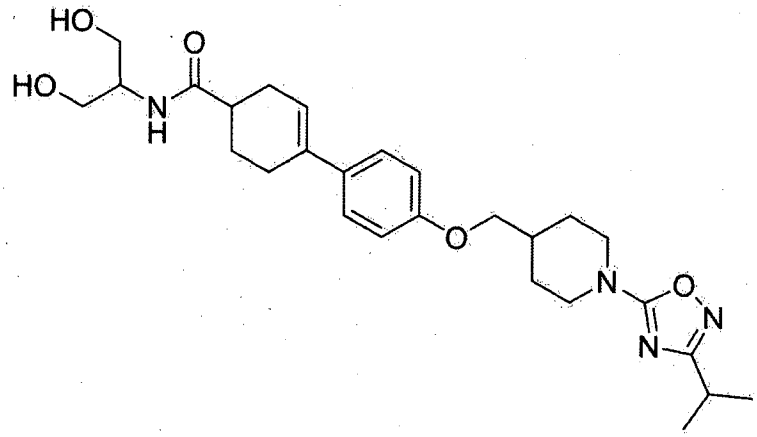


(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 3-아미노-2,2-디메틸프로판-1-올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 195mg / 수율 : 89%).

^{1}H NMR (400, MeOD) : 7.65 (1H, s), 7.31 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.02 (1H, s), 4.18 (2H, d), 3.87 (2H, d), 3.15 (6H, m), 2.86 (1H, m), 2.46 (5H, m), 2.04 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.28 (6H, d),

0.89 (6H, s).

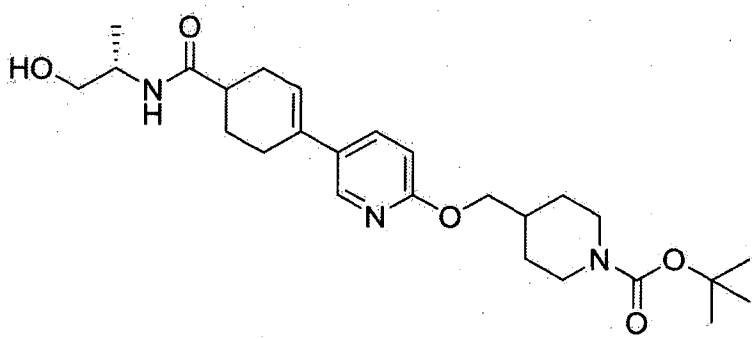
<실시예 23> N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 2-아미노-1.3-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 175mg / 수율 : 79%).

^{1}H NMR (400, MeOD) : 7.27 (3H, d), 6.85 (2H, d), 6.02 (1H, s), 4.18 (2H, d), 3.87 (6H, d), 3.18 (3H, m), 2.86 (1H, m), 2.46 (5H, m), 2.04 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.28 (6H, d).

<실시예 24> tert-부틸 4-((5-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조

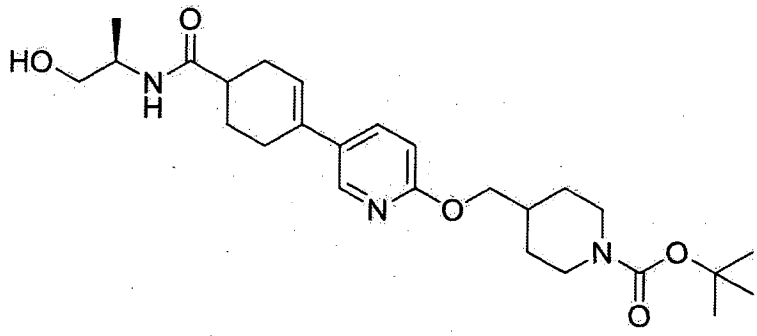


4-(6-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-3-일)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 300mg 를 DMF 25㎕ 에 녹여 교반하였다. EDCI 210mg, HOBt 165mg 을 순차적으로 적가한 후 10분간 추가적으로 교반하였다. (S)-2-아미노-1-프로판올 120mg 을 적가한 후 상온에서 5시간 교반하였다. 반응 종결 후 증류수 50 ㎕ 를 0℃에서 천천히 가하고 생성되는 고체를 여과하여 건조하여 원하는 흰색 고체 화합물을 얻었다(수득량 : 235mg / 수율 : 84%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, s), 7.62 (1H, d), 6.70 (1H,

d), 6.04 (1H, s), 5.76 (1H, d) 4.16 (5H, m), 4.15 (2H, m), 2.79 (3H, m), 2.50 (5H, m), 2.13 (1H, m), 1.98 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.30 (2H, m), 1.20 (3H, d).

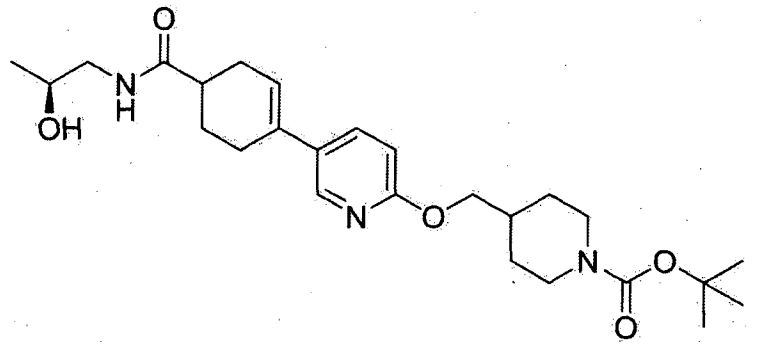
<실시예 25> tert-부틸 4-((5-(4-((R)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 140mg / 수율 : 62%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, s), 7.62 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.04 (1H, s), 5.76 (1H, d) 4.16 (5H, m), 4.15 (2H, m), 2.79 (3H, m), 2.50 (5H, m), 2.13 (1H, m), 1.98 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.30 (2H, m), 1.20 (3H, d).

<실시예 26> tert-부틸 4-((5-(4-((S)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조

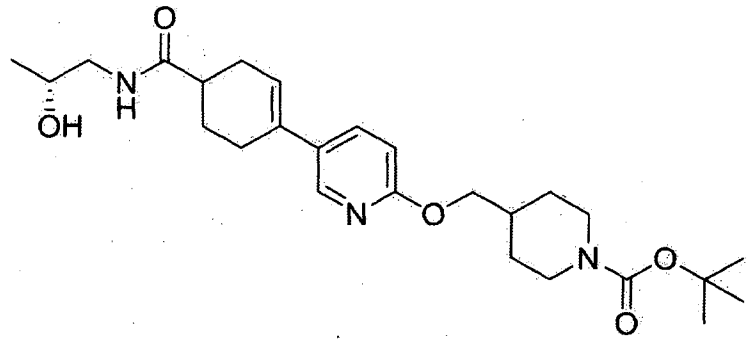


(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 155mg / 수율 : 67%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, s), 7.61 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.05 (2H, s), 4.16 (4H, m), 3.97 (1H, m), 3.35 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.51 (6H, m), 2.14 (1H, m), 1.98 (4H, m), 1.48 (9H, s),

1.30 (2H, m), 1.21 (3H, d).

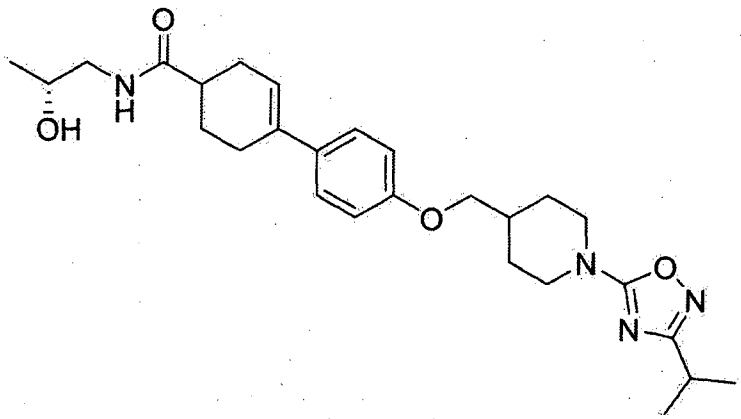
<실시예 27> tert-부틸 4-((5-(4-((R)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 150mg / 수율 : 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, s), 7.61 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.05 (2H, s), 4.16 (4H, m), 3.97 (1H, m), 3.35 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.51 (6H, m), 2.14 (1H, m), 1.98 (4H, m), 1.48 (9H, s), 1.30 (2H, m), 1.21 (3H, d).

<실시예 28> N-((R)-2-히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

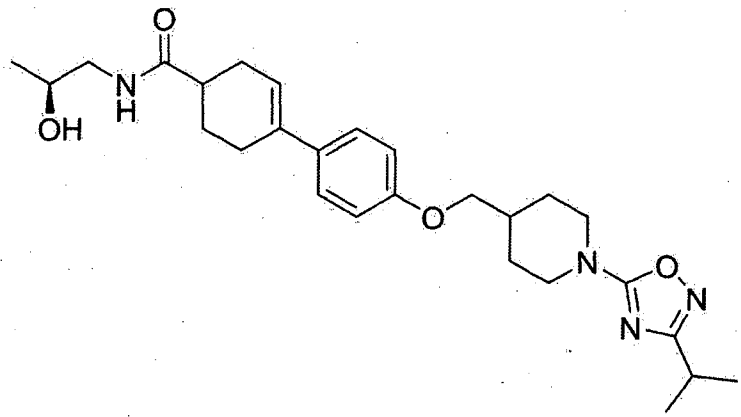


(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, (R)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 100mg / 수율 : 43%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.53 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.04 (2H, s), 4.23 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.50 (1H, m), 3.17 (3H, m), 2.91 (1H, m), 2.14 (2H, m), 1.94 (3H, m), 1.50 (2H, m), 1.32 (6H, d),

1.21 (3H, d).

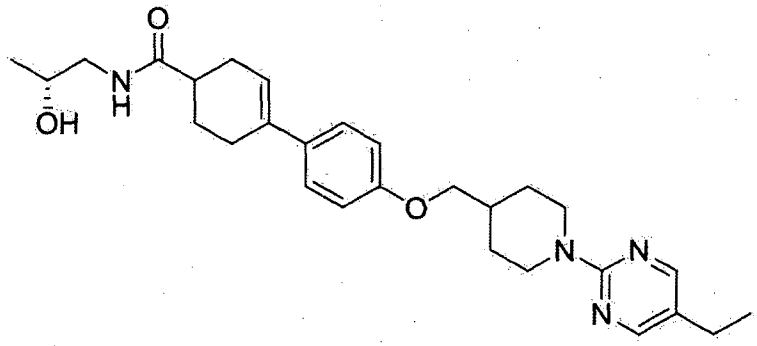
<실시예 29> N-((S)-2-히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, (S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 143mg / 수율 : 62%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.53 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.04 (2H, s), 4.23 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.50 (1H, m), 3.17 (3H, m), 2.91 (1H, m), 2.14 (2H, m), 1.94 (3H, m), 1.50 (2H, m), 1.32 (6H, d), 1.21 (3H, d).

<실시예 30> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((R)-2-히드록시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

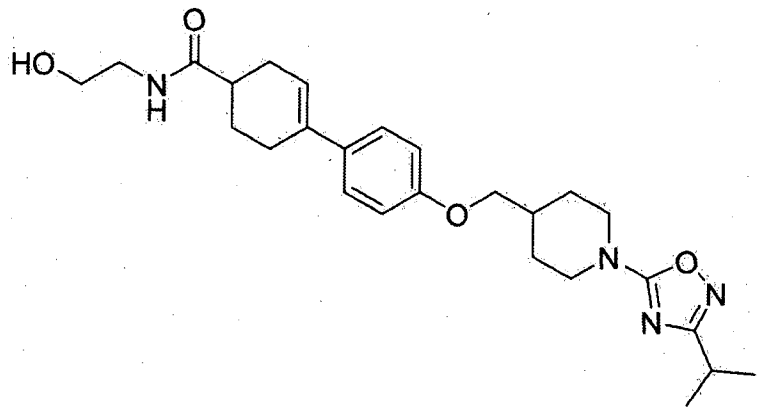


(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 180mg / 수율 : 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.32 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.04 (2H, s), 4.80 (2H, d), 3.96 (1H, m), 3.85 (2H, d), 3.52 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.92 (2H, t), 2.53 (8H, m), 2.13 (2H, m),

1.96 (3H, m), 1.38 (2H, m), 1.28 (6H, m).

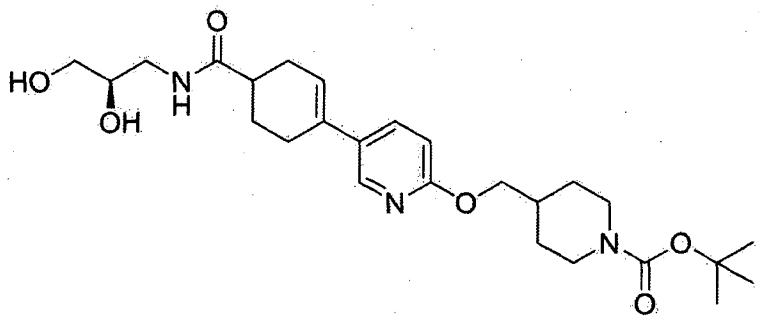
<실시예 31> N-(2-히드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 2-아미노에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 220mg / 수율 : 94%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.07 (2H, m), 4.23 (2H, m), 3.86 (2H, d), 3.79 (1H, m),3.51 (1H, m), 3.15 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.06 (5H, m), 1.50 (2H, m), 1.30 (6H, d).

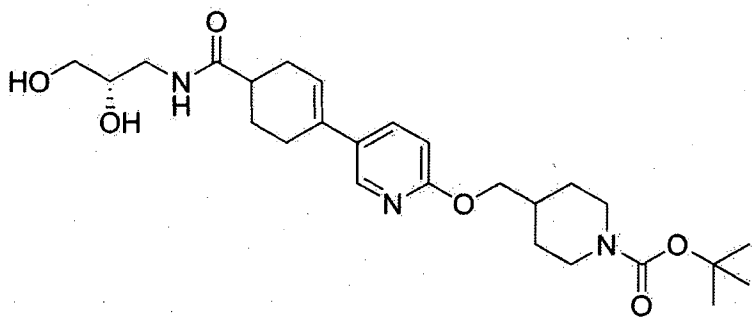
<실시예 32> tert-부틸 4-((5-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 176mg / 수율 : 80%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, s), 7.62 (1H, d), 6.71 (1H, d), 6.06 (2H, m), 5.32 (5H, m), 3.80 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.46 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.50 (5H, m), 1.98 (5H, s), 1.49 (9H, m), 1.27 (2H, m).

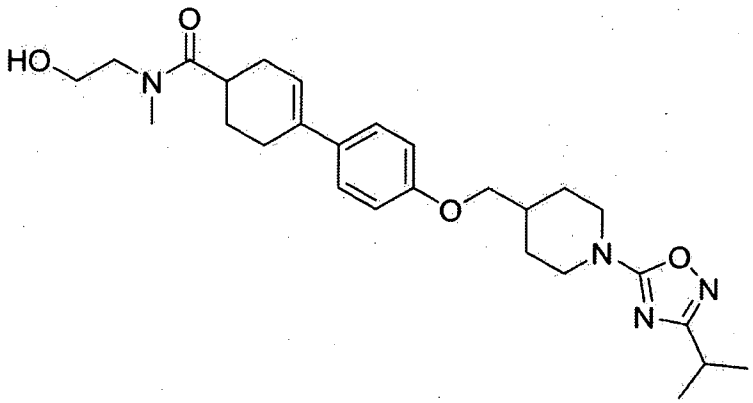
<실시예 33> tert-부틸 4-((5-(4-((S)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-3-아미노-1,2-프로판디올 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 200mg / 수율 : 87%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, s), 7.62 (1H, d), 6.71 (1H, d), 6.06 (2H, m), 5.32 (5H, m), 3.80 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.46 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.50 (5H, m), 1.98 (5H, s), 1.49 (9H, m), 1.27 (2H, m).

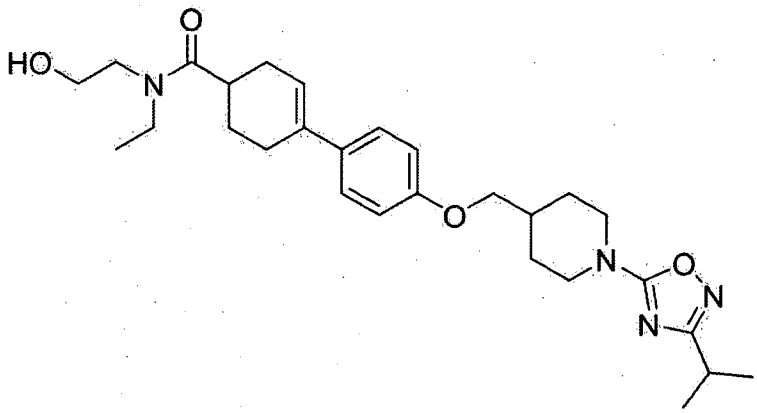
<실시예 34> N-(2-히드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 2-(메틸아미노)에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 190mg / 수율 : 82%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.34 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.07 (2H, m), 4.23 (2H, m), 3.86 (4H, m), 3.63 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.15 (2H, m), 2.92 (2H, m), 2.50 (4H, m), 2.03 (5H, m), 1.92 (2H, m), 1.30 (6H, m).

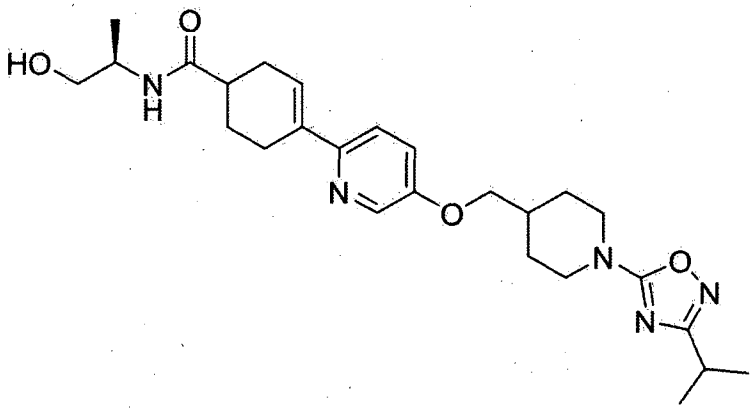
<실시예 35> N-에틸-N-(2-히드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 2-(에틸1아미노)에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 184mg / 수율 : 80%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.34 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.08 (1H, m), 4.24 (2H, m), 3.86 (4H, m), 3.59 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.11 (2H, m), 2.94 (1H, m), 2.59 (5H, m), 1.98 (5H, m), 1.51 (2H, m), 1.31 (6H, m), 1.14 (3H, m).

<실시예 36> N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

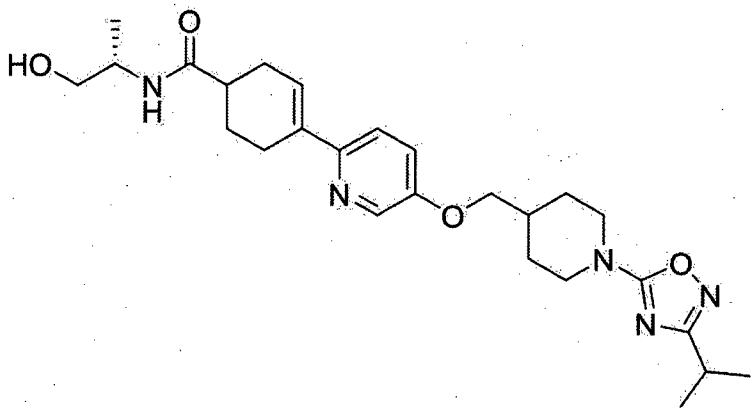


4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 300mg 를 DMF 25㎕ 에 녹여 교반하였다. EDCI 210mg, HOBt 165mg 을 순차적으로 적가한 후 10분간 추가적으로 교반하였다. (R)-2-아미노-1-프로판올 120mg 을 적가한 후 상온에서 5시간 교반하였다. 반응 종결 후 증류수 50 ㎕ 를 0℃에서 천천히 가하고 생성되는 고체를 여과하여 건조하여

원하는 흰색 고체화합물을 얻었다(수득량 : 280mg / 수율 : 82%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.25 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.57 (1H, m), 5.82 (1H, m), 4.25 (2H, d), 4.13 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.70 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.94 (1H, m), 2.53 (5H, m), 2.03 (5H, m), 1.50 (2H, m), 1.32 (6H, d), 1.20 (3H, d).

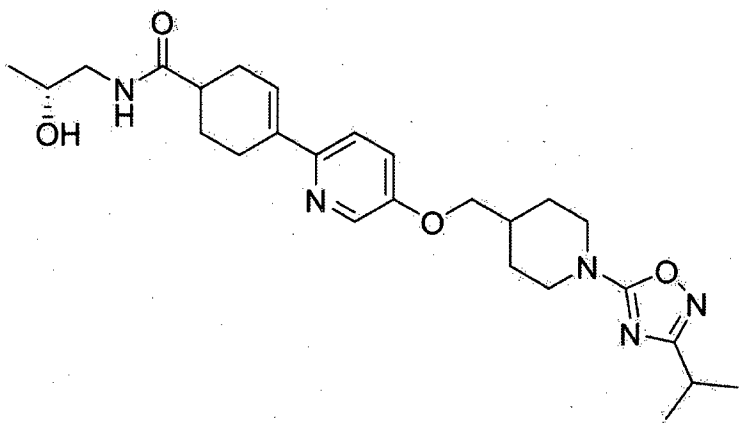
<실시예 37> N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 36>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 160mg / 수율 : 70%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.25 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.57 (1H, m), 5.82 (1H, m), 4.25 (2H, d), 4.13 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.70 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.94 (1H, m), 2.53 (5H, m), 2.03 (5H, m), 1.50 (2H, m), 1.32 (6H, d), 1.20 (3H, d).

<실시예 38> N-((R)-2-히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

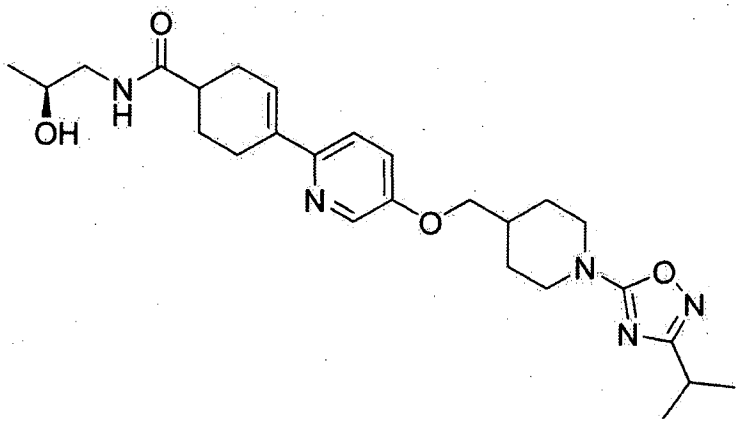


(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-1-아미노-2-

프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 36>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 180mg / 수율 : 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.24 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.17 (1H, d), 6.54 (1H, m), 6.12 (1H, m), 4.25 (2H, d), 3.96 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.51 (1H, m), 3.16 (3H, m), 2.93 (1H, m), 2.51 (5H, m), 2.03 (5H, m), 1.49 (2H, m), 1.31 (6H, d), 1.21 (3H, d).

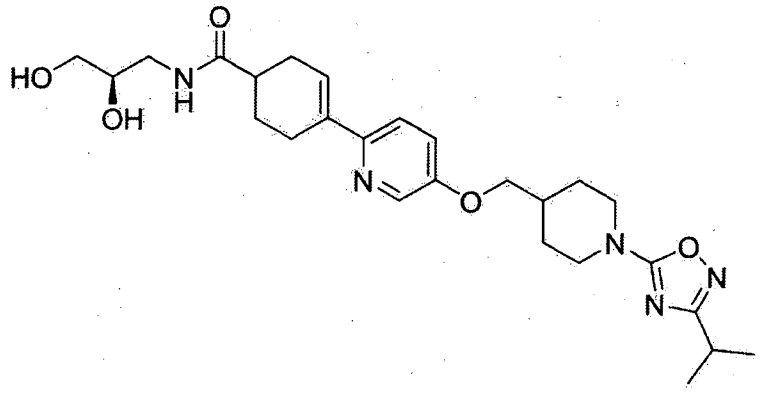
<실시예 39> N-((S)-2-히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 36>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 185mg / 수율 : 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.24 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.17 (1H, d), 6.54 (1H, m), 6.12 (1H, m), 4.25 (2H, d), 3.96 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.51 (1H, m), 3.16 (3H, m), 2.93 (1H, m), 2.51 (5H, m), 2.03 (5H, m), 1.49 (2H, m), 1.31 (6H, d), 1.21 (3H, d).

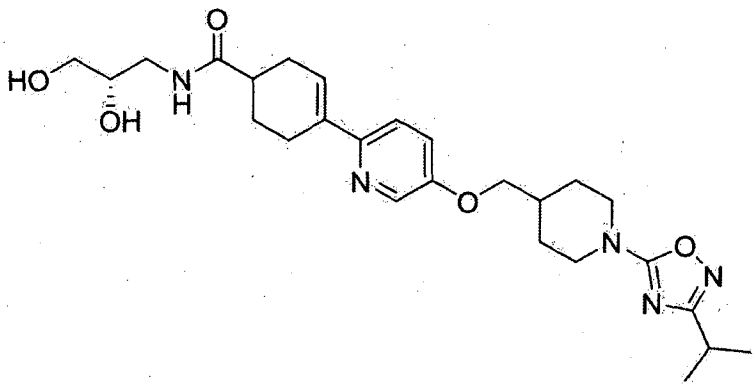
<실시예 40> N-((R)-2,3-디히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-3-아미노-1,2-프로판디올 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 36>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 160mg / 수율 : 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.24 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.17 (1H, d), 6.52 (1H, m), 6.16 (1H, m), 4.25 (2H, d), 3.90 (2H, d), 3.81 (1H, m), 3.59 (3H, m), 3.15 (3H, m), 2.93 (1H, m), 2.51 (5H, m), 2.09 (5H, m), 1.53 (2H, m), 1.31 (6H, d).

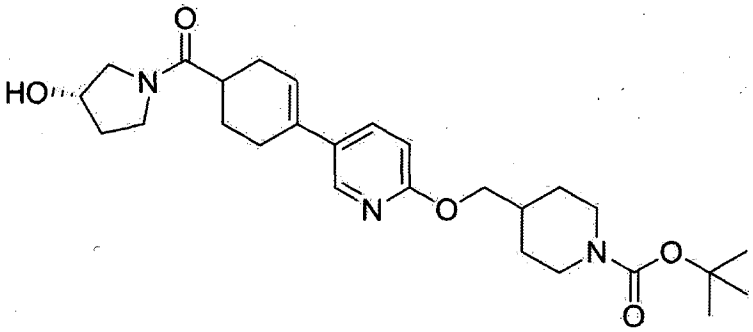
<실시예 41> N-((S)-2,3-디히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에,(S)-3-아미노-1,2-프로판디올 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 36>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 176mg / 수율 : 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.24 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.17 (1H, d), 6.52 (1H, m), 6.16 (1H, m), 4.25 (2H, d), 3.90 (2H, d), 3.81 (1H, m), 3.59 (3H, m), 3.15 (3H, m), 2.93 (1H, m), 2.51 (5H, m), 2.09 (5H, m), 1.53 (2H, m), 1.31 (6H, d).

<실시예 42> tert-부틸 4-((5-(4-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조

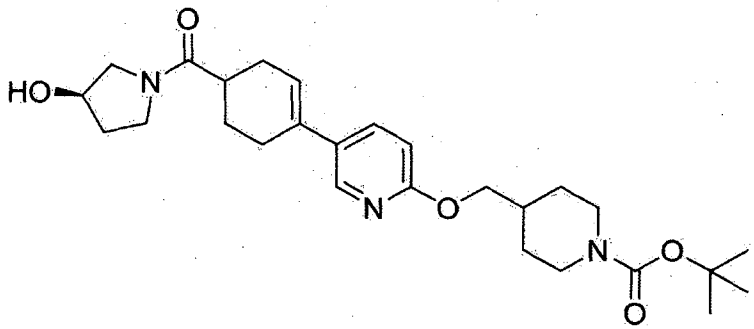


(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-(-)-3-피롤리

디놀을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 145mg / 수율 : 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, s), 7.63 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.07 (1H, s), 4.58 (1H, d), 4.16 (4H, m), 3.76 (4H, m), 2.75 (7H, m), 1.98 (8H, m), 1.52 (9H, m), 1.29 (2H, m).

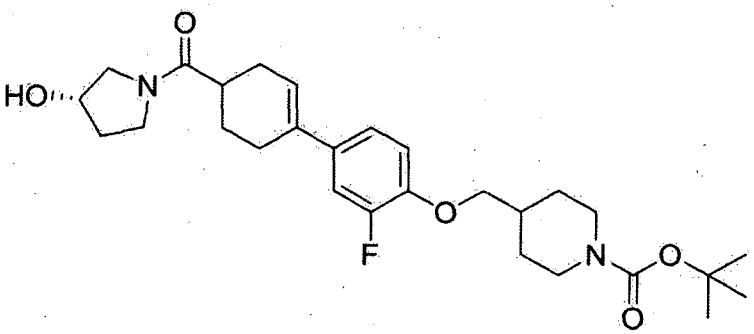
<실시예 43> tert-부틸 4-((5-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-(+)-3-피롤리디놀을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 162mg / 수율 : 70%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, s), 7.63 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.07 (1H, s), 4.58 (1H, d), 4.16 (4H, m), 3.76 (4H, m), 2.75 (7H, m), 1.98 (8H, m), 1.52 (9H, m), 1.29 (2H, m).

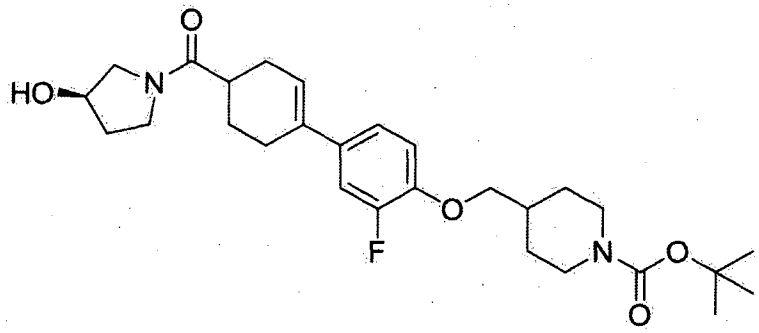
<실시예 44> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



4-(4-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3-플루오로페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 300mg 를 DMF 25㎕ 에 녹여 교반하였다. EDCI 210mg, HOBt 165mg 을 순차적으로 적가한 후 10분간 추가적으로 교반하였다. (S)-(-)-3-피롤리디놀 100mg 을 적가한 후 상온에서 12시간 교반하였다. 반응 종결 후 증류수 50 ㎕ 를 0℃에서 천천히 가하고 생성되는 고체를 여과하여 건조하여 원하는 흰색 고체화합물을 얻었다(수득량 : 195mg / 수율 : 58%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.28 (2H, m), 6.91 (1H, t), 6.10 (1H, s), 4.58 (1H, d), 4.16 (4H, m), 3.88 (2H, d), 3.69 (4H, m), 2.75 (7H, m), 1.98 (8H, m), 1.52 (9H, m), 1.30 (2H, m).

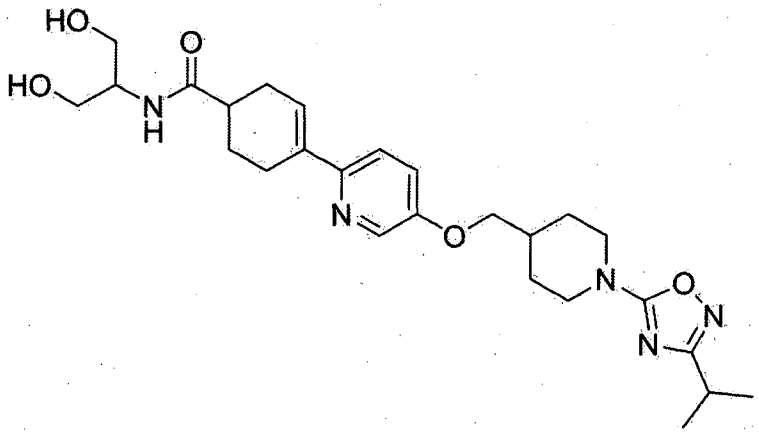
<실시예 45> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, (R)-(+)-3-피롤리디놀을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 120mg / 수율 : 52%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.28 (2H, m), 6.91 (1H, t), 6.10 (1H, s), 4.58 (1H, d), 4.16 (4H, m), 3.88 (2H, d), 3.69 (4H, m), 2.75 (7H, m), 1.98 (8H, m), 1.52 (9H, m), 1.30 (2H, m).

<실시예 46> N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

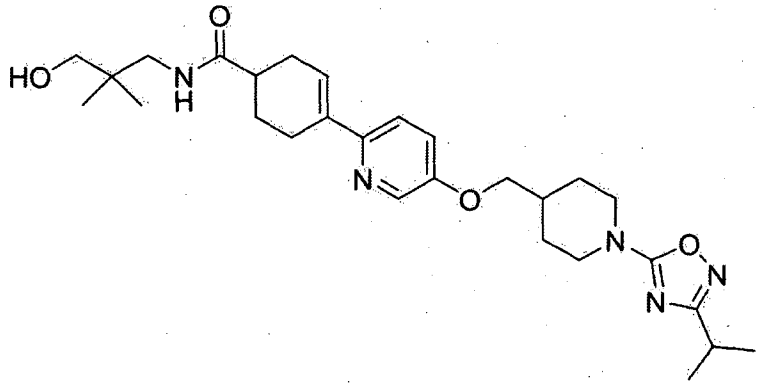


(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 36>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 185mg / 수율 : 52%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.23 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.48 (2H, m), 4.25 (2H, d), 4.03 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.81

(4H, m), 3.12 (2H, m), 2.94 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.49 (5H, m), 2.11 (3H, m), 1.98 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.30 (6H, d).

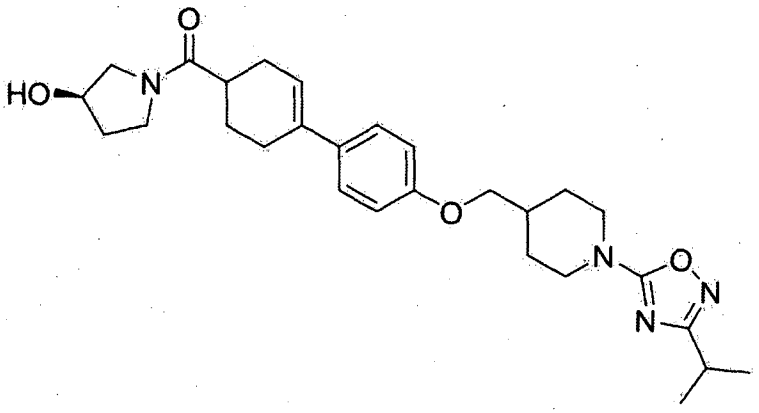
<실시예 47> N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 3-아미노-2,2-디메틸프로판-1-올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 36>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 150mg / 수율 : 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.25 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.17 (1H, d), 6.55 (1H, m), 6.05 (1H, m), 4.25 (2H, d), 3.90 (2H, d), 3.15 (6H, m), 2.93 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.47 (4H, m), 2.14 (2H, m), 1.98 (3H, m), 1.51 (2H, m), 1.31 (6H, m), 0.90 (6H, s).

<실시예 48> ((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조

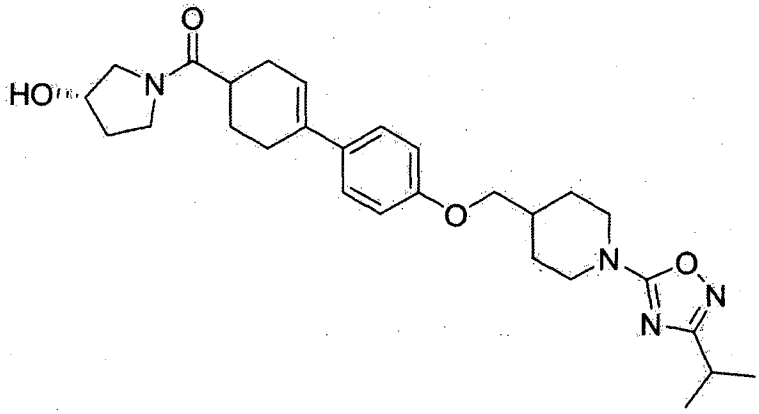


(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, (R)-(+)-3-피롤리디놀을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 175mg / 수율 : 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.07 (1H,

m), 4.53 (1H, m), 4.23 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.68 (4H, m), 3.11 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.52 (6H, m), 1.99 (7H, m), 1.43 (2H, m), 1.29 (6H, d).

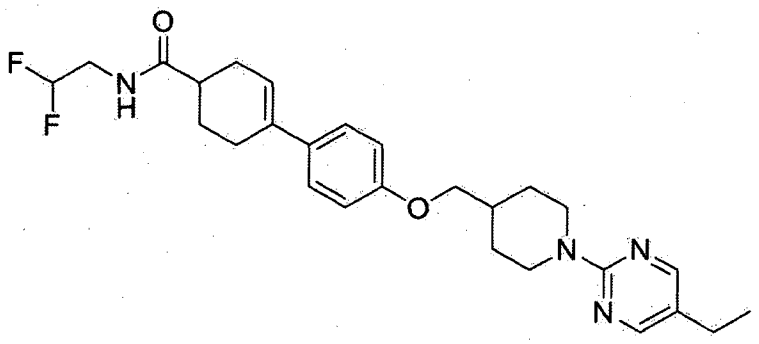
<실시예 49> ((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, (S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 120mg / 수율 : 52%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.07 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.23 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.68 (4H, m), 3.11 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.52 (6H, m), 1.99 (7H, m), 1.43 (2H, m), 1.29 (6H, d).

<실시예 50> N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

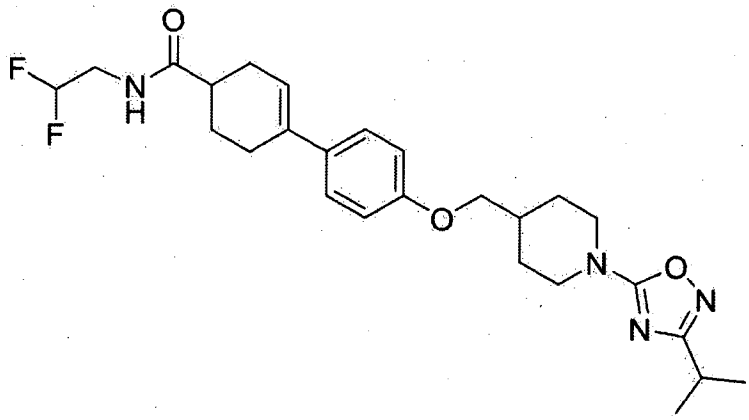


(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 2,2-디플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 170mg / 수율 : 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.22 (2H, s), 7.32 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.04 (1H, s), 5.91 (1.5H, m), 5.88 (0.5H, t), 4.80 (2H, d),

3.85 (2H, d), 3.72 (2H, m), 2.98 (2H, t), 2.56 (8H, m), 2.12 (2H, m), 1.94 (3H, m), 1.41 (2H, m), 1.21 (3H, t).

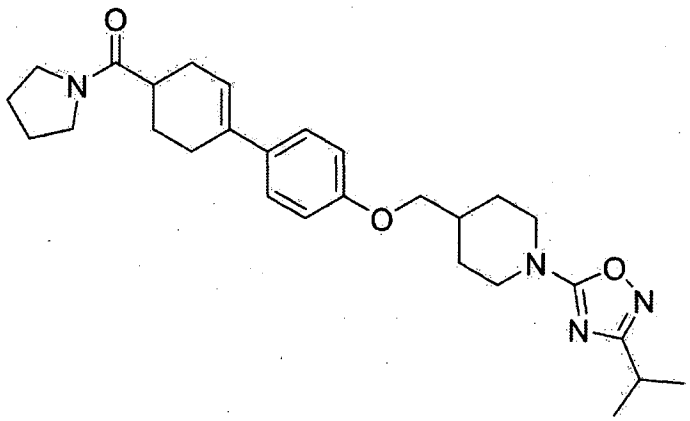
<실시예 51> N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 2,2-디플루오로에틸아민 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 175mg / 수율 : 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.04 (1H, m), 5.88 (2H, m), 4.23 (2H, d), 3.84 (2H, d), 3.70 (2H, m), 3.14 (2H, t), 2.91 (1H, m), 2.50 (5H, m), 2.10 (2H, m), 2.05 (3H, m), 1.43 (2H, m), 1.30 (6H, d).

<실시예 52> (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피롤리딘-1-일)메타논의 제조

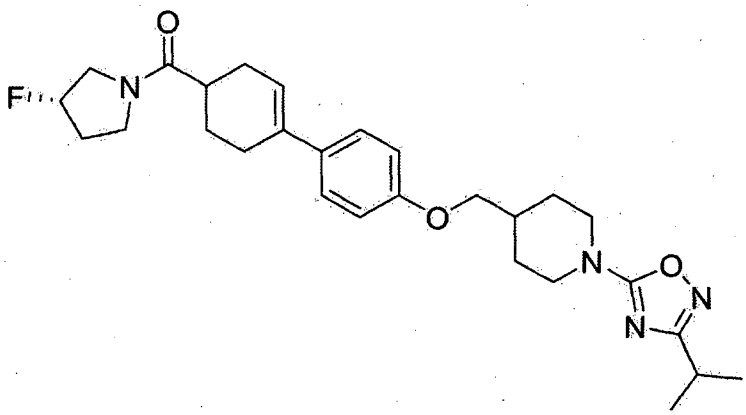


(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 200mg / 수율 : 87%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.34 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.07 (1H,

m), 4.24 (2H, d), 3.84 (2H, d), 3.53 (4H, m), 3.08 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.34 (5H, m), 1.98 (9H, m), 1.47 (2H, m), 1.25 (6H, d).

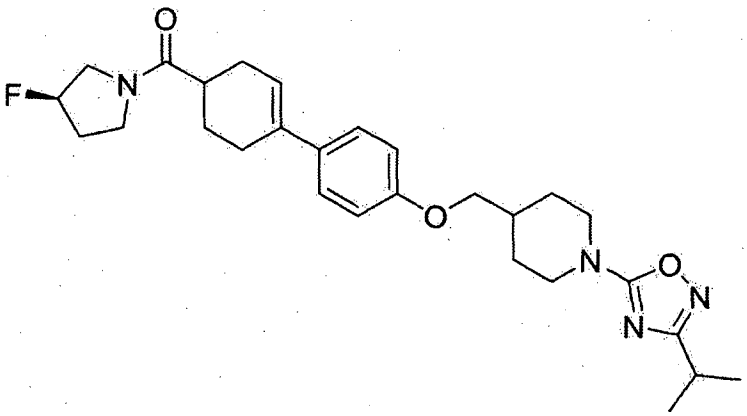
<실시예 53> ((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, (S)-3-플루오로피롤리딘 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 175mg / 수율 : 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.34 (2H, d), 6.87 (2H, d), 5.36 (1H, m), 4.24 (2H, d), 3.75 (6H, m), 3.14 (2H, t), 2.89 (1H, m), 2.50 (7H, m), 2.00 (5H, m), 1.50 (2H, m), 1.30 (6H, d).

<실시예 54> ((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조

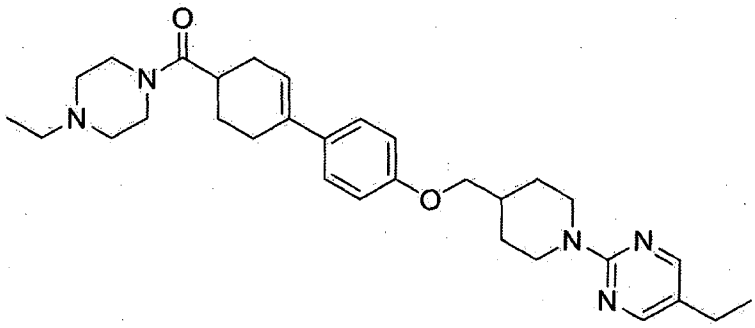


(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, (R)-3-플루오로피롤리딘 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 175mg / 수율 : 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.34 (2H, d), 6.87 (2H, d), 5.36 (1H,

m), 4.24 (2H, d), 3.75 (6H, m), 3.14 (2H, t), 2.89 (1H, m), 2.50 (7H, m), 2.00 (5H, m), 1.50 (2H, m), 1.30 (6H, d).

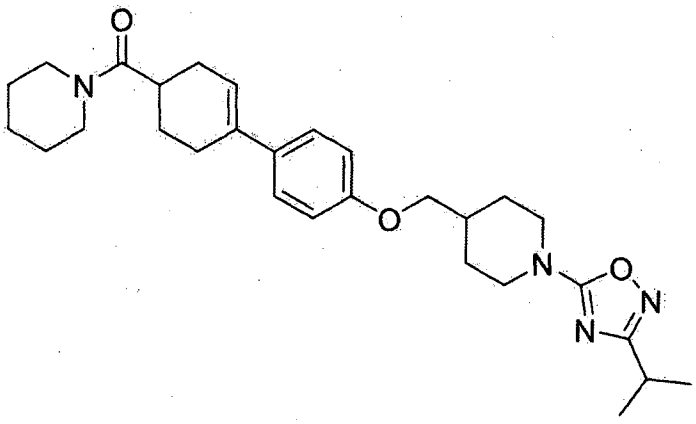
<실시예 55> (4-에틸피페라진-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 1-에틸 피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 200mg / 수율 : 87%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.32 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.05 (1H, s), 4.80 (2H, d), 3.76 (6H, m), 2.50 (13H, m), 1.99 (6H, m), 1.27 (8H, m).

<실시예 56> (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피페리딘-1-일)메타논의 제조

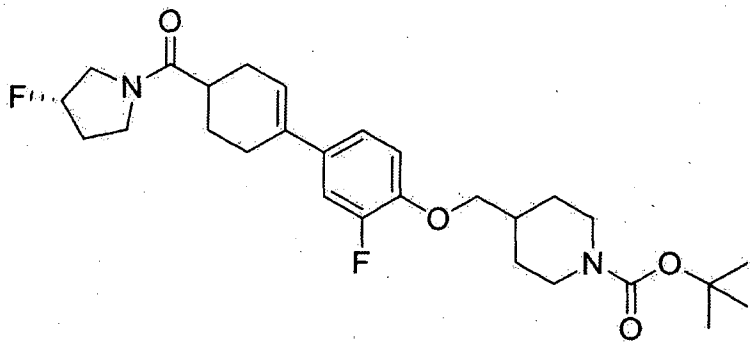


(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 170mg / 수율 : 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.34 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.07 (1H, m), 4.23 (2H, d), 3.84 (2H, d), 3.59 (4H, m), 3.11 (2H, t), 2.84 (2H, m), 2.49 (3H, m), 2.31 (1H, m), 1.98 (5H, m), 1.67 (6H, m), 1.44 (2H, m), 1.30 (6H, d).

<실시예 57> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-3-플루오로피

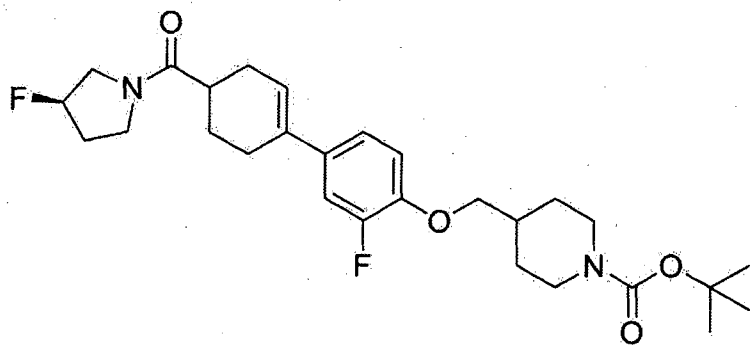
롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, (S)-3-플루오로피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 175mg / 수율 : 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (2H, m), 6.92 (1H, t), 6.10 (1H, s), 5.23 (1H, m), 4.17 (2H, m), 3.75 (6H, m), 2.73 (3H, m), 2.39 (5H, m), 2.02 (6H, m), 1.48 (9H, m), 1.27 (2H, m).

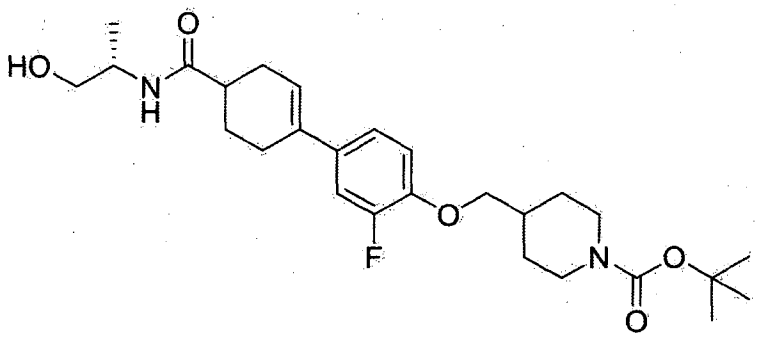
<실시예 58> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, (R)-3-플루오로피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 195mg / 수율 : 85%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (2H, m), 6.92 (1H, t), 6.10 (1H, s), 5.23 (1H, m), 4.17 (2H, m), 3.75 (6H, m), 2.73 (3H, m), 2.39 (5H, m), 2.02 (6H, m), 1.48 (9H, m), 1.27 (2H, m).

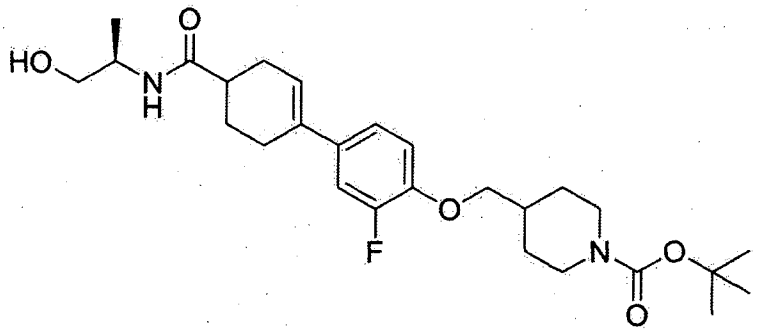
<실시예 59> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, (S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 200mg / 수율 : 87%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.14 (2H, m), 6.89 (1H, t), 6.06 (1H, s), 5.80 (1H, m), 4.16 (3H, m), 3.88 (2H, d), 2.63 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.41 (6H, m), 2.02 (5H, m), 1.48 (9H, m), 1.26 (5H, m).

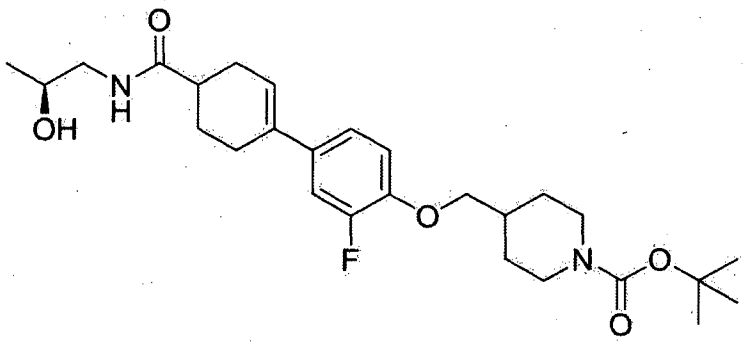
<실시예 60> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, (R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 174mg / 수율 : 75%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.14 (2H, m), 6.89 (1H, t), 6.06 (1H, s), 5.80 (1H, m), 4.16 (3H, m), 3.88 (2H, d), 2.63 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.41 (6H, m), 2.02 (5H, m), 1.48 (9H, m), 1.26 (5H, m).

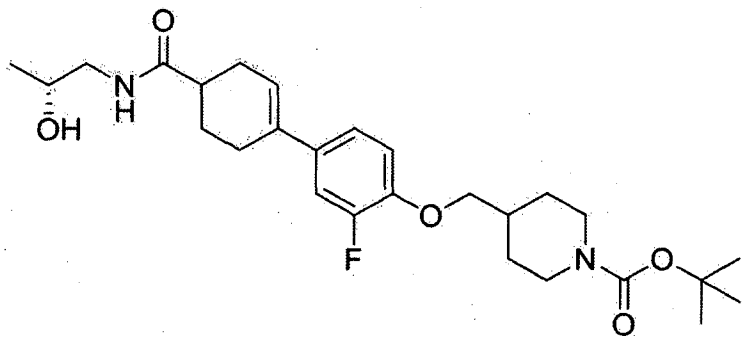
<실시예 61> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, (S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 120mg / 수율 : 53%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.14 (2H, m), 6.89 (1H, t), 6.07 (1H, s), 4.15 (2H, m), 3.96 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.52 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.76 (2H, m), 2.49 (6H, m), 2.02 (5H, m), 1.48 (9H, m), 1.27 (5H, m).

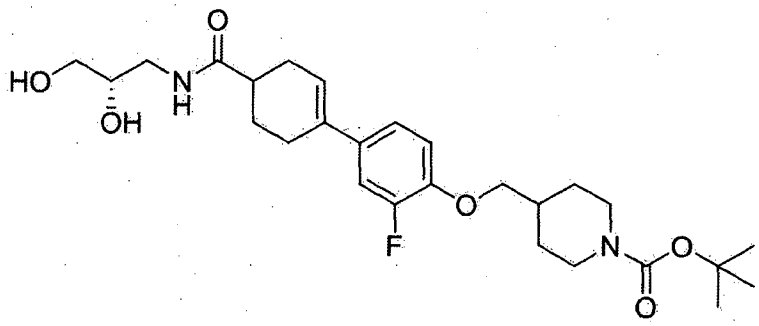
<실시예 62> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, (R)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 138mg / 수율 : 60%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.14 (2H, m), 6.89 (1H, t), 6.07 (1H, s), 4.15 (2H, m), 3.96 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.52 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.76 (2H, m), 2.49 (6H, m), 2.02 (5H, m), 1.48 (9H, m), 1.27 (5H, m).

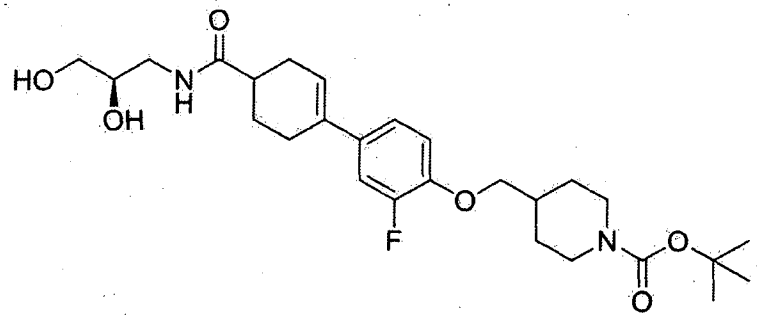
<실시예 63> tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, (S)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 185mg / 수율 : 80%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.18 (2H, m), 6.93 (1H, t), 6.11 (2H, m), 4.21 (2H, m), 3.91 (3H, m), 3.61 (4H, m), 3.03 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.16 (5H, m), 2.03 (6H, m), 1.50 (9H, m), 1.31 (2H, m).

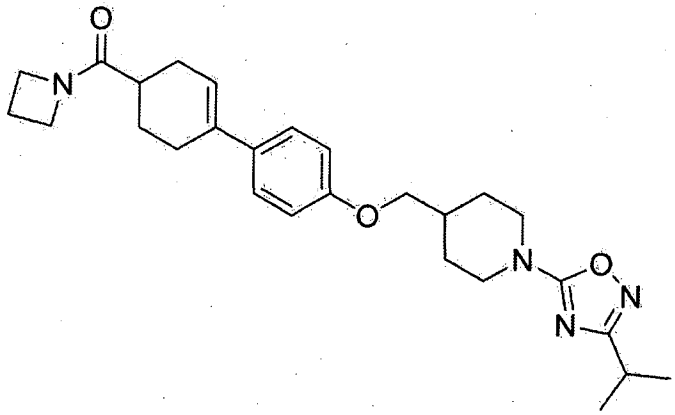
<실시예 64> tert-부틸 4-((4-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, (R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 177mg / 수율 : 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.18 (2H, m), 6.93 (1H, t), 6.11 (2H, m), 4.21 (2H, m), 3.91 (3H, m), 3.61 (4H, m), 3.03 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.16 (5H, m), 2.03 (6H, m), 1.50 (9H, m), 1.31 (2H, m).

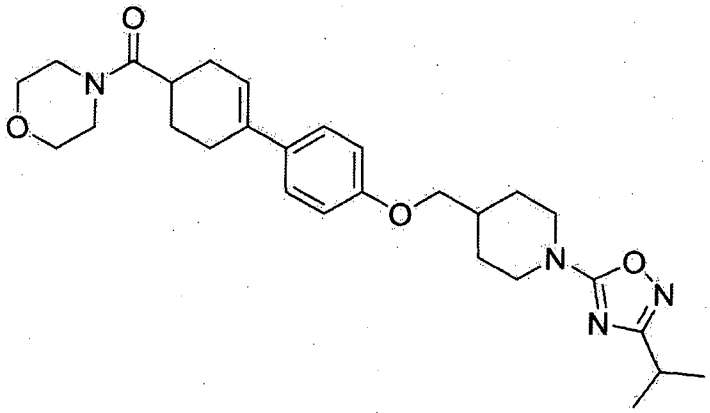
<실시예 65> 아제티딘-1-일(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 아제티딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 90mg / 수율 : 40%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.34 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.06 (1H, m), 4.24 (4H, m), 4.07 (2H, m), 3.84 (2H, m), 3.11 (2H, t), 2.91 (1H, m), 2.50 (4H, m), 2.31 (3H, m), 1.97 (5H, m), 1.47 (2H, m), 1.31 (6H, m).

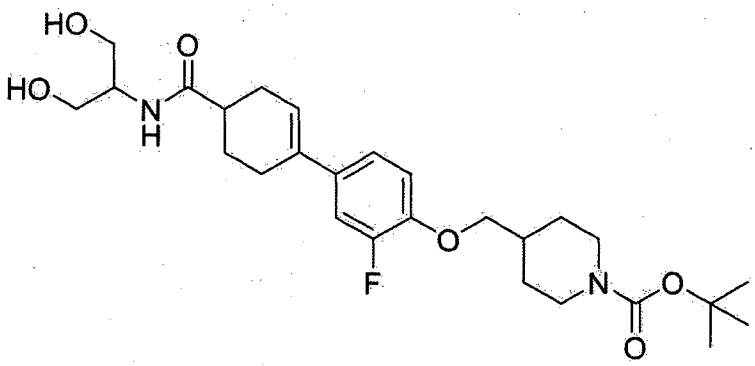
<실시예 66> (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메타논의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 190mg / 수율 : 83%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.06 (1H, m), 4.20 (2H, d), 3.84 (2H, d), 3.72 (8H, m), 3.11 (2H, t), 2.91 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.52 (3H, m), 2.31 (1H, m), 1.98 (5H, m), 1.50 (2H, m), 1.31 (6H, d).

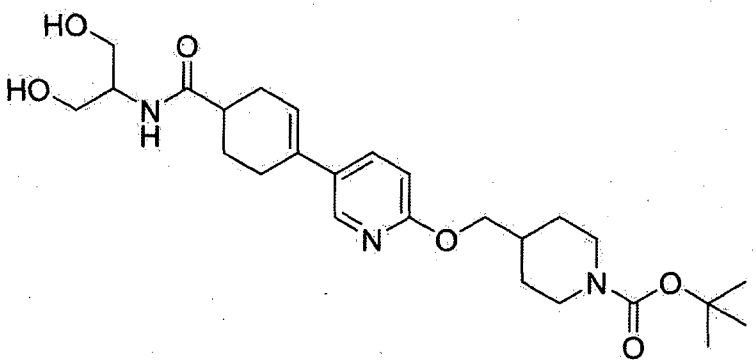
<실시예 67> tert-부틸 4-((4-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, 2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 115mg / 수율 : 53%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.10 (2H, m), 6.88 (1H, t), 6.41 (1H, m), 6.06 (1H, m), 4.15 (2H, m), 3.91 (7H, m), 2.77 (3H, m), 2.45 (6H, m), 2.02 (4H, m), 1.32 (9H, m), 1.26 (2H, m).

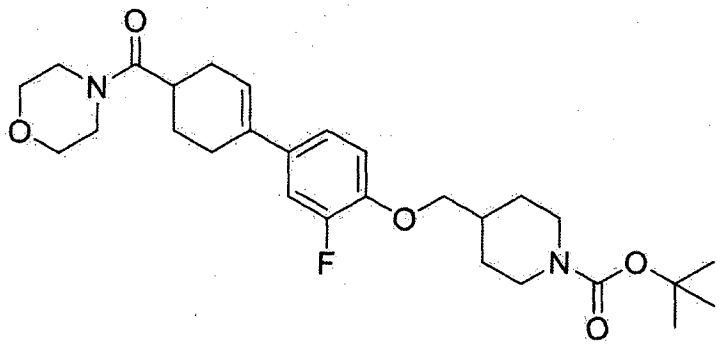
<실시예 68> tert-부틸 4-((5-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 142mg / 수율 : 63%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, s), 7.61 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.40 (1H, d), 6.04 (1H, s), 4.16 (4H, m), 4.01 (1H, m), 3.90 (4H, m), 2.76 (4H, m), 2.12 (1H, m), 1.93 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.48 (9H, m), 1.26 (2H, m).

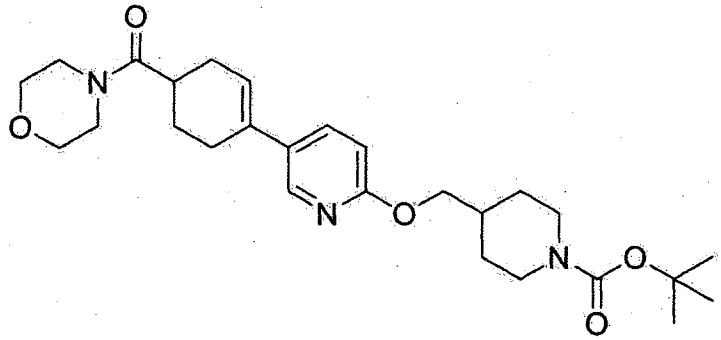
<실시예 69> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, 모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 192mg / 수율 : 83%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.14 (2H, m), 6.89 (1H, t), 6.09 (1H, m), 4.16 (2H, m), 3.88 (2H, d), 3.69 (6H, m), 3.58 (2H, m), 2.78 (3H, m), 2.48 (4H, m), 1.91 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.28 (2H, m).

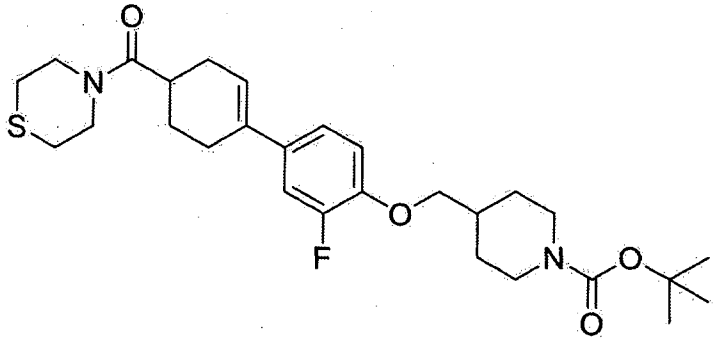
<실시예 70> tert-부틸 4-((5-(4-(모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 210mg / 수율 : 91%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, s), 7.63 (1H, d), 6.68 (1H, d), 6.05 (1H, s), 4.15 (4H, m), 3.71 (6H, m), 3.58 (2H, m), 2.77 (3H, m), 2.52 (3H, m), 2.30 (1H, m), 1.98 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.48 (9H, s), 1.27 (2H, m).

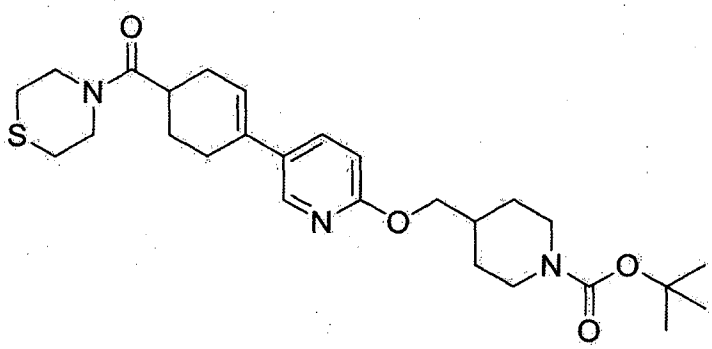
<실시예 71> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(싸이오모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, 싸이오모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 210mg / 수율 : 87%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.14 (2H, m), 6.89 (1H, t), 6.07 (1H, m), 4.16 (2H, m), 3.98 (1H, m), 3.88 (5H, d), 2.79 (2H, m), 2.66 (4H, m), 2.31 (3H, m), 2.01 (1H, m), 1.91 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.26 (2H, m).

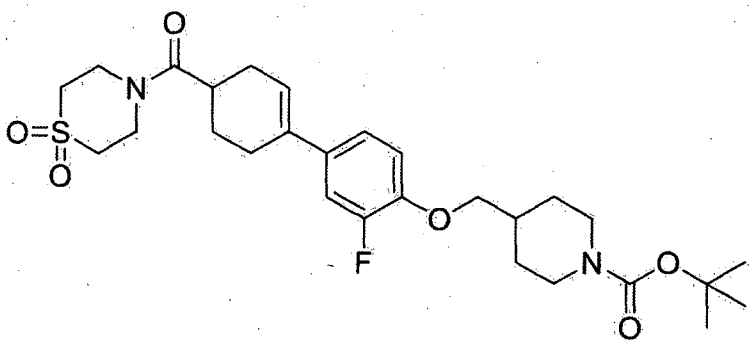
<실시예 72> tert-부틸 4-((5-(4-(싸이오모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 싸이오모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 180mg / 수율 : 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, s), 7.62 (1H, d), 6.71 (1H, d), 6.06 (1H, s), 4.16 (4H, m), 3.85 (4H, m), 2.78 (2H, m), 2.67 (4H, m), 2.55 (3H, m), 2.31 (1H, m), 1.99 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.48 (9H, s), 1.27 (2H, m).

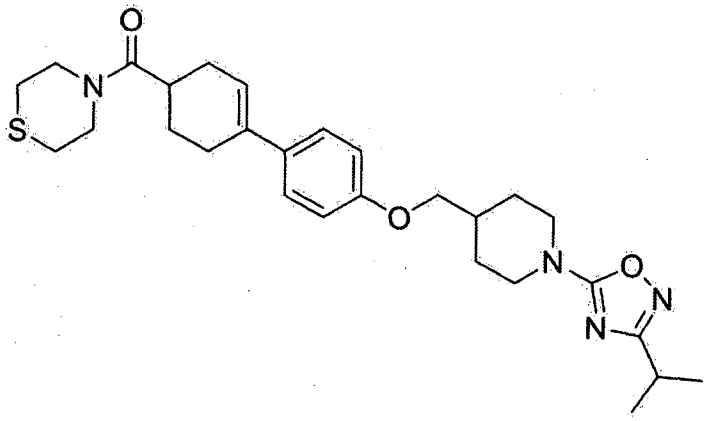
<실시예 73> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(싸이오모르폴린-1,1-디옥사이드-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(싸이오모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트 120mg 를 THF/물(50㎕/25㎕)에 녹여 교반하였다. 옥손(Oxone) 360mg 을 적가한 후 30분간 교반하였다. 반응 종결 후 에틸아세테이트 150㎕ 로 추출한 다음 브라인 100 ㎕ 로 세척한 후, 무수황산마그네슘으로 건조하고 농축 후 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 100mg / 수율 : 72%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.14 (2H, m), 6.90 (1H, t), 6.07 (1H, m), 4.19 (6H, m), 3.89 (2H, d), 3.09 (4H, d), 2.77 (3H, m), 2.54 (3H, m), 2.33 (1H, m), 2.00 (3H, m), 1.87 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.27 (2H, m).

<실시예 74> (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(싸이오모폴리노)메타논의 제조

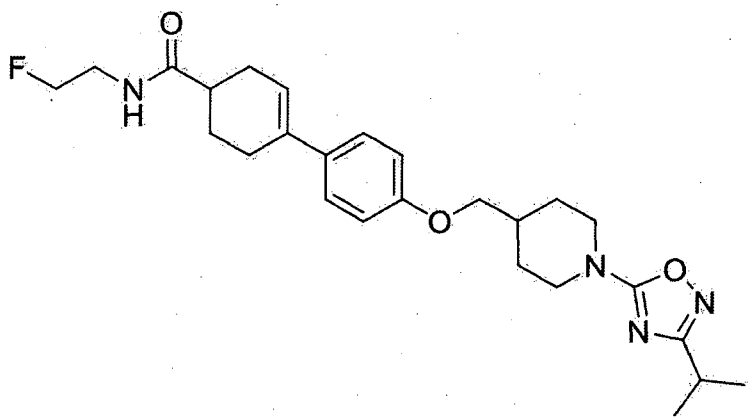


(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 싸이오모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 165mg / 수율 : 63%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.05 (1H, s), 4.23 (2H, m), 3.97 (6H, m), 3.08 (2H, t), 2.91 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.66 (4H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.03 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.32 (6H, d).

<실시예 75> N-(2-플루오로에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-

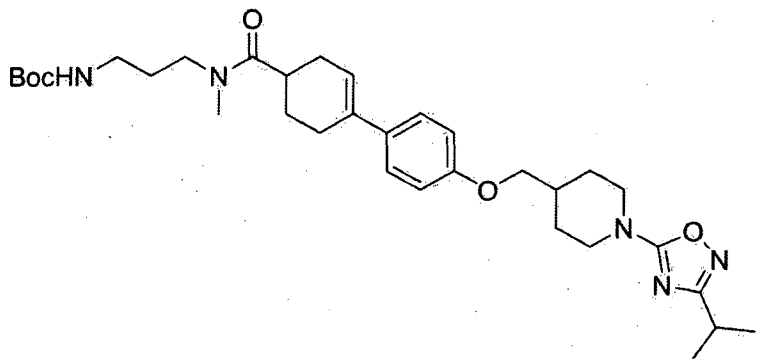
1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 2-플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 174mg / 수율 : 75%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.04 (2H, m), 4.53 (1H, m), 4.27 (2H, d), 3.86 (2H, d), 3.66 (2H, m), 3.21 (8H, m), 2.01 (5H, m), 1.45 (1H, m), 1.31 (6H, m).

<실시예 76> tert-부틸 3-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로필카바메이트의 제조

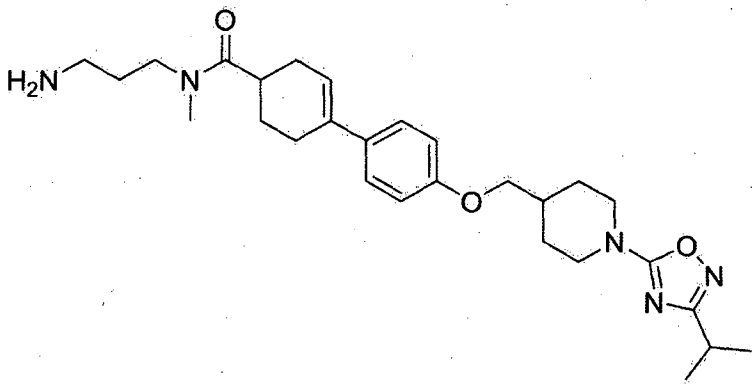


(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, tert-부틸 3-(메틸아미노)프로필카바메이트을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 160mg / 수율 : 53%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.34 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.07 (1H, m), 5.01 (1H, m), 4.21 (2H, d), 3.86 (2H, d), 3.56 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.11 (5H, m), 2.93 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.98 (1H, m), 2.01 (5H, m), 1.48 (11H, m), 1.32 (6H, d).

<실시예 77> N-(3-아미노프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-

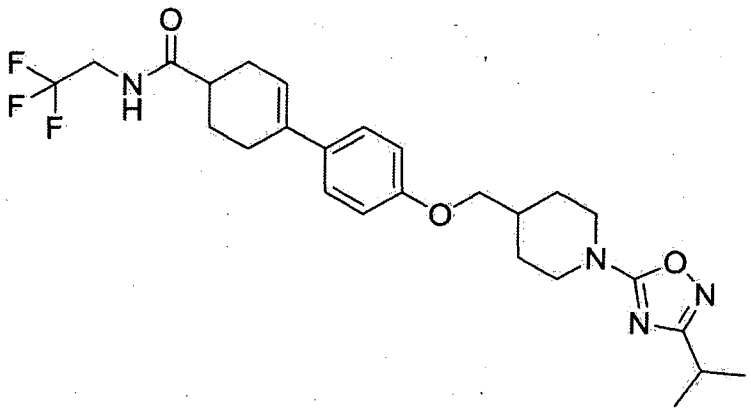
1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



tert-부틸 3-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로필카바메이트 100mg 를 DCM 25㎕에 녹여 교반하였다. 디옥산 2㎕에 용해된 4N-HCl을 적가한 후 상온에서 3시간 교반하였다. 반응 종결 후 생성되는 고체를 여과한 후 DCM 50㎕로 씻어준 후 건조하여 원하는 흰색 고체화합물을 얻었다(수득량 : 30mg / 수율 : 34%).

^{1}H NMR (400, DMSO) : 7.34 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.07 (1H, m), 5.01 (1H, m), 4.21 (2H, d), 3.86 (2H, d), 3.56 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.11 (5H, m), 2.93 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.98 (1H, m), 2.01 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.32 (6H, d).

<실시예 78> 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

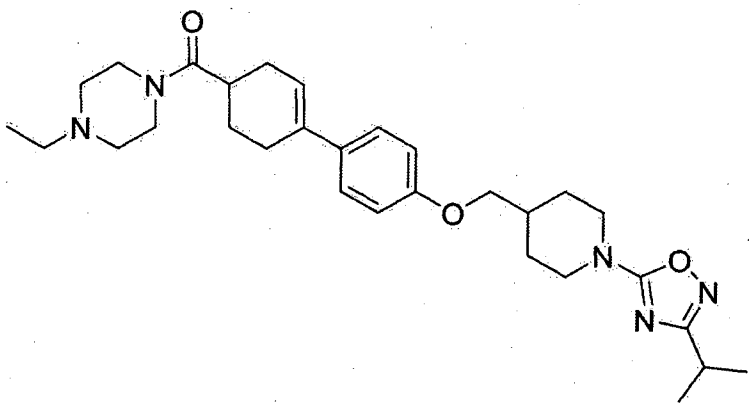


(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 2,2,2-트리플루오로에틸 아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 195mg / 수율 : 85%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.04 (1H, m), 5.96 (1H, m), 4.23 (2H, d), 3.99 (2H, m), 3.84 (2H, d), 3.12 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.48 (5H, m), 2.01 (5H, m), 1.46 (2H, m),

1.29 (6H, d).

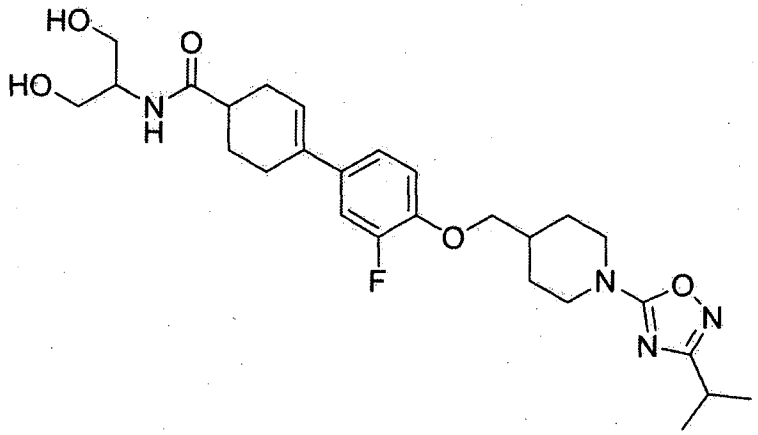
<실시예 79> (4-에틸피페라진-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, N-에틸피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 150mg / 수율 : 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.05 (1H, m), 4.23 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.70 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.08 (2H, t), 2.92 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.50 (9H, m), 2.24 (1H, m), 1.98 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.31 (6H, d), 1.11 (3H, t).

<실시예 80> N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

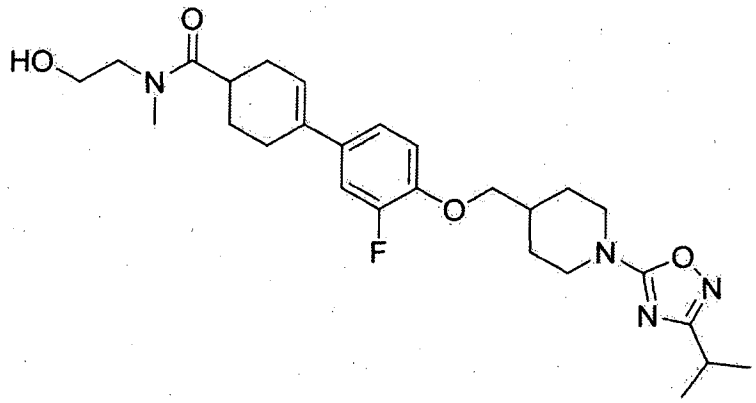


4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 250mg 를 DMF 25㎕ 에 녹여 교반하였다. EDCI 200mg, HOBt 150mg 을 순차적으로 적가한 후 10분간 추가적으로 교반하였다. 2-아미노-1,3-프로판디올 100mg 을 적가한 후 상온에서 12시간 교반하였다. 반응 종결 후 증류수 50 ㎕ 를 0℃에서 천천히 가하고 생성되는 고체를 여과하여 건조하

여 원하는 흰색 고체화합물을 얻었다(수득량 : 210mg / 수율 : 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.14 (2H, m), 6.91 (1H, t), 6.37 (1H, m), 6.07 (1H, m), 4.24 (2H, d), 4.01 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.81 (4H, m), 3.15 (2H, t), 2.94 (1H, m), 2.64 (2H, m), 2.50 (5H, m), 2.14 (2H, m), 1.92 (2H, d), 1.88 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.30 (6H, d).

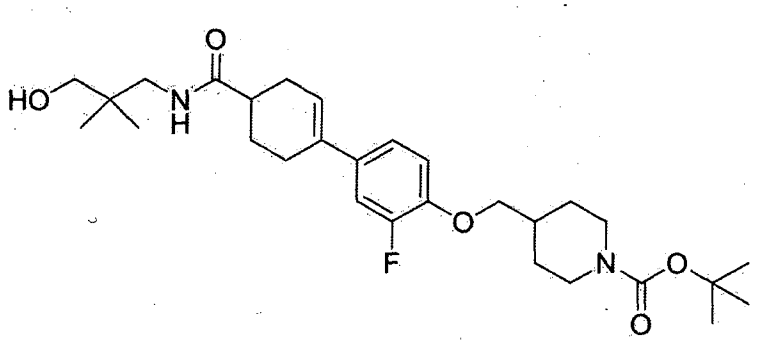
<실시예 81> 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, 2-(메틸아미노)에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 168mg / 수율 : 73%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, d), 7.11(1H, d), 6.91(1H, m), 6.11 (1H, s), 4.26 (2H, d), 3.94 (2H, d), 3.84 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.05 (1H, s), 2.91 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.25-2.61 (4H, m), 1.85-2.19 (5H, m), 1.43 (2H, m), 1.30 (6H, d).

<실시예 82> tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조

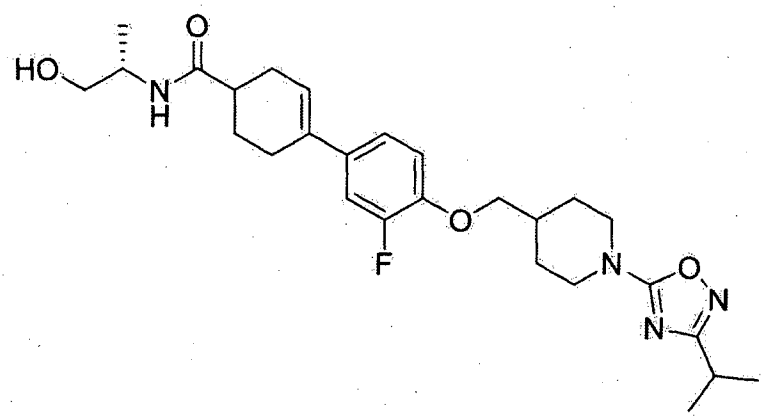


(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, 3-아미노-2,2-디메틸프로판-1-올 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한

방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 150mg / 수율 : 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, d), 7.11(1H, d), 6.91(1H, m), 6.11 (1H, s), 6.00 (1H, m), 4.19 (2H, m), 3.89 (3H, m), 3.18 (4H, m), 2.81 (2H, m), 2.45-2.61 (5H, m), 1.85-2.19 (4H, m), 1.48 (9H, s), 1.34 (2H, m), 0.89 (6H, d).

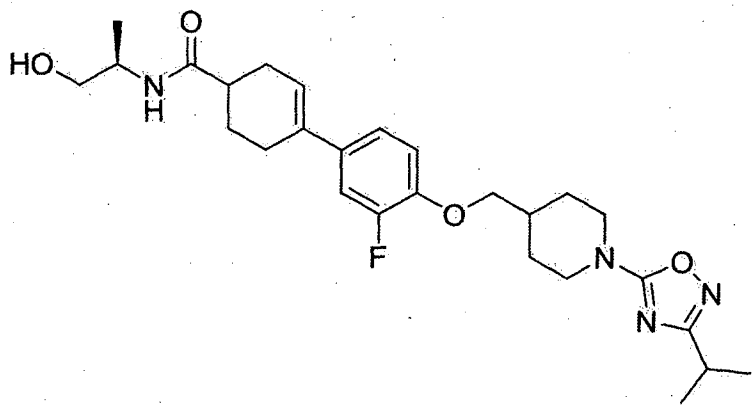
<실시예 83> 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, (S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 95mg / 수율 : 48%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, d), 7.11(1H, d), 6.91(1H, m), 6.11 (1H, s), 5.71 (1H, d), 4.25 (2H, d), 4.16 (1H, m), 3.92 (2H, d), 3.65 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 2.12 (2H, m), 1.98 (2H, d), 1.48 (2H, m), 1.36(6H, d), 1.21(3H, d).

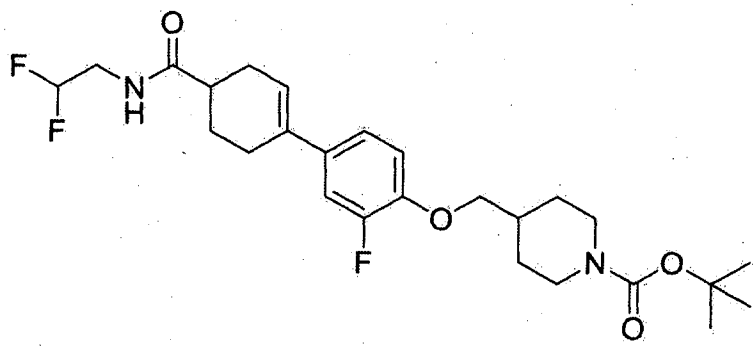
<실시예 84> 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, (R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 120mg / 수율 : 53%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, d), 7.11(1H, d), 6.91(1H, m), 6.11 (1H, s), 5.71 (1H, d), 4.25 (2H, d), 4.16 (1H, m), 3.92 (2H, d), 3.65 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 2.12 (2H, m), 1.98 (2H, d), 1.48 (2H, m), 1.36(6H, d), 1.21(3H, d).

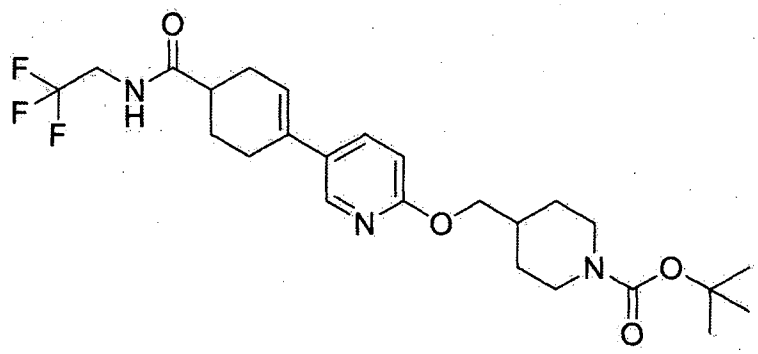
<실시예 85> tert-부틸 4-((4-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, 2,2-디플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 150mg / 수율 : 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, d), 7.11(1H, d), 6.91(1H, m), 6.11 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.85 (1H, m), 4.16 (2H, m), 3.87 (2H, d), 3.69 (2H, m), 2.77 (2H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 2.12 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.89 (3H, m), 1.46(9H, s), 1.25(3H, m).

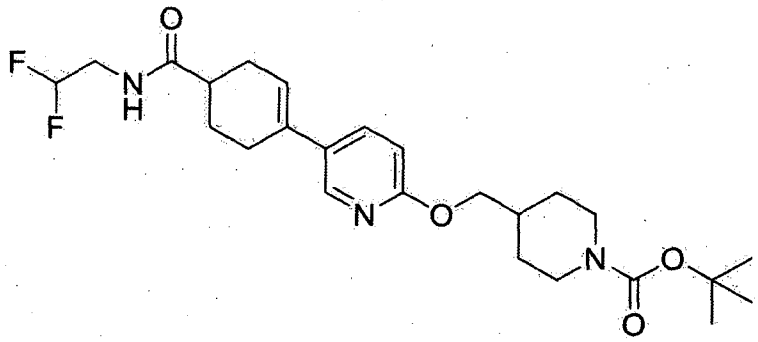
<실시예 86> tert-부틸 4-((5-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 2,2,2-트리플루오로에틸아민 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 110mg / 수율 : 48%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, d), 7.61(1H, d), 6.70(1H, d), 6.05(1H, s), 5.86 (1H, m), 4.16 (4H, d), 3.99 (2H, m), 2.76 (2H, m),2.35-2.61 (5H, m), 2.12 (1H, m), 1.89 (2H, m), 1.81(2H, d), 1.48(9H, s), 1.33(2H, m).

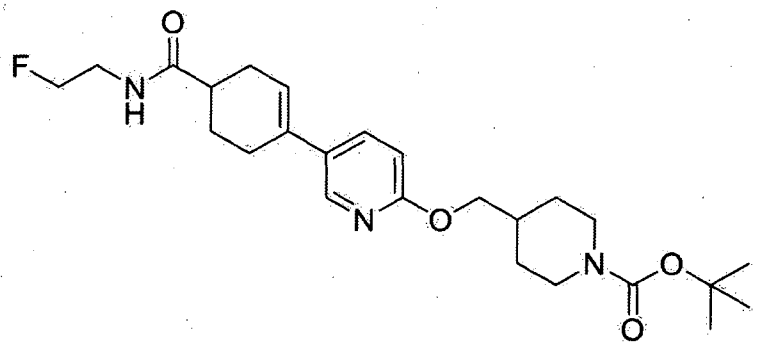
<실시예 87> tert-부틸 4-((5-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 2,2-디플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 150mg / 수율 : 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, d), 7.61(1H, d), 6.70(1H, d), 6.05 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.85 (1H, m), 4.16 (4H, d), 3.70 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 2.12 (1H, m), 1.98 (2H, m), 1.82 (2H, d), 1.48(9H, s), 1.29(3H, m).

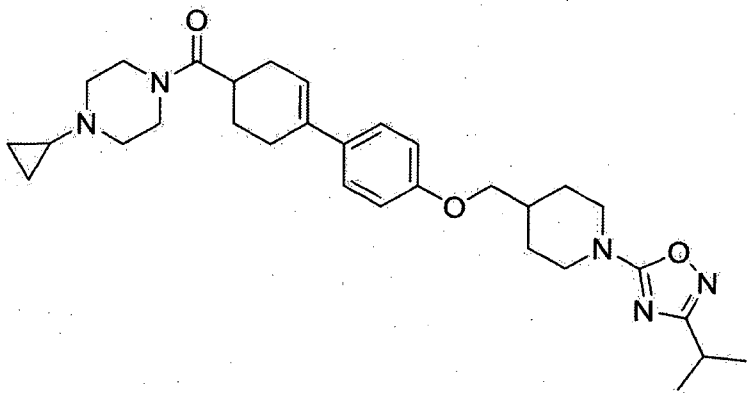
<실시예 88> tert-부틸 4-((5-(4-(2-플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 2-플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 120mg / 수율 : 52%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14 (1H, d), 7.61(1H, d), 6.70(1H, d), 6.05 (1H, s), 5.93 (1H, m), 4.55 (2H, m), 4.16 (4H, d), 3.67 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 2.12 (1H, m), 1.98 (2H, m), 1.82 (2H, d), 1.48(9H, s), 1.29(3H, m).

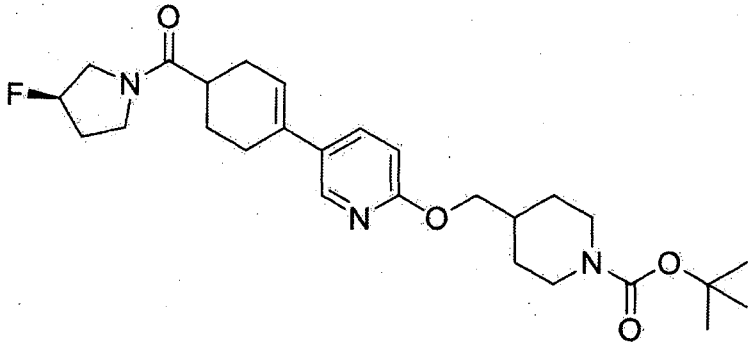
<실시예 89> (4-싸이클로프로필피페라진-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-3-아미노-1,2-프로판디올을 사용하는 대신에, 싸이클로프로필피페라진 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 17>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 210mg / 수율 : 87%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.85(2H, d), 6.05(1H, d), 4.22 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.66 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.12 (3H, m), 2.81 (3H, m), 2.35-2.61 (8H, m), 1.91-2.14 (6H, m), 1.68 (1H, m), 1.48 (2H, m), 1.32(6H, d), 1.15(1H, m), 0.48(4H, m).

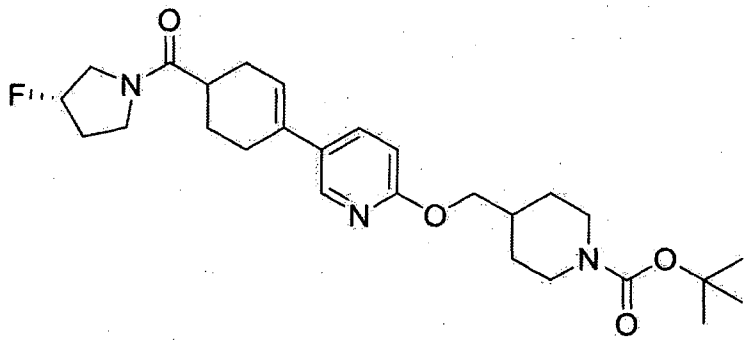
<실시예 90> tert-부틸 4-((5-(4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-3-플루오로피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 165mg / 수율 : 72%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.15 (1H, s), 7.63(1H, d), 6.70(1H, d), 6.08 (1H, s), 5.31 (1H, m), 4.16 (4H, m), 3.53-4.01(2H, m), 2.76 (2H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 1.80-2.16 (6H, m), 1.48(9H, s), 1.29(3H, m).

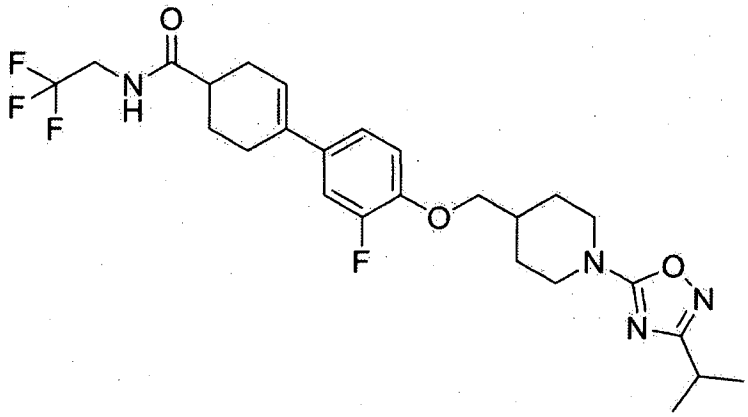
<실시예 91> tert-부틸 4-((5-(4-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-3-플루오로피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 24>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 120mg / 수율 : 53%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.15 (1H, s), 7.63(1H, d), 6.70(1H, d), 6.08 (1H, s), 5.31 (1H, m), 4.16 (4H, m), 3.53-4.01(2H, m), 2.76 (2H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 1.80-2.16 (6H, m), 1.48(9H, s), 1.29(3H, m).

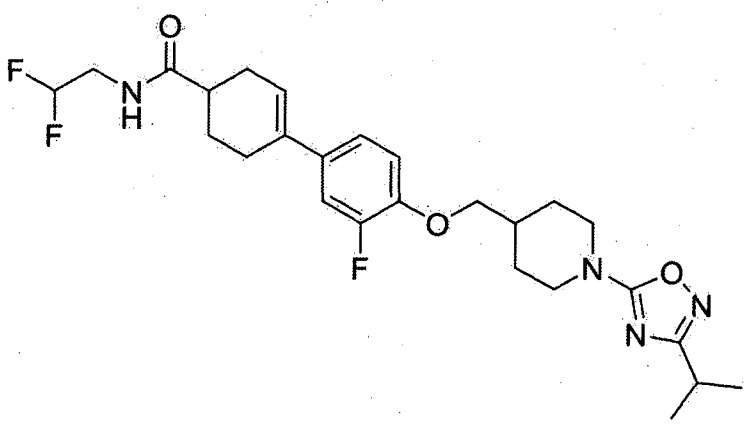
<실시예 92> 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, 2,2,2-트리플루오로에틸아민 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 140mg / 수율 : 62%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.91(1H, m), 6.07(1H, d), 5.80 (1H, m), 4.22 (2H, d), 3.99 (1H, m), 3.92 (2H, d), 3.12 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.32(6H, d).

<실시예 93> N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

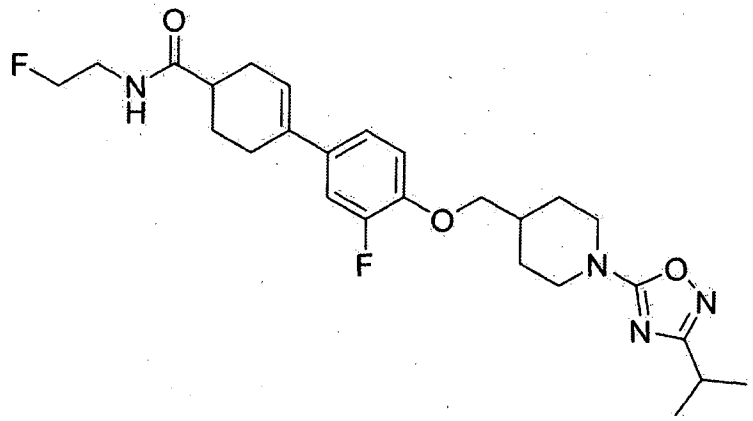


2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, 2,2-디플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 110mg / 수율 : 49%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.91(1H, m), 6.07(1H, d), 5.89 (1H, m), 5.81 (1H, m), 4.22(2H, d), 3.99 (1H, m), 3.69 (2H, m), 3.12 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.32(6H, d).

<실시예 94> 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-플루오로에틸)싸이클로헥

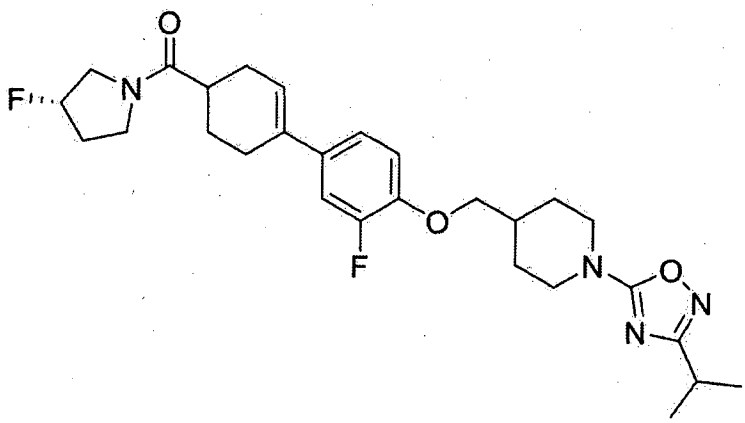
스-3-엔카복스아마이드의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, 플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 120mg / 수율 : 53%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.91(1H, m), 6.07(1H, d), 5.94 (1H, s), 4.55(2H, m), 4.22 (2H, d), 3.99 (1H, m), 3.63 (2H, m), 3.12 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.32(6H, d).

<실시예 95> (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논의 제조

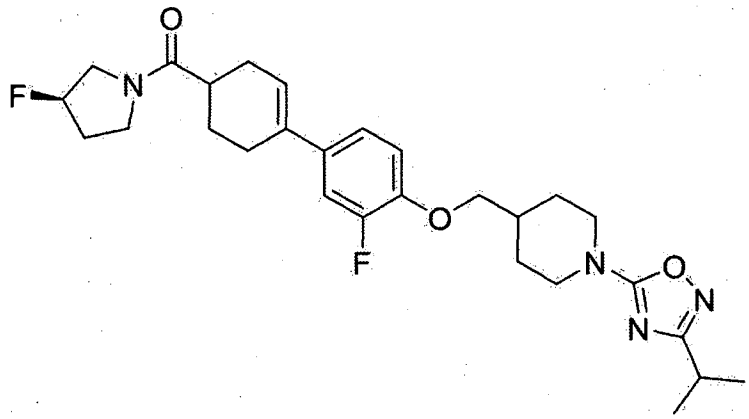


2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, (S)-3-플루오로피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 185mg / 수율 : 78%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.91(1H, m), 6.10(1H, s), 5.30 (1H, m), 4.22(2H, d), 3.95 (2H, d), 3.75 (4H, m), 3.12 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.32(6H, d).

<실시예 96> (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-플

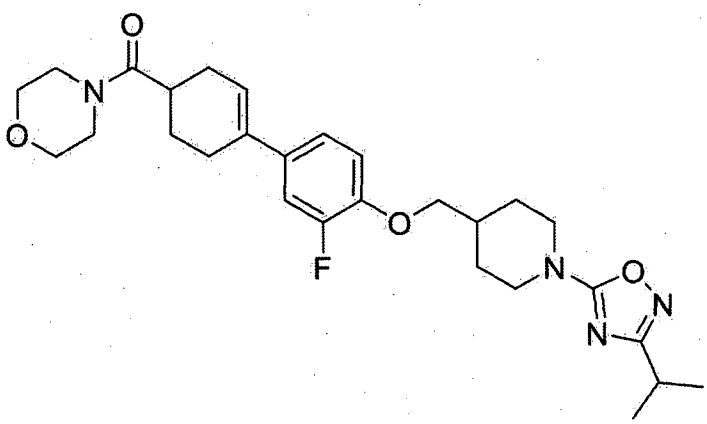
루오로피롤리딘-1-일)메타논의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, (R)-3-플루오로피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 150mg / 수율 : 64%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.91(1H, m), 6.10(1H, s), 5.30 (1H, m), 4.22(2H, d), 3.95 (2H, d), 3.75 (4H, m), 3.12 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.32(6H, d).

<실시예 97> (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메타논의 제조

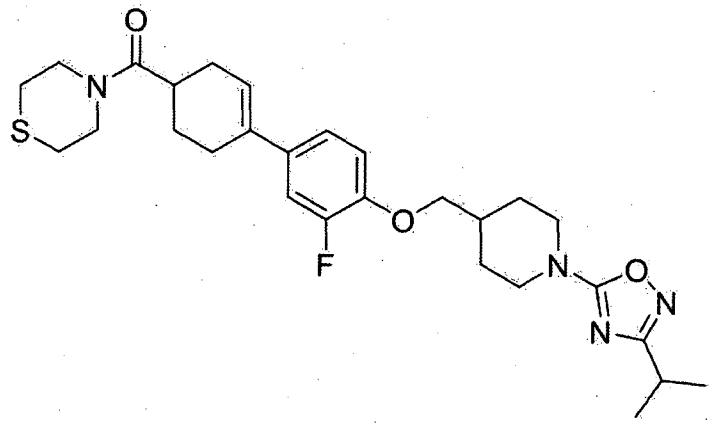


2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, 모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 190mg / 수율 : 83%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.91(1H, m), 6.09(1H, s), 4.21 (2H, d), 3.91(2H, d), 3.72 (6H, m), 3.59 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.78(1H, m), 2.35-2.61 (3H, m), 2.30 (1H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.32(6H, d).

<실시예 98> (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(싸이오모

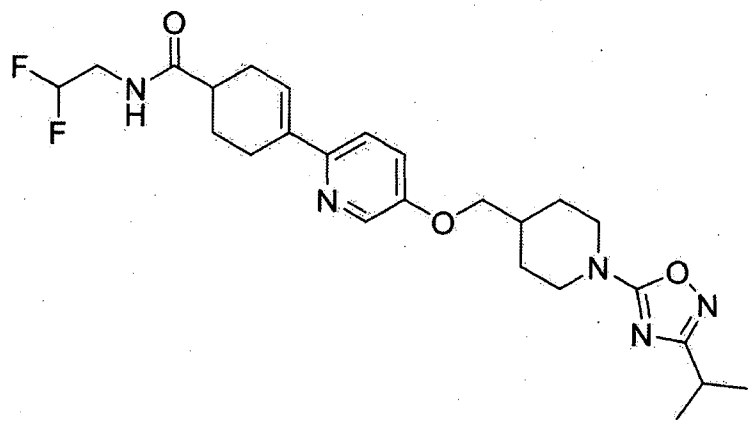
폴리노)메타논의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, 싸이오모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 200mg / 수율 : 78%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.91(1H, m), 6.09(1H, s), 4.21 (2H, d), 3.91(6H, m), 3.13 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.78(1H, m), 2.65(4H, m), 2.35-2.61 (5H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.48 (2H, m), 1.32(6H, d).

<실시예 99> N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

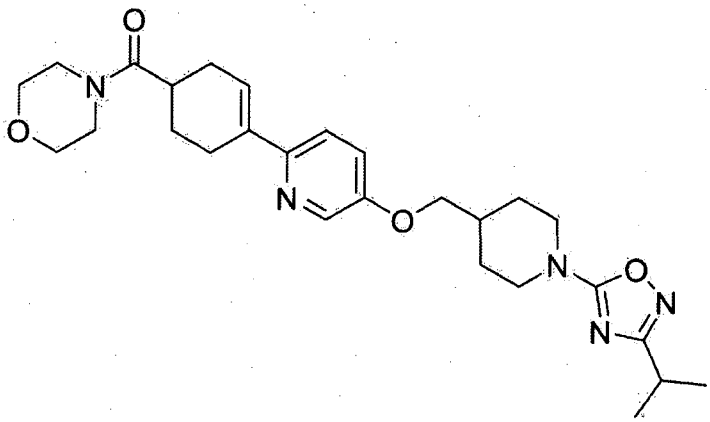


(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 2,2-디플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 36>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 165mg / 수율 : 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.25 (1H, d), 7.34(1H, d), 7.16(1H, d), 6.56 (1H, s), 5.89 (1H, m), 5.83 (1H, m), 4.24 (2H, d), 3.89(2H, d), 3.71(2H, m), 3.12(2H, m), 2.92(1H, m), 2.75(1H, m), 2.51(4H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.49 (2H, m), 1.32(6H, d).

<실시예 100> (4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메

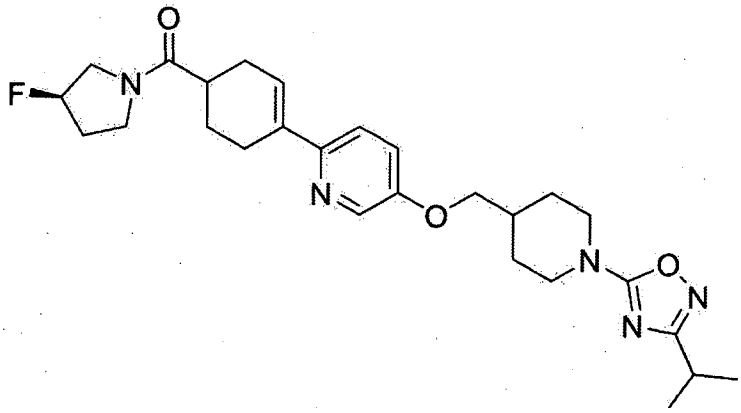
타논의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 36>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 : 200mg / 수율 : 87%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.25 (1H, d), 7.34(1H, d), 7.16(1H, d), 6.56 (1H, s), 4.24 (2H, d), 3.90 (2H, d), 3.72 (6H, m), 3.58(2H, m), 3.12(2H, m), 2.92(1H, m), 2.78(2H, m), 2.57(2H, m), 2.37(1H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.49 (2H, m), 1.32(6H, d).

<실시예 101> ((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조

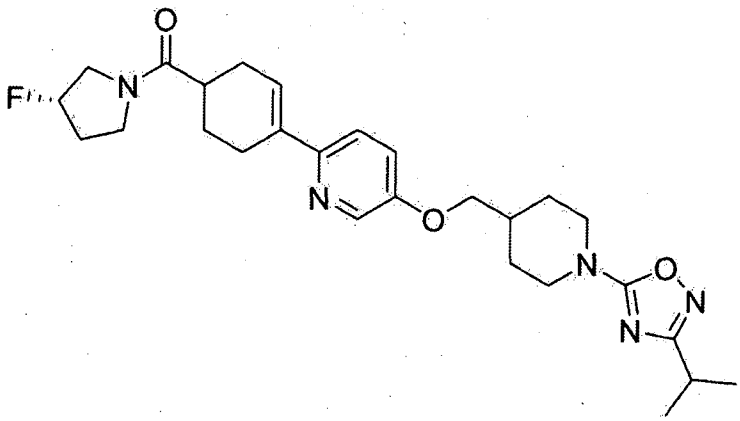


(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-3-플루오로피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 36>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 210mg / 수율 86%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.25 (1H, d), 7.34(1H, m), 7.16(1H, m), 6.58 (1H, s), 5.30 (1H, m), 4.23 (2H, d), 3.55-3.99 (6H, m), 3.12(2H, m), 2.92(1H, m), 2.25-2.83 (6H, m), 1.83-2.21 (6H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

<실시예 102> ((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸

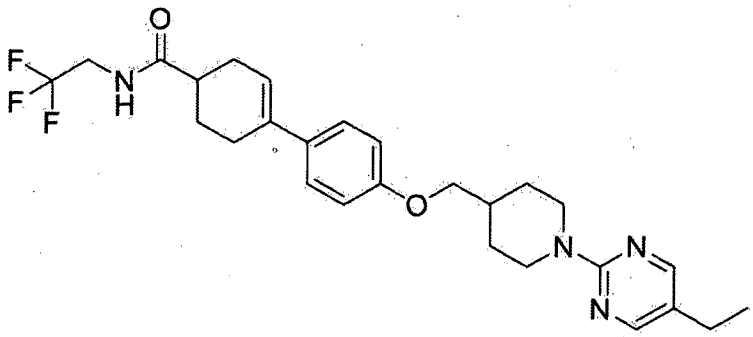
이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-3-플루오로피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 36>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 220mg / 수율 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.25 (1H, d), 7.34(1H, m), 7.16(1H, m), 6.58 (1H, s), 5.30 (1H, m), 4.23 (2H, d), 3.55-3.99 (6H, m), 3.12(2H, m), 2.92(1H, m), 2.25-2.83 (6H, m), 1.83-2.21 (6H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

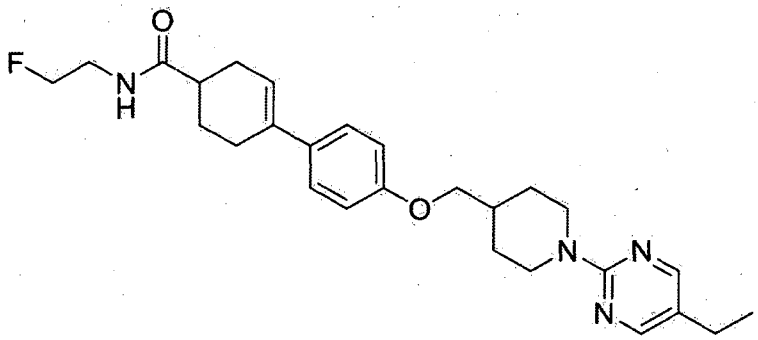
<실시예 103> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 2,2,2-트리플루오로에틸아민 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 190mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.31(2H, d), 6.86(2H, d), 6.03 (1H, s), 4.58 (1H, m), 4.79 (2H, d), 3.99 (2H, m), 3.84(2H, d), 2.96(2H, m), 2.51 (7H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.39 (2H, m), 1.21(3H, m).

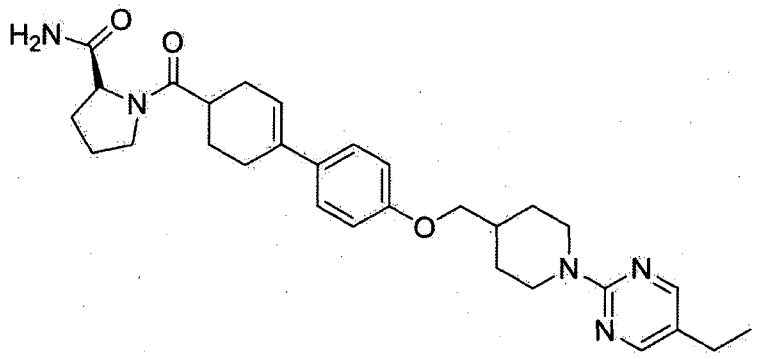
<실시예 104> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 72%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.31(2H, d), 6.86(2H, d), 6.03 (1H, s), 4.58 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.59 (1H, m), 3.85 (2H, d), 3.63(2H, m), 2.96(2H, m), 2.51 (7H, m), 1.83-2.21 (5, m), 1.39 (2H, m), 1.21(3H, m).

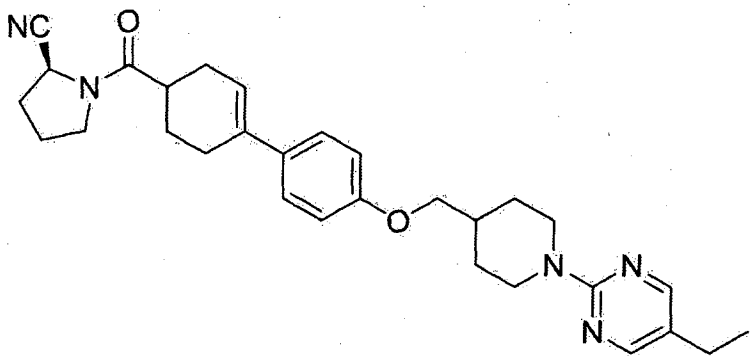
<실시예 105> (2S)-1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-피롤리딘-2-카복스아마이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 160mg / 수율 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.21 (2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06 (1H, s), 5.32 (1H, s), 4.79 (2H, d), 4.67 (1H, d), 3.85 (2H, d), 3.68(1H, m), 3.58(1H, m), 2.95 (2H, m), 2.74 (1H, m), 2.27-2.62 (7H, m), 1.83-2.21 (10H, m), 1.39 (2H, m), 1.21(3H, m).

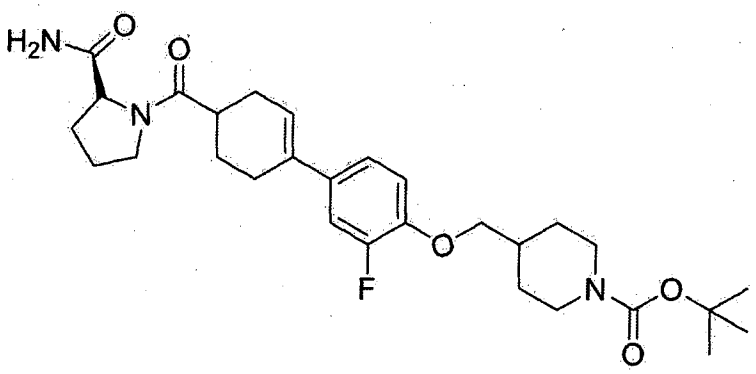
<실시예 106> (2S)-1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카르보니트릴의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-피롤리딘-2-카보나이트릴 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 220mg / 수율 83%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.23 (2H, s), 7.32(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06 (1H, s), 4.79 (3H, m), 3.85 (2H, d), 3.75 (1H, m), 3.59 (1H, m), 2.99(2H, m), 2.4-2.71(7H, m), 1.83-2.38 (10H, m), 1.39 (2H, m), 1.21(3H, m).

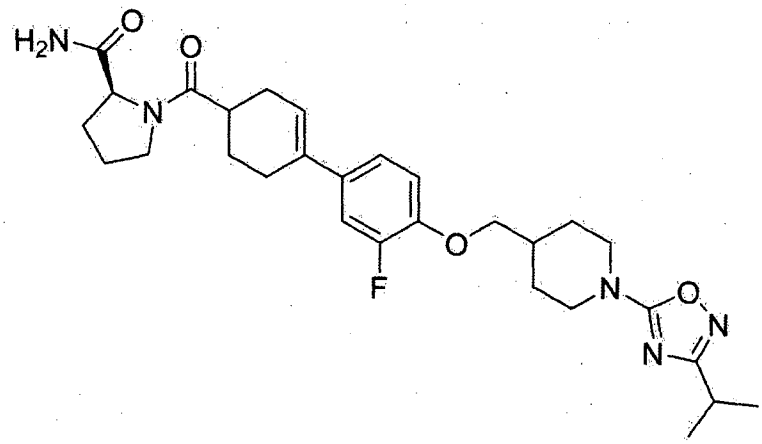
<실시예 107> tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2-카바모일피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, (S)-피롤리딘-2-카복스아마이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 210mg / 수율 82%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (3H, m), 6.91(1H, m), 6.09 (1H, s), 5.32 (1H, s), 4.67 (1H, d), 4.17 (2H, d), 3.88 (2H, d), 3.62(2H, m), 2.29-2.82 (5H, m), 1.83-2.21 (8H, m), 1.49 (9H, s), 1.29(2H, m).

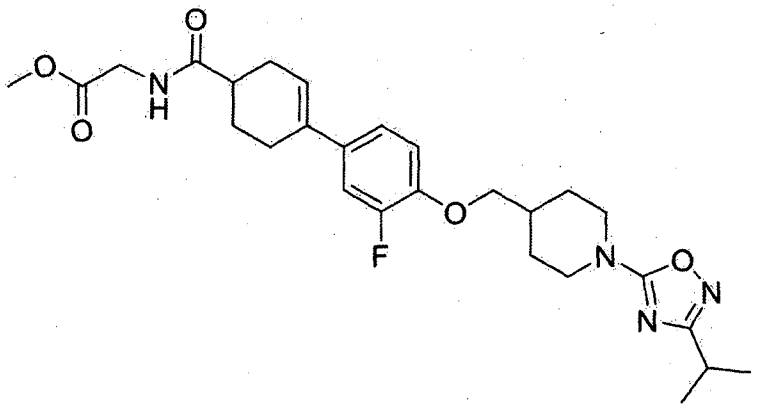
<실시예 108> (2S)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카복스아마이드의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, (S)-피롤리딘-2-카복스아마이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (3H, m), 6.91(1H, m), 6.10 (1H, s), 5.32 (1H, s), 4.67 (1H, d), 4.22 (2H, d), 3.92 (2H, d), 3.62(2H, m), 3.12(2H, m), 2.91 (1H, m), 2.29-2.82 (6H, m), 1.83-2.21 (7H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

<실시예 109> (메틸 2-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)아세테이트의 제조

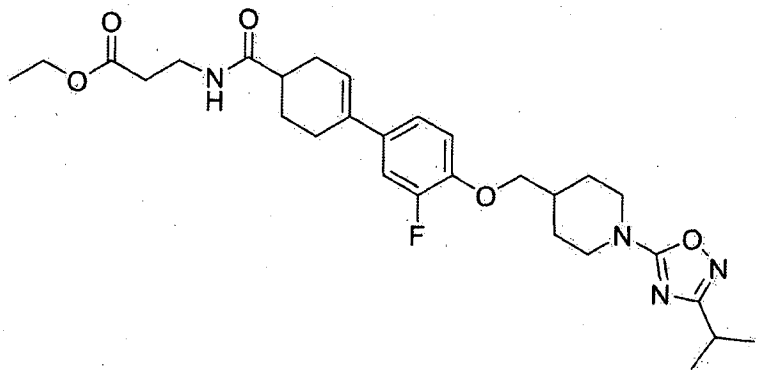


2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, 메틸 2-아미노아세테이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 850mg / 수율 83%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.90(1H, m), 6.08 (1H, s), 4.21 (2H, d), 4.11 (2H, d), 3.91 (2H, d), 3.80 (3H, s), 3.12(2H, m), 2.91 (1H, m), 2.49 (5H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

<실시예 110> 에틸 3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔

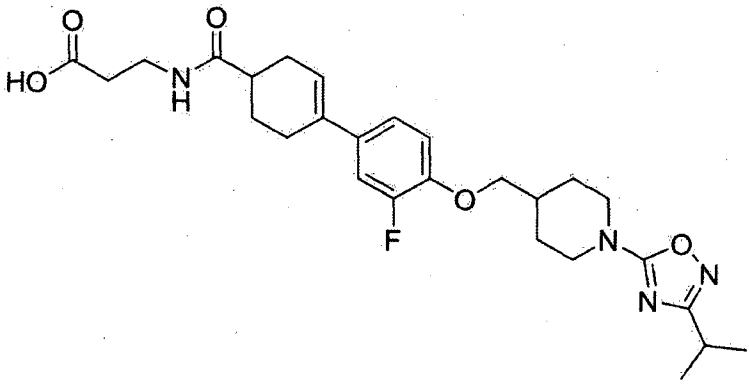
카복스아미도)프로파노에이트의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, 에틸 3-아미노프로파노에이트을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 940mg / 수율 86%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.90(1H, m), 6.08 (1H, s), 4.21 (4H, m), 3.91 (2H, d), 3.58 (2H, m), 3.12(2H, m), 2.91 (1H, m), 2.58(2H, m), 2.49 (5H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d), 1.29(3H, m).

<실시예 111> 3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노익 엑시드의 제조

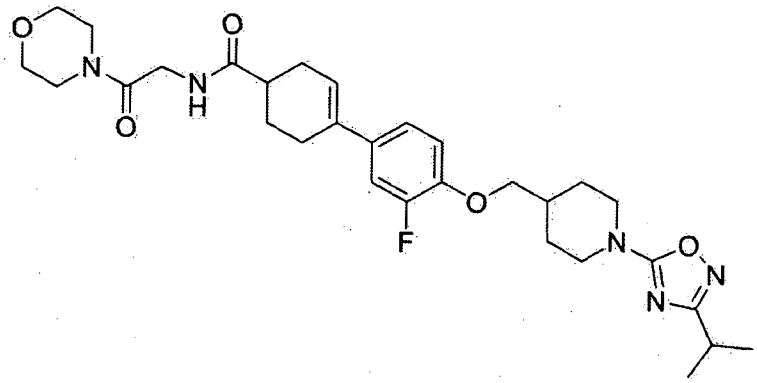


질소 하에서, 500㎕ 플라스크에 에틸 3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노에이트 2000mg 을 THF/물/에탄올(100㎕/50㎕/10㎕)에 녹여 교반하였다. 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 1.4g 을 적가후 상온에서 18시간 반응시켰다. 반응 종결 후 농축된 HCl을 사용하여 pH를 1~2로 조절하였다. 생성된 고체를 여과 후 건조하여 원하는 표제 화합물을 제조하였다(수득량 660mg / 수율 88%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.90(1H, m), 6.08 (1H, s), 4.21 (2H, m), 3.91 (2H, d), 3.58 (2H, m), 3.12(2H, m), 2.91 (1H, m), 2.58(2H, m), 2.49 (5H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.49 (2H,

m), 1.31(6H, d).

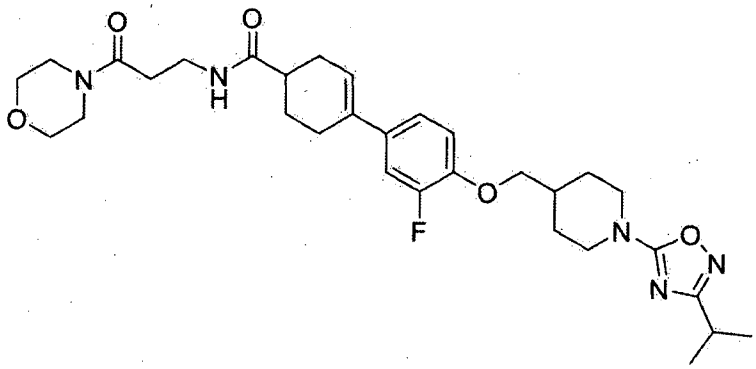
<실시예 112> 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-모폴리노-2-옥소에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



질소 하에서, 100㎕ 플라스크에 2-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)아세틱 엑시드 250mg 를 DMF 20㎕ 에 녹여 교반하였다. EDCI 140mg, HOBt 110mg 을 순차적으로 적가한 후 10분간 추가적으로 교반하였다. 모르폴린 0.1㎕ 을 적가한 후 상온에서 5시간 교반하였다. 반응 종결 후 증류수 50 ㎕ 를 0℃에서 천천히 가하고 생성되는 고체를 여과하여 건조하여 원하는 흰색 고체화합물을 얻었다 (수득량 160mg / 수율 72%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.90(1H, m), 6.71(1H, m), 6.07 (1H, s), 4.21 (2H, m), 4.11(2H, d), 3.91 (2H, d), 3.71(6H, m), 3.48 (2H, m), 3.12(2H, m), 2.91 (1H, m), 2.49 (5H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

<실시예 113> 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-모폴리노-3-옥소프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

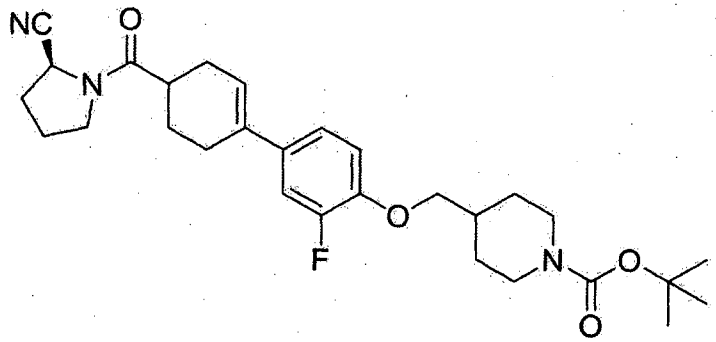


2-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)아세틱 엑시드를 사용하는 대신, 3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-

옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노익 엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 112>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 155mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (2H, m), 6.90(1H, m), 6.50(1H, m), 6.06 (1H, s), 4.22 (2H, d), 3.91 (2H, d), 3.71(6H, m), 3.48 (2H, m), 3.12(2H, m), 2.91 (1H, m), 2.55(2H, m), 2.49 (5H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

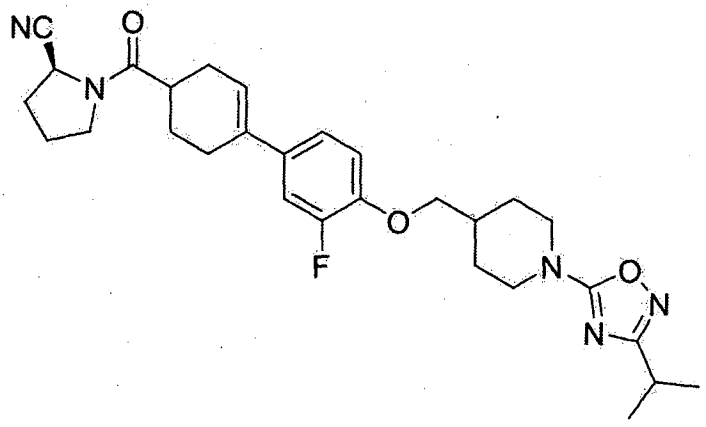
<실시예 114> tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2-시아노피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-(-)-3-피롤리디놀을 사용하는 대신에, (S)-피롤리딘-2-카보나이트릴 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 44>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (3H, m), 6.91(1H, m), 6.09 (1H, s), 4.67 (1H, d), 4.17 (2H, d), 3.88 (2H, d), 3.62(2H, m), 2.29-2.82 (5H, m), 1.83-2.21 (8H, m), 1.49 (9H, s), 1.29(2H, m).

<실시예 115> (2S)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카르보니트릴의 제조

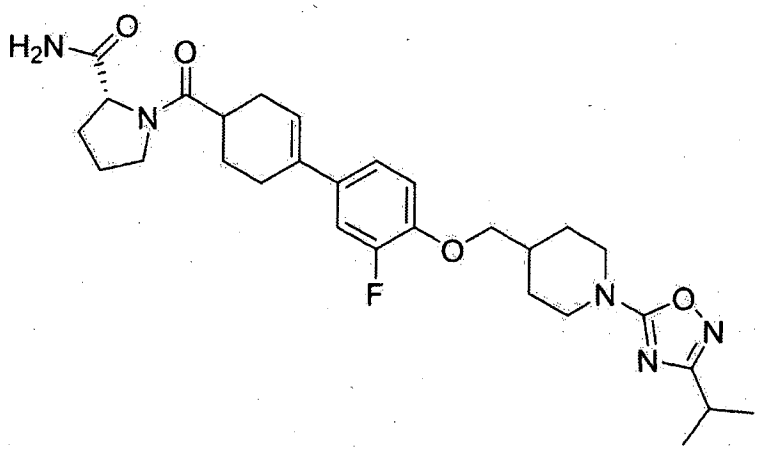


2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, (S)-피롤리딘-2-

카보나이트릴 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 190mg / 수율 82%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (3H, m), 6.91(1H, m), 6.10 (1H, s), 4.67 (1H, d), 4.22 (2H, d), 3.92 (2H, d), 3.62(2H, m), 3.12(2H, m), 2.91 (1H, m), 2.29-2.82 (6H, m), 1.83-2.21 (7H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

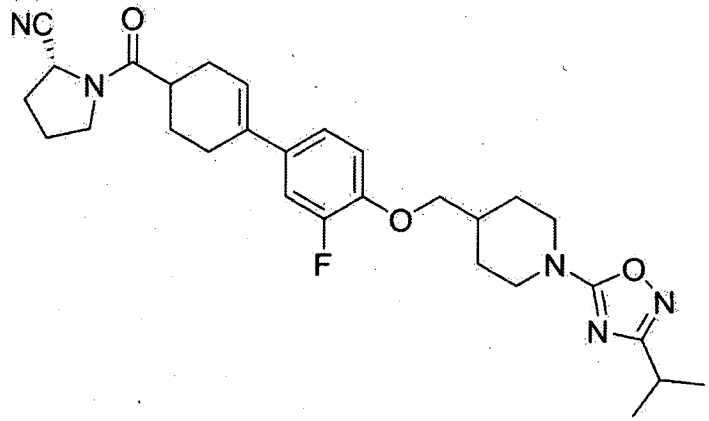
<실시예 116> (2R)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카복스아마이드의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, (R)-피롤리딘-2-카복스아마이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 210mg / 수율 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (3H, m), 6.91(1H, m), 6.10 (1H, s), 5.32 (1H, s), 4.67 (1H, d), 4.22 (2H, d), 3.92 (2H, d), 3.62(2H, m), 3.12(2H, m), 2.91 (1H, m), 2.29-2.82 (6H, m), 1.83-2.21 (7H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

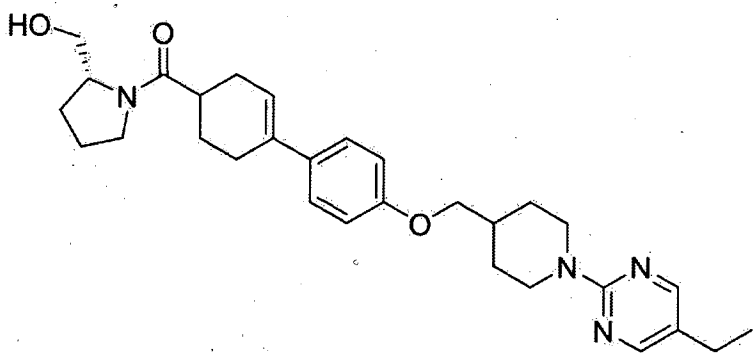
<실시예 117> (2R)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카르보니트릴의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, (R)-피롤리딘-2-카보나이트릴 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 165mg / 수율 73%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (3H, m), 6.91(1H, m), 6.10 (1H, s), 4.67 (1H, d), 4.22 (2H, d), 3.92 (2H, d), 3.62(2H, m), 3.12(2H, m), 2.91 (1H, m), 2.29-2.82 (6H, m), 1.83-2.21 (7H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

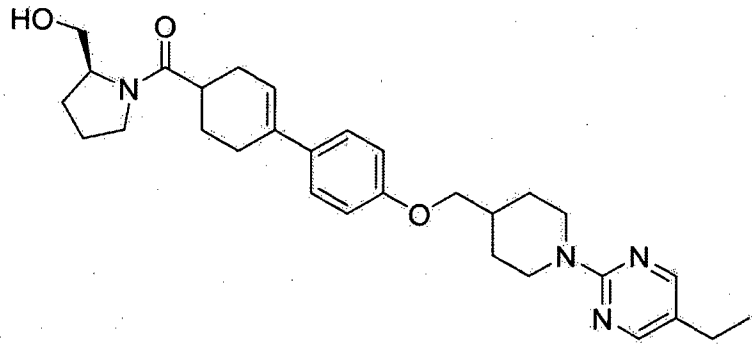
<실시예 118> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-피롤리딘-2-일메탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 240mg / 수율 86%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.32(1H, d), 6.86 (1H, d), 6.06 (1H, s), 5.19 (1H, m), 4.88 (2H, d), 4.30(1H, m), 3.85(2H, d), 3.62 (4H, m), 2.92 (2H, m), 2.25-2.78(7H, m), 1.83-2.21 (9H, m), 1.61 (1H, m), 1.31(2H, m), 1.22(3H, m).

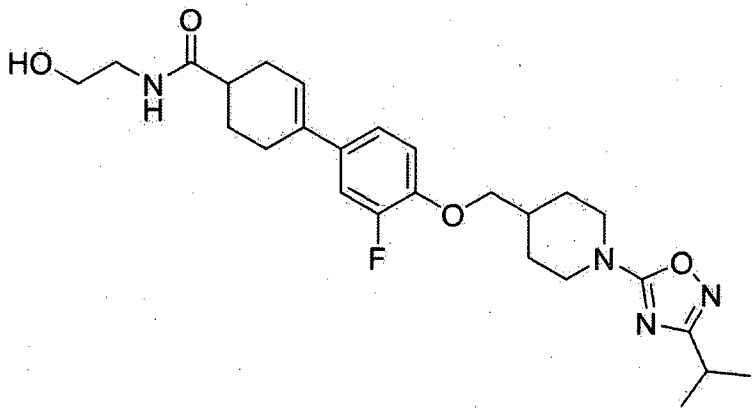
<실시예 119> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-피롤리딘-2-일메탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 220mg / 수율 83%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.32(1H, d), 6.86 (1H, d), 6.06 (1H, s), 5.19 (1H, m), 4.88 (2H, d), 4.30(1H, m), 3.85(2H, d), 3.62 (4H, m), 2.92 (2H, m), 2.25-2.78(7H, m), 1.83-2.21 (9H, m), 1.61 (1H, m), 1.31(2H, m), 1.22(3H, m).

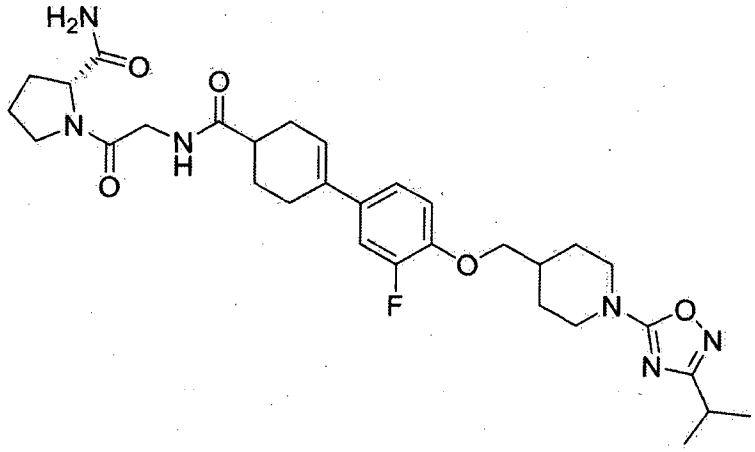
<실시예 120> 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-히드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 대신에, 2-아미노에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 80>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (3H, m), 6.91(1H, m), 6.05 (2H, m), 4.19 (2H, d), 3.91 (2H, d), 3.79 (2H, m), 3.49(2H, m), 3.12(2H, m), 2.91 (1H, m), 2.35-2.59 (6H, m), 1.83-2.21 (5H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

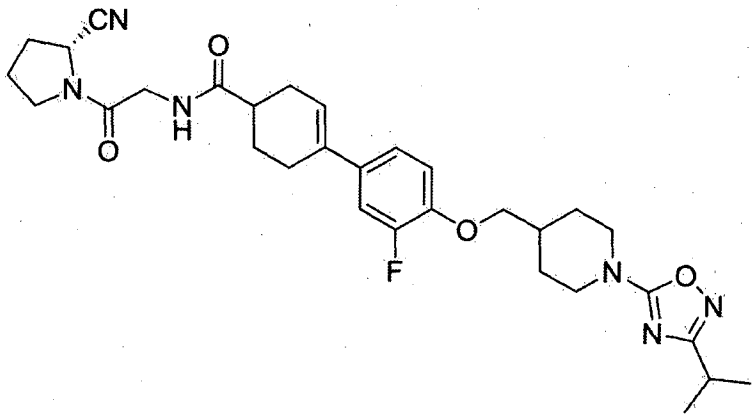
<실시예 121> (2R)-1-(2-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)아세틸)피롤리딘-2-카복스아마이드의 제조



모르폴린을 사용하는 대신에, (R)-피롤리딘-2-카복스아마이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 112>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 160mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (3H, m), 6.91(1H, m), 6.68(1H, s), 6.60(1H, m), 6.07(2H, m), 5.43 (1H, s), 4.60 (1H, d), 4.22 (2H, d), 4.11(2H, m), 3.91(2H, d), 3.65 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.14(2H, m), 2.91(1H, m), 2.35-2.59 (6H, m), 1.83-2.21 (8H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

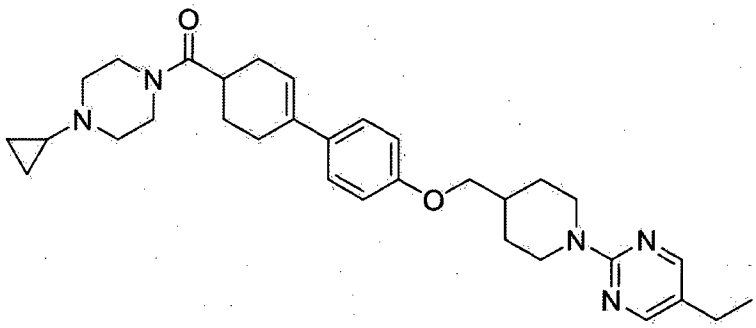
<실시예 122> N-(2-((R)-2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



모르폴린을 사용하는 대신에, (R)-피롤리딘-2-카보나이트릴 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 112>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 190mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.11 (3H, m), 6.91(1H, m), 6.60(1H, m), 6.07(2H, m), 4.60 (1H, d), 4.22 (2H, d), 4.11(2H, m), 3.91(2H, d), 3.65 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.14(2H, m), 2.91(1H, m), 2.35-2.59 (6H, m), 1.83-2.21 (8H, m), 1.49 (2H, m), 1.31(6H, d).

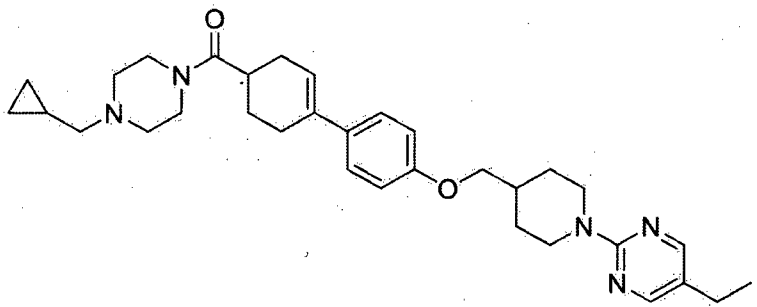
<실시예 123> (4-싸이클로프로필피페라진-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 싸이클로프로필피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 205mg / 수율 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.32(2H, d), 6.86 (2H, d), 6.05 (1H, m), 4.79 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.64(2H, m), 3.53(2H, m), 2.93 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.55 (9H, m), 2.30 (1H, m), 2.01(5H, m), 1.65(1H, m),1.33(2H, m), 1.20(3H, m), 0.49 (4H, m).

<실시예 124> (4-(싸이클로프로필메틸)피페라진-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조

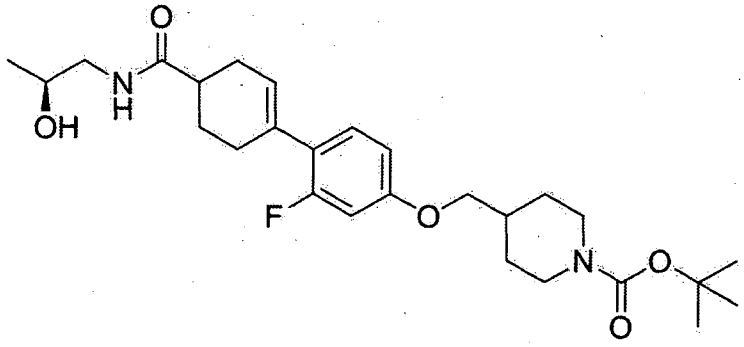


(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, 1-(싸이클로프로필메틸)피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 185mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.32(2H, d), 6.86 (2H, d), 6.05 (1H, m), 4.79 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.64(2H, m), 3.53(2H, m), 2.93 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.55 (9H, m), 2.30 (3H, m), 2.01(5H, m), 1.35(2H, m), 1.20(3H, m), 0.89 (1H, m), 0.55 (2H, m), 0.14 (2H, m).

<실시예 125> tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((S)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시

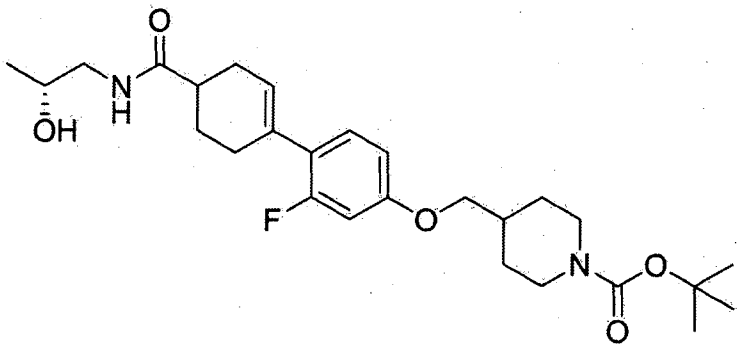
레이트의 제조



4-(4-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-플루오로페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 300mg 를 DMF 25㎕ 에 녹여 교반하였다. EDCI 210mg, HOBt 165mg 을 순차적으로 적가한 후 10분간 추가적으로 교반하였다. (S)-1-아미노-2-프로판올 120mg 을 적가한 후 상온에서 5시간 교반하였다. 반응 종결 후 증류수 50 ㎕ 를 0℃에서 천천히 가하고 생성되는 고체를 여과하여 건조하여 원하는 흰색 고체 화합물을 얻었다(수득량 230mg / 수율 82%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13 (1H, m), 6.60(2H, m), 6.11 (1H, s), 5.89 (1H, m), 4.17 (2H, s), 3.96 (1H, s), 3.79 (2H, d), 3.51 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.63 (1H, s), 2.48(5H, m), 2.14 (1H, m), 1.96 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.28(2H, m), 1.21 (3H, d).

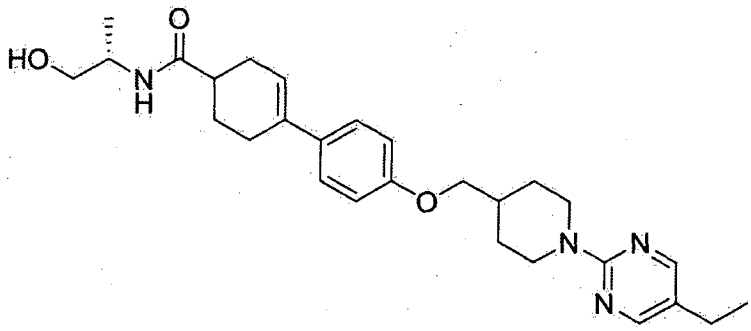
<실시예 126> tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((R)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 125>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 210mg / 수율 80%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13 (1H, m), 6.60(2H, m), 6.11 (1H, s), 5.89 (1H, m), 4.17 (2H, s), 3.96 (1H, s), 3.79 (2H, d), 3.51 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.63 (1H, s), 2.48(5H, m), 2.14 (1H, m), 1.96 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.28(2H, m), 1.21 (3H, d).

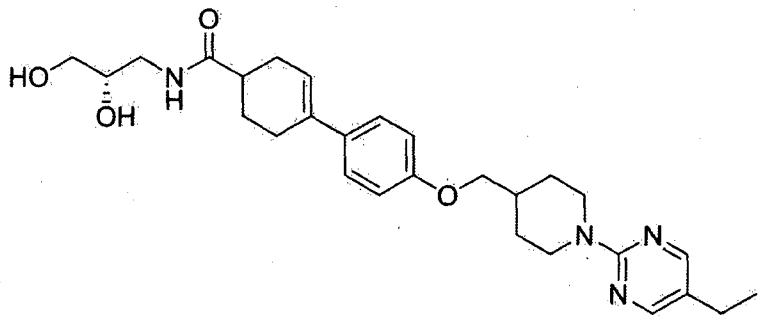
<실시예 127> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 170mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.31(2H, d), 6.86 (2H, d), 6.04 (1H, s), 5.73 (1H, d), 4.79 (2H, d), 4.15 (1H, m), 3.84 (2H, d), 3.72 (1H, m), 3.57 (1H, m), 2.92 (2H, m), 2.80 (1H, s), 2.49 (7H, m), 2.11 (2H, m), 1.91 (3H, m), 1.38 (2H, m), 1.28(2H, m), 1.21 (3H, d).

<실시예 128> N-((S)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

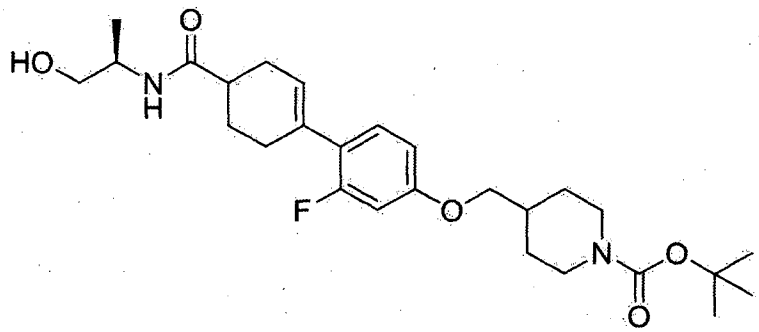


(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-3-아미노-1,2-프로판디올 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $DMSO\text{-}_{d6}$) : 8.23 (2H, s), 7.85 (1H, t), 7.33 (2H, d), 6.88 (2H, d), 6.05 (1H, s), 4.76 (1H, d), 4.68 (2H, d), 4.53 (1H, t), 3.84 (2H, d), 3.49 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.89 (2H, m), 2.21 (7H, m), 1.91 (2H,d), 1.65 (1H, m), 1.18 (5H, m).

<실시예 129> tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((R)-1-히드록시

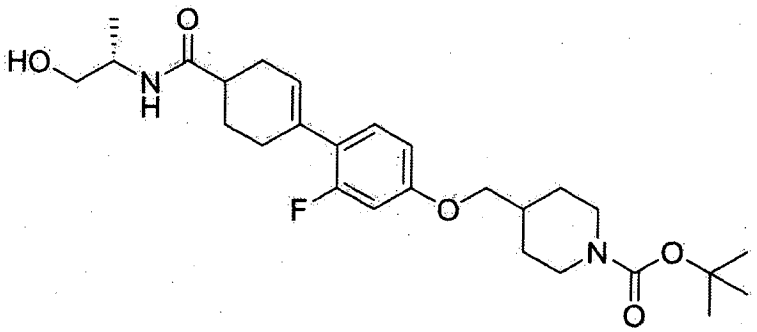
프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 125>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 80%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, t), 6.64 (2H, m), .5.89 (1H, s), 5.80 (1H, s), 4.15 (3H, m), 3.79 (2H, d), 3.59 (1H, d), 3.45 (1H, m), 2.87 (1H, s), 2.75 (2H, m), 2.48 (5H, m), 1.94 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.26 (5H, m).

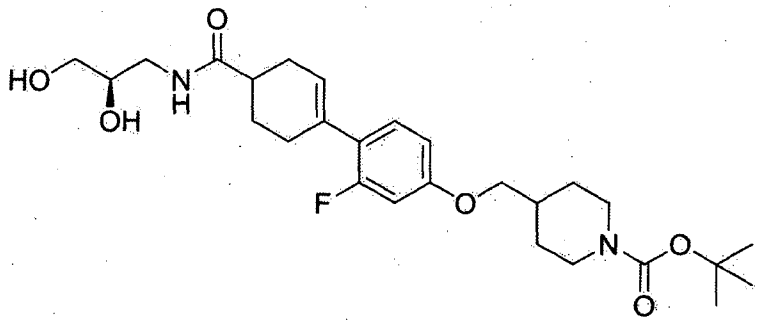
<실시예 130> tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 125>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 170mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, t), 6.62 (2H, m), 5.89 (1H, s), 5.83 (1H, s), 4.16 (3H, m), 3.79 (2H, d), 3.69 (1H, d), 2.95 (1H, m), 2.76 (2H, m), 2.49 (5H, m), 1.98 (5H, m), 1.49 (9H, s), 1.26 (5H, m).

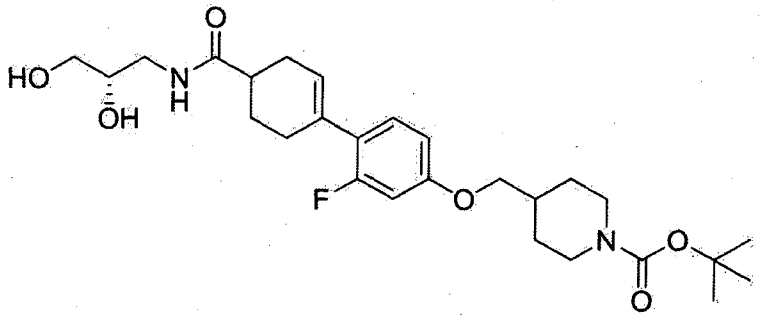
<실시예 131> tert-부틸 4-((4-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 대신에, (R)-3-아미노-1,2-프로판디올 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 125>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 205mg / 수율 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13 (1H, t), 6.63 (2H, m), 6.55 (1H, m), 5.88 (1H, s), 4.18 (3H, m), 3.81 (3H, m), 3.61 (4H, m), 2.78 (2H, m), 2.45 (5H, m), 1.82 (7H, m), 1.47 (9H, m), 1.25 (2H, m).

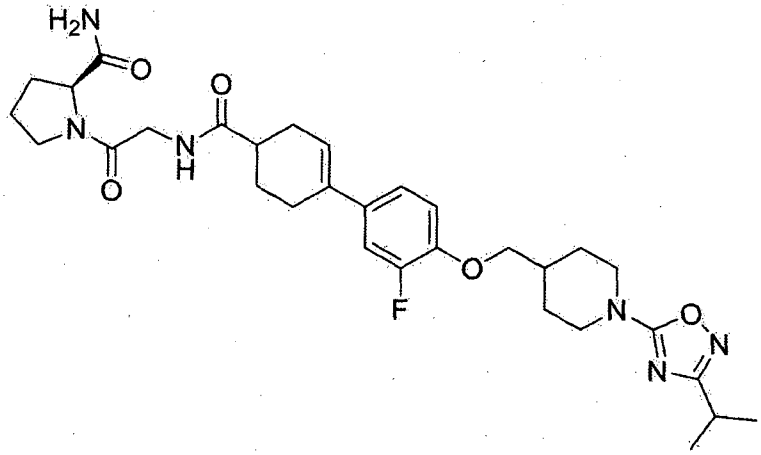
<실시예 132> tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-3-아미노-1,2-프로판디올 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 125>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 165mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.13 (1H, t), 6.63 (2H, m), 6.55 (1H, m), 5.88 (1H, s), 4.18 (3H, m), 3.81 (3H, m), 3.61 (4H, m), 2.78 (2H, m), 2.45 (5H, m), 1.82 (7H, m), 1.47 (9H, m), 1.25 (2H, m).

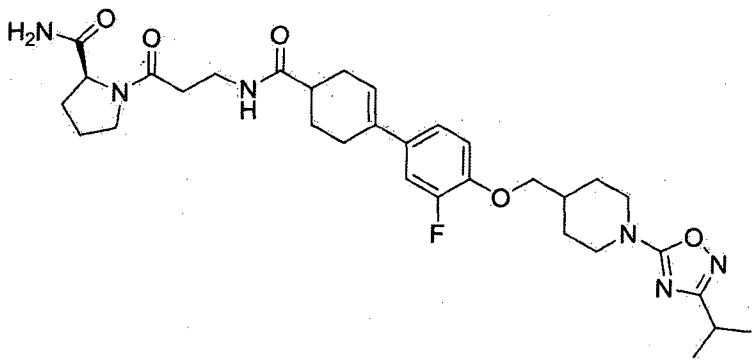
<실시예 133> (2S)-1-(2-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)아세틸)피롤리딘-2-카복스아마이드의 제조



모르폴린을 사용하는 대신에, (S)-피롤리딘-2-카복스아마이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 112>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 160mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, t), 6.92 (1H, m), 6.67 (1H, m), 6.07 (1H, s), 5.34 (1H, s), 4.61 (1H, m), 4.24 (2H, d), 4.11 (2H, m), 3.92 (2H, d), 3.64 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.14 (2H, t), 2.91 (1H, m), 2.48 (6H, m), 2.14 (4H, m), 1.91 (3H, m), 1.42 (2H, m), 1.32 (6H, d).

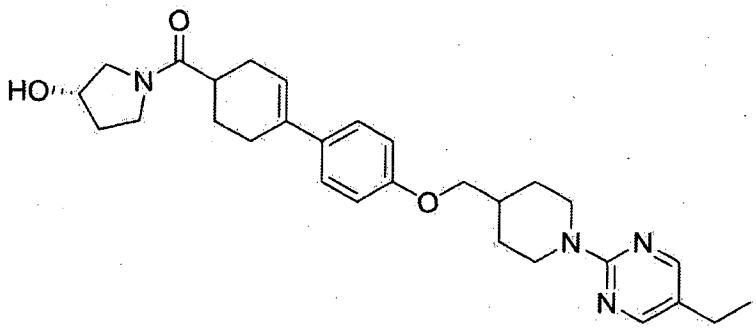
<실시예 134> (2S)-1-(3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노일)피롤리딘-2-카복스아마이드의 제조



3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노익 엑시드와 (S)-피롤리딘-2-카복스아마이드를 사용하여, 상기 <실시예 112>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 210mg / 수율 80%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, t), 6.92 (1H, m), 6.67 (1H, m), 6.07 (1H, s), 5.34 (1H, s), 4.61 (1H, m), 4.24 (2H, d), 4.11 (2H, m), 3.92 (2H, d), 3.64 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.14 (2H, t), 2.91 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.48 (6H, m), 2.14 (4H, m), 1.91 (3H, m), 1.42 (2H, m), 1.32 (6H, d).

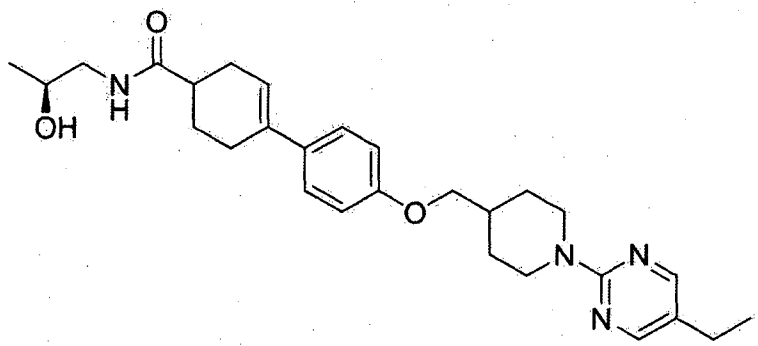
<실시예 135> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메타논의 제조



(R)-2-아미노프로판-1-올을 사용하는 대신에, (S)-(+)-3-피롤리디놀을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 220mg / 수율 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.33 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.07 (1H, s), 4.80 (2H, d), 4.55 (1H, d), 3.85 (2H, d), 3.65 (4H, m), 2.94 (2H, t), 2.48 (7H, m), 2.00 (7H, m), 1.40 (2H, m), 1.18 (3H, m).

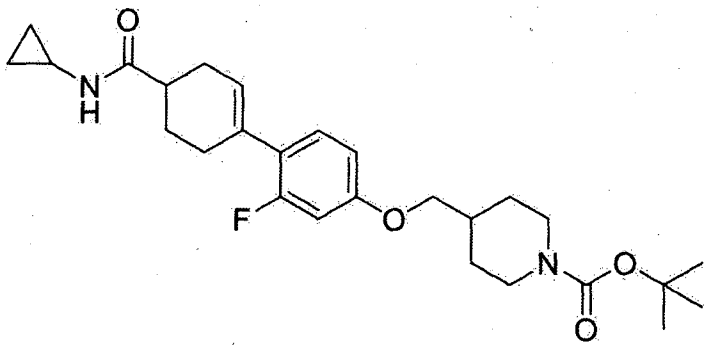
<실시예 136> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((S)-2-히드록시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-2-아미노-1-프로판올을 사용하는 대신에, (S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 8>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 215mg / 수율 82%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.32 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.04 (2H, s), 4.80 (2H, d), 3.96 (1H, m), 3.85 (2H, d), 3.52 (1H, m), 3.14 (1H, m), 2.96 (2H, t), 2.46 (8H, m), 2.18 (2H, m), 1.96 (3H, m), 1.38 (2H, m), 1.24 (6H, m).

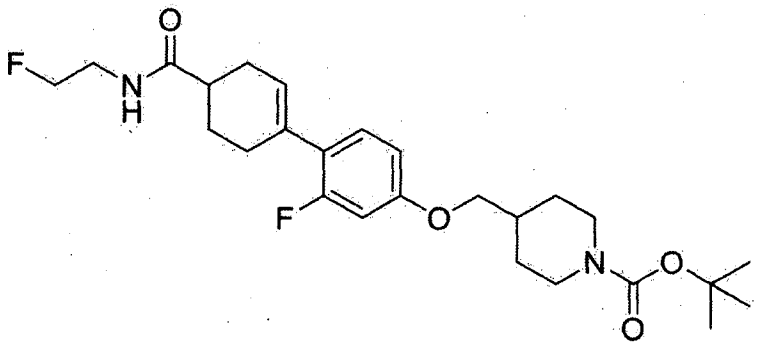
<실시예 137> tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 대신에, 싸이클로프로필아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 125>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.14 (1H, t), 6.64 (2H, m), 5.88 (1H, s), 5.74 (1H, s), 4.17 (2H, m), 3.79 (2H, d), 2.78 (3H, m), 2.46 (5H, m), 1.87 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.28 (2H, m), 0.78 (2H, m), 0.48 (2H, m).

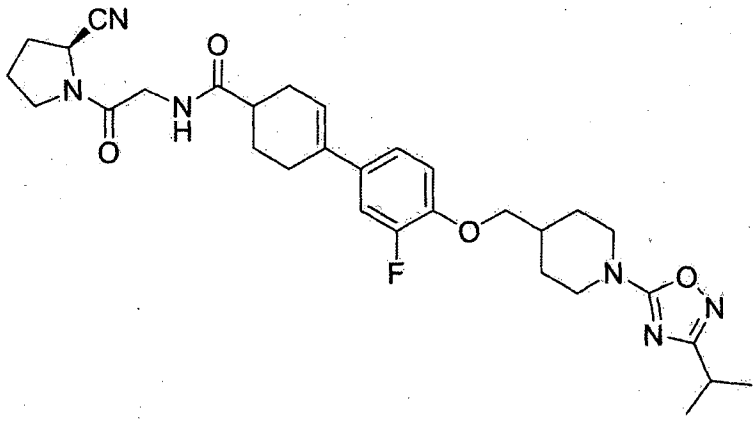
<실시예 138> tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-(2-플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 대신에, 2-플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 125>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 160mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, t), 6.64 (2H, m), 6.04 (1H, m), 5.89 (1H, s), 4.57 (2H, m), 3.79 (2H, d), 3.58 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.54 (5H, m), 1.92 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.28 (2H, m).

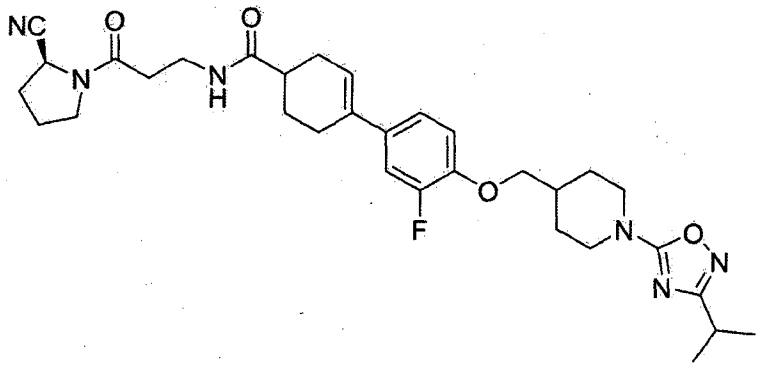
<실시예 139> N-(2-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



모르폴린을 사용하는 대신에, (S)-피롤리딘-2-카보나이트릴 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 112>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 190mg / 수율 83%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, t), 6.92 (1H, m), 6.67 (1H, m), 6.07 (1H, s), 4.61 (1H, m), 4.24 (2H, d), 4.11 (2H, m), 3.92 (2H, d), 3.64 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.14 (2H, t), 2.91 (1H, m), 2.48 (6H, m), 2.14 (4H, m), 1.91 (3H, m), 1.42 (2H, m), 1.32 (6H, d).

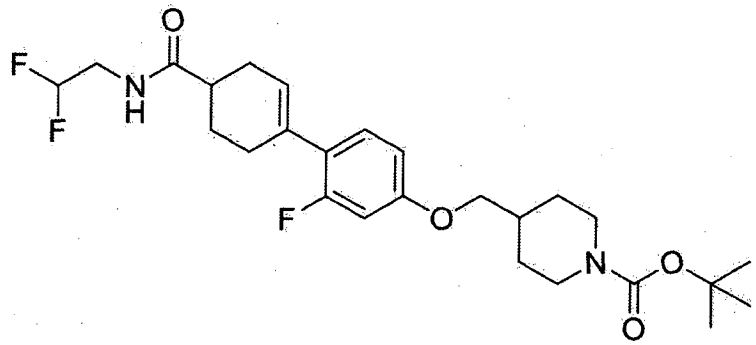
<실시예 140> N-(3-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노익 엑시드와 (S)-피롤리딘-2-카보나이트릴 하이드로클로라이드를 사용하여, 상기 <실시예 112>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 145mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, t), 6.92 (1H, m), 6.67 (1H, m), 6.07 (1H, s), 4.61 (1H, m), 4.24 (2H, d), 4.11 (2H, m), 3.92 (2H, d), 3.64 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.14 (2H, t), 2.91 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.48 (6H, m), 2.14 (4H, m), 1.91 (3H, m), 1.42 (2H, m), 1.32 (6H, d).

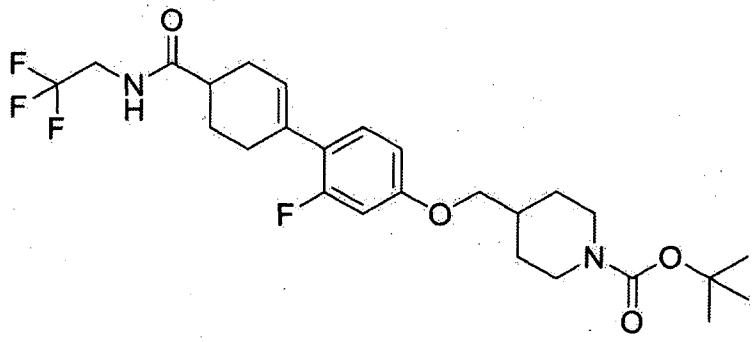
<실시예 141> tert-부틸 4-((4-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 대신에, 2,2-디플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 125>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 190mg / 수율 73%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, t), 6.64 (2H, m), 6.04 (1H, m), 5.89 (2H, s), 4.28 (2H, m), 3.79 (2H, d), 3.70 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.54 (5H, m), 1.92 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.28 (2H, m).

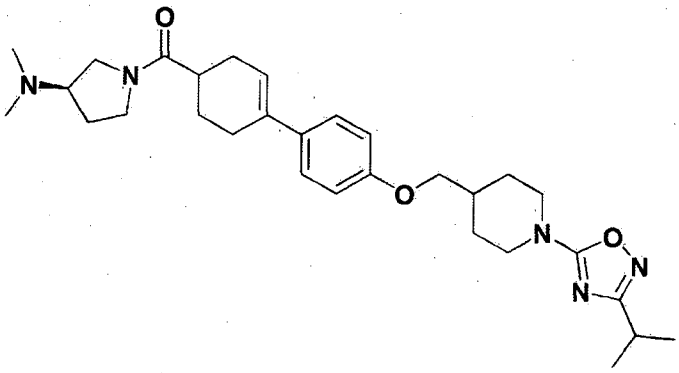
<실시예 142> tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



(S)-1-아미노-2-프로판올을 사용하는 대신에, 2,2,2-트리플루오로에틸아민 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 125>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 175mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.15 (1H, t), 6.64 (2H, m), 6.04 (1H, m), 5.89 (1H, s), 4.28 (2H, m), 3.99 (1H, m), 3.79 (2H, d), 2.78 (2H, m), 2.54 (5H, m), 1.92 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.28 (2H, m).

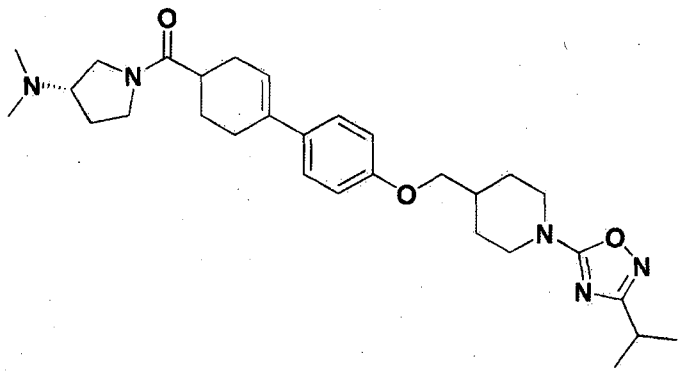
<실시예 143> ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



100 mL 플라스크에 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 400 mg을 DMF 30 mL 에 용해시키고, 질소환경 하에 교반하였다. TEA 0.4 mL, (R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드 215 mg을 순차적으로 적가한 후, 10분 동안 추가적으로 교반하였다. HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) 400 mg을 적가한 후, 상온에서 1시간 교반하였다. 반응 종결 후, 증류수 50 mL를 0℃에서 천천히 가하고, 생성되는 고체를 여과한 후, 건조하여 표제 화합물을 흰색 고체 형태로 제조하였다(수득량 450mg / 수율 69%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32(2H, d), 6.85(2H, d), 6.02(1H, s), 4.24(2H, d), 3.86(4H, m), 3.44(2H, m), 3.12(2H, m), 2.85(2H, m), 2.69-1.85(19H, m), 1.47(2H, m), 1.32(6H, d).

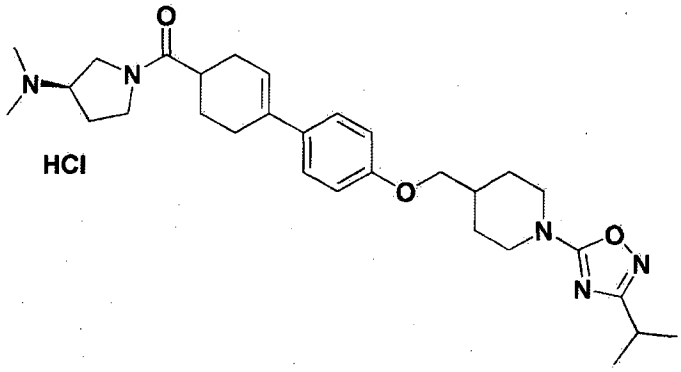
<실시예 144> ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 (S)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 470mg / 수율 70%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32(2H, d), 6.85(2H, d), 6.02(1H, s), 4.24(2H, d), 3.86(4H, m), 3.44(2H, m), 3.12(2H, m), 2.85(2H, m), 2.69-1.85(19H, m), 1.47(2H, m), 1.32(6H, d).

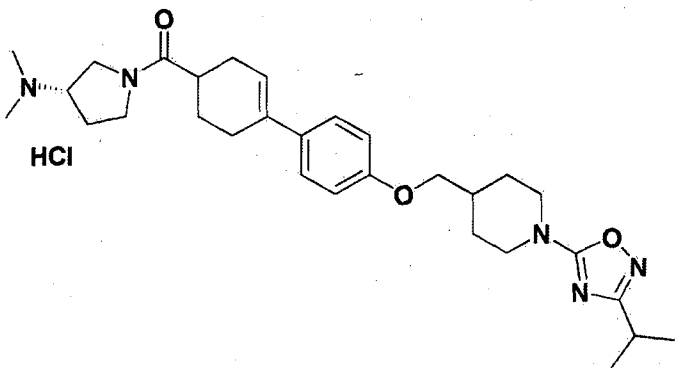
<실시예 145> **((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필**-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드의 제조



100 mL 플라스크에 ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 150 mg을 디클로로메탄 20 mL에 용해시킨 후, 질소환경 하에 교반하였다. 디옥산에 용해된 4N-HCl 0.08 mL를 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 아세톤 30 mL를 천천히 적가하였다. 생성되는 고체를 여과한 후, 에틸아세테이트 10 mL로 세척하고, 건조하여 표제 화합물을 흰색 고체 형태로 제조하였다(수득량 220mg / 수율 84%).

^{1}H NMR (400, D_2O) : 7.07(2H, d), 6.55(2H, d), 5.81(1H, s), 4.12-3.28(11H, m), 2.93-2.62(11H, m), 2.44(2H, m), 2.12(5H, m), 2.81(1H, m), 1.52(4H, m), 1.08(6H, d), 0.95(2H, s).

<실시예 146> **((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필**-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드의 제조

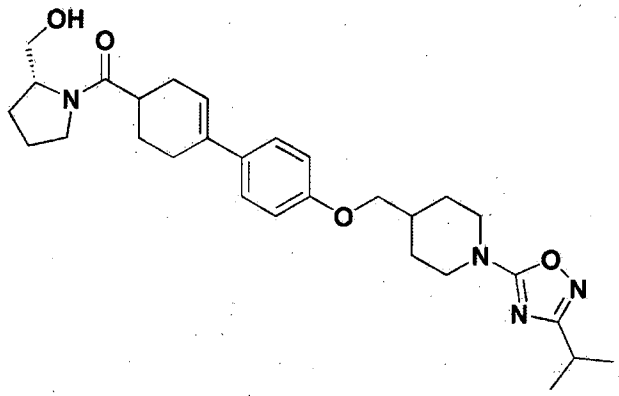


((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 대신에 ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 것을 제외하고, 상

기 <실시예 145>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 210mg / 수율 83%).

^{1}H NMR (400, D_2O) : 7.07(2H, d), 6.55(2H, d), 5.81(1H, s), 4.12-3.28(11H, m), 2.93-2.62(11H, m), 2.44(2H, m), 2.12(5H, m), 2.81(1H, m), 1.52(4H, m), 1.08(6H, d), 0.95(2H, s).

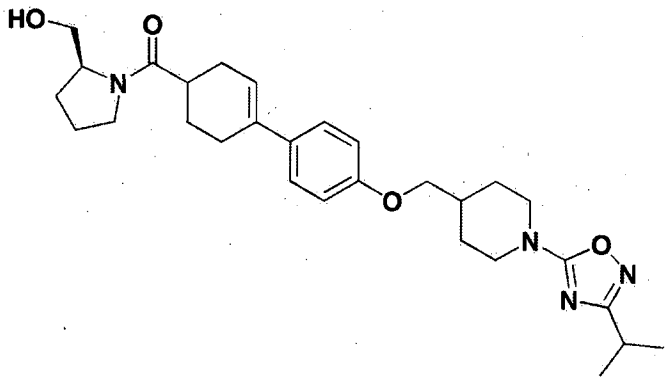
<실시예 147> ((R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 D-프롤리놀(D-Prolinol)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 220mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.16(1H, m), 4.29(1H, m), 4.22(2H, d), 3.86(2H, d), 4.65(4H, m), 3.13(2H, m), 2.91(1H, m), 2.77-2.28(5H, m), 2.01(8H, m), 1.61(1H, m), 1.46(2H, m), 1.32(6H, d).

<실시예 148> ((S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조

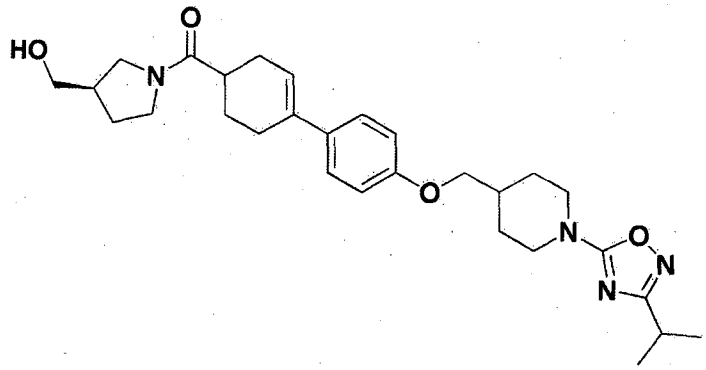


(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 L-프롤리놀(L-Prolinol)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수

득량 180mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.16(1H, m), 4.29(1H, m), 4.22(2H, d), 3.86(2H, d), 4.65(4H, m), 3.13(2H, m), 2.91(1H, m), 2.77-2.28(5H, m), 2.01(8H, m), 1.61(1H, m), 1.46(2H, m), 1.32(6H, d).

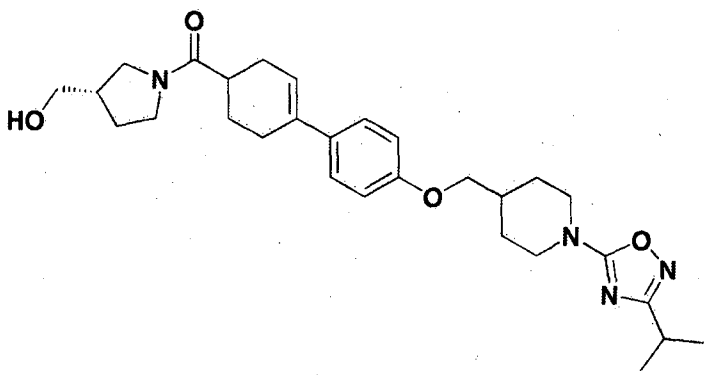
<실시예 149> ((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 D-베타-프롤리놀(D-beta-Prolinol)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 175mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.22(2H, d), 3.86(2H, d), 3.81-3.24(6H, m), 3.13(2H, m), 2.91(1H, m), 2.77-2.28(6H, m), 2.01(6H, m), 1.61(1H, m), 1.46(2H, m), 1.32(6H, d).

<실시예 150> ((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조

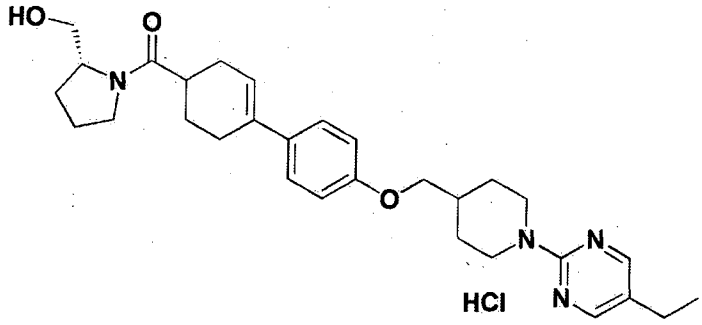


(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 L-베타-프롤리놀(L-beta-Prolinol)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하

였다(수득량 210mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.22(2H, d), 3.86(2H, d), 3.81-3.24(6H, m), 3.13(2H, m), 2.91(1H, m), 2.77-2.28(6H, m), 2.01(6H, m), 1.61(1H, m), 1.46(2H, m), 1.32(6H, d).

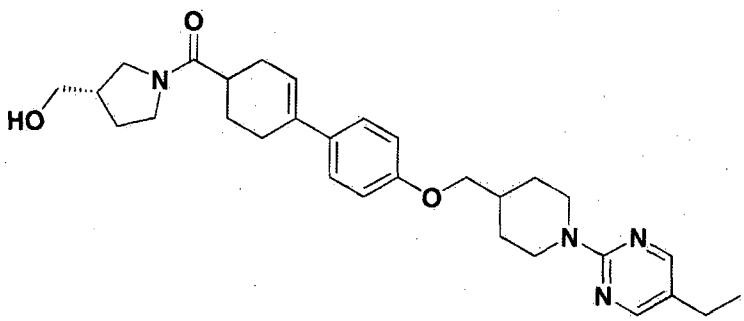
<실시예 151> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드의 제조



((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 대신에 (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 145>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 85mg / 수율 72%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.41(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.02(2H, d), 4.29(1H, m), 3.86(2H, d), 3.79-3.24(6H, m), 2.75-1.89(17H, m), 1.65(1H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

<실시예 152> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논의 제조

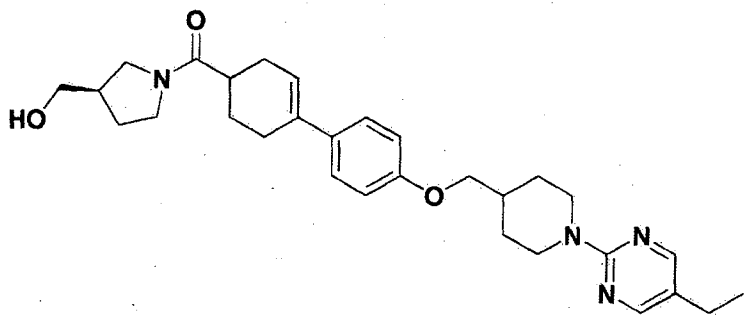


100 mL 플라스크에 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 300 mg을 DMF 30 mL에 용해시키고 질소환경 하에 교반하였다. TEA 0.2 mL, L-베타-프롤

리놀 110 mg을 순차적으로 적가한 후, 10분간 추가적으로 교반하였다. HATU 300 mg을 적가한 후, 상온에서 1시간 교반하였다. 반응 종결 후, 증류수 50 mL를 0℃에서 천천히 가하고, 생성되는 고체를 여과한 후 건조하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 230mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, d), 3.86(2H, d), 3.79-3.24(6H, m), 2.92(2H, m), 2.77-2.28(8H, m), 2.19-1.65(10H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

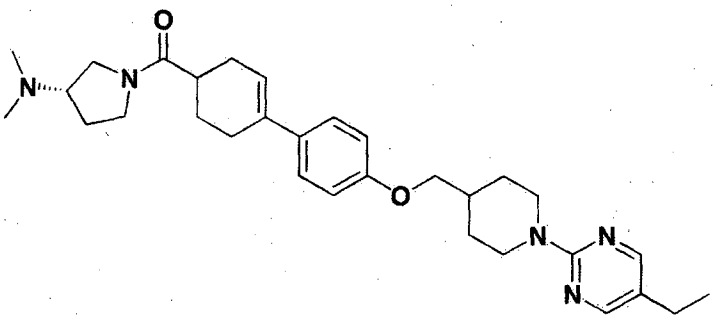
<실시예 153> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 D-베타-프롤리놀을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 240mg / 수율 82%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, d), 3.86(2H, d), 3.79-3.24(6H, m), 2.92(2H, m), 2.77-2.28(8H, m), 2.19-1.65(10H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

<실시예 154> ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조

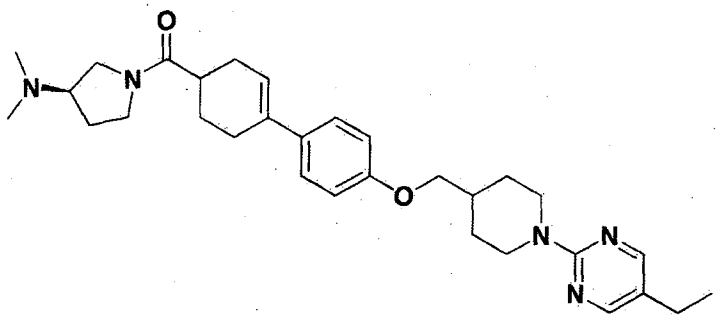


L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 (S)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 470mg / 수율 80%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d),

6.06(1H, s), 4.78(2H, d), 3.93-3.71(4H, m), 3.59-3.18(2H, m), 2.92(2H, m), 2.86-2.41(7H, m), 2.30(6H, s), 2.22-1.71(8H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

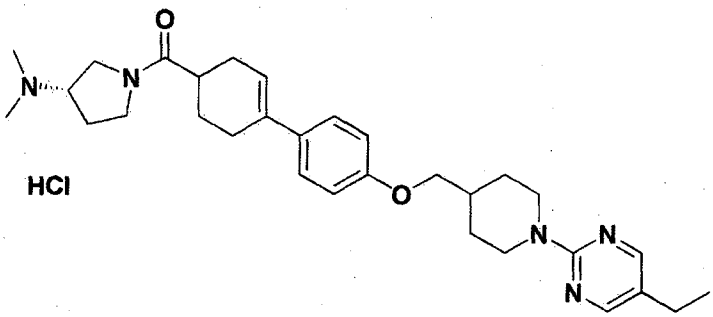
<실시예 155> ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 (R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 440mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, d), 3.93-3.71(4H, m), 3.59-3.18(2H, m), 2.92(2H, m), 2.86-2.41(7H, m), 2.30(6H, s), 2.22-1.71(8H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

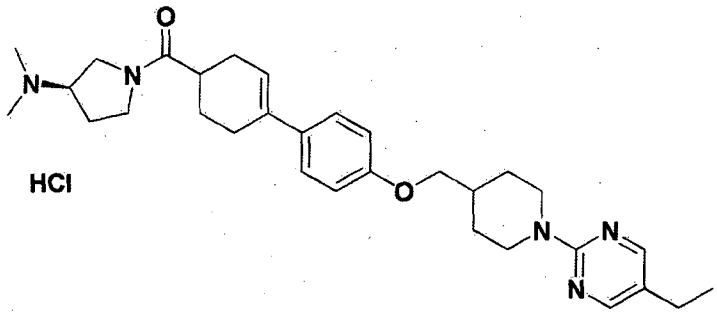
<실시예 156> ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드의 제조



((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 대신에 ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 145>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, D_2O) : 8.28(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.31(1H, d), 3.95-3.31(4H, m), 3.14(2H, m), 2.86(6H, s), 2.72(1H, m), 2.53-1.87(12H, m), 1.63(1H, m), 1.31(2H, m), 1.09(3H, m).

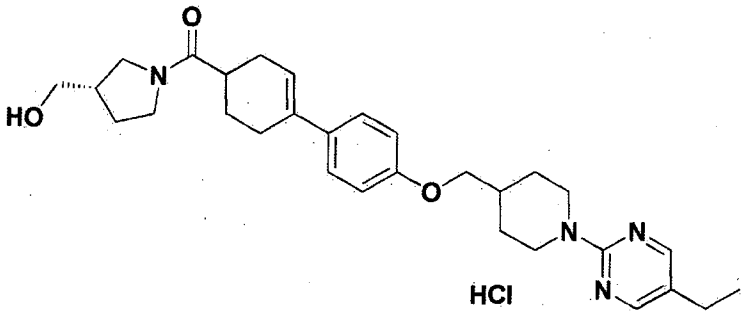
<실시예 157> ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드의 제조



((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 대신에 ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 145>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 170mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, D_2O) : 8.28(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.31(1H, d), 3.95-3.31(4H, m), 3.14(2H, m), 2.86(6H, s), 2.72(1H, m), 2.53-1.87(12H, m), 1.63(1H, m), 1.31(2H, m), 1.09(3H, m).

<실시예 158> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드의 제조

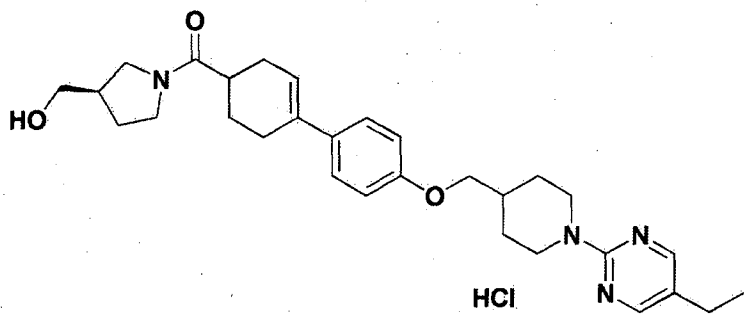


((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 대신에 (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리

딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 145>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 95mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.43(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, d), 3.86(2H, d), 3.79-3.24(6H, m), 2.92(2H, m), 2.77-2.28(8H, m), 2.19-1.65(10H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

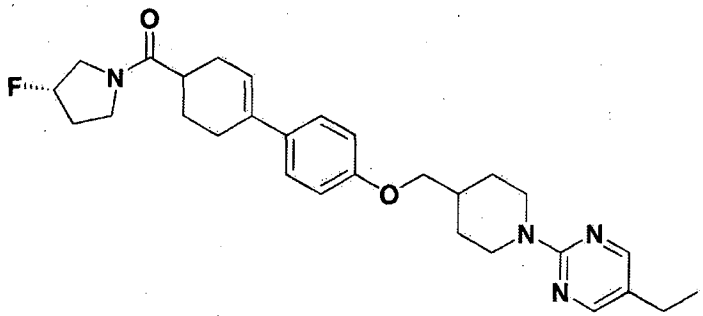
<실시예 159> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드의 제조



((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 대신에 (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 145>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 85mg / 수율 73%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.43(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, d), 3.86(2H, d), 3.79-3.24(6H, m), 2.92(2H, m), 2.77-2.28(8H, m), 2.19-1.65(10H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

<실시예 160> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논의 제조

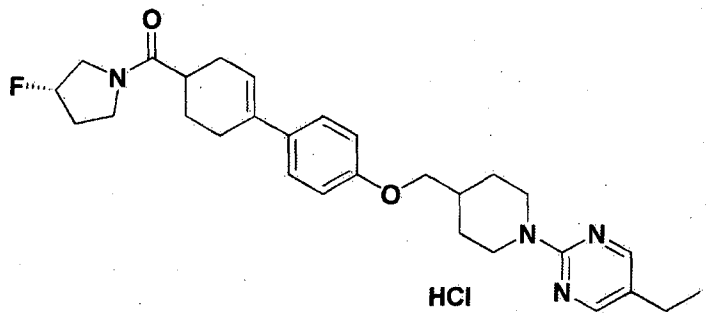


L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 (S)-3-플루오로피롤리딘을

사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 195mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.31(1H, m), 4.78(2H, d), 4.01-3.51(6H, m), 2.92(2H, m), 2.77-1.87(14H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

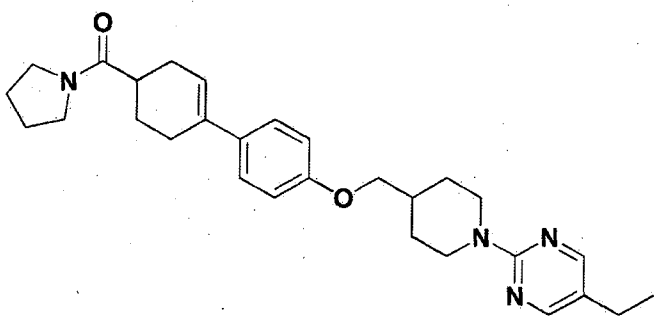
<실시예 161> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드의 제조



((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 대신에 (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 145>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 105mg / 수율 73%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.41(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.31(1H, m), 5.01(2H, d), 4.01-3.51(6H, m), 2.92(2H, m), 2.77-1.87(14H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

<실시예 162> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피롤리딘-1-일)메타논의 제조

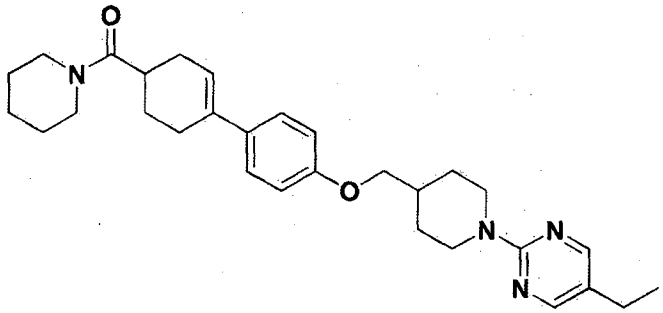


L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 250mg / 수율 84%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d),

6.06(1H, s), 4.78(2H, d), 3.85(2H, d), 3.52(4H, m), 2.92(2H, m), 2.71-2.28(7H, m), 2.17-1.85(9H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

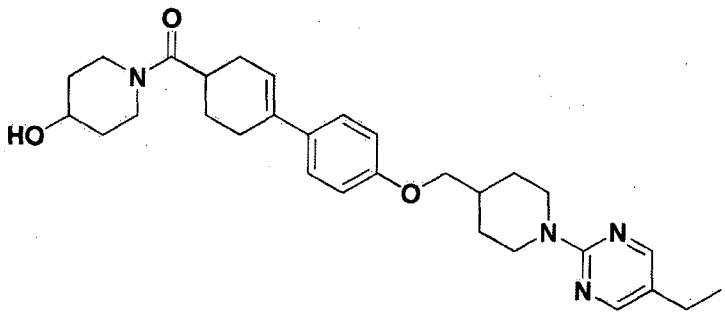
<실시예 163> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피페리딘-1-일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 250mg / 수율 83%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, d), 3.85(2H, d), 3.67-3.52(4H, m), 2.92(2H, m), 2.80(1H, m), 2.61-1.85(11H, m), 1.74-1.54(6H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

<실시예 164> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메타논의 제조

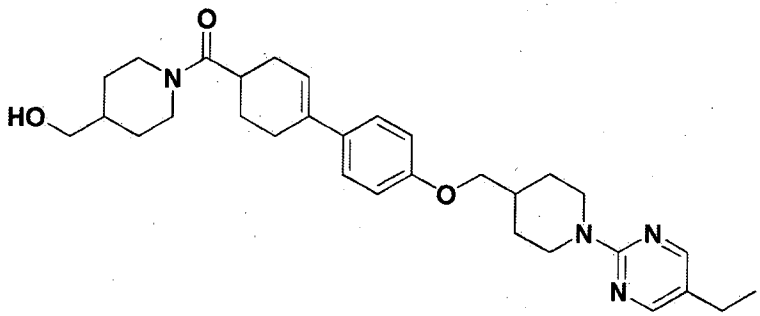


L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 4-하이드록시 피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 215mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, d), 4.18(1H, m), 3.89(2H, m), 3.85(2H, d), 3.28(2H, m), 2.92(2H, m), 2.80(1H, m), 2.61-2.28(6H, m), 2.09(1H, m), 1.98(6H, m), 1.55(2H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

<실시예 165> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)

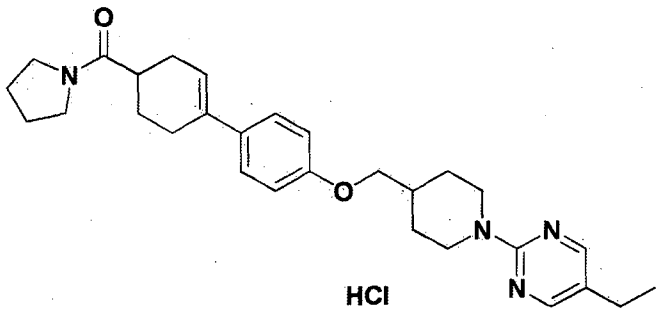
메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 4-피페리딘메탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 225mg / 수율 75%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(3H, m), 4.08(1H, d), 3.85(2H, d), 3.55(2H, m), 3.09(1H, m), 2.92(2H, m), 2.81(1H, m), 2.65-2.28(7H, m), 2.11(1H, m), 2.04-1.75(7H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

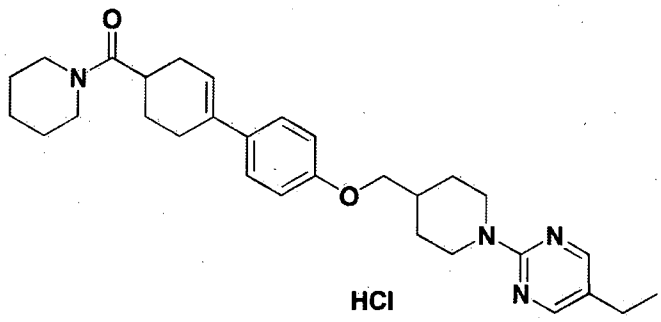
<실시예 166> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드의 제조



((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 대신에 (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피롤리딘-1-일)메타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 145>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 100mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.41(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.03(2H, d), 3.85(2H, d), 3.52(4H, m), 2.92(2H, m), 2.71-2.28(7H, m), 2.17-1.85(9H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

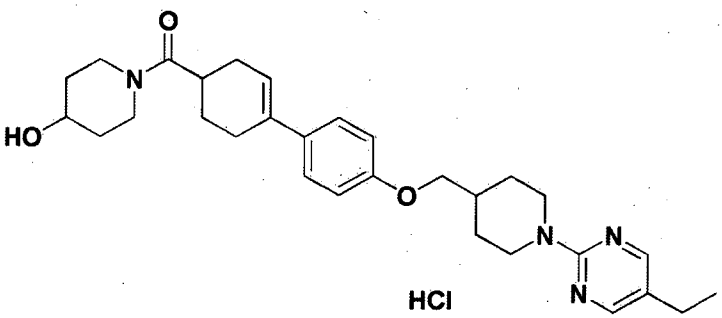
<실시예 167> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피페리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드의 제조



((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 대신에 (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피페리딘-1-일)메타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 145>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 85mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.41(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.03(2H, d), 3.85(2H, d), 3.67-3.52(4H, m), 2.92(2H, m), 2.80(1H, m), 2.61-1.85(11H, m), 1.74-1.54(6H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

<실시예 168> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드의 제조

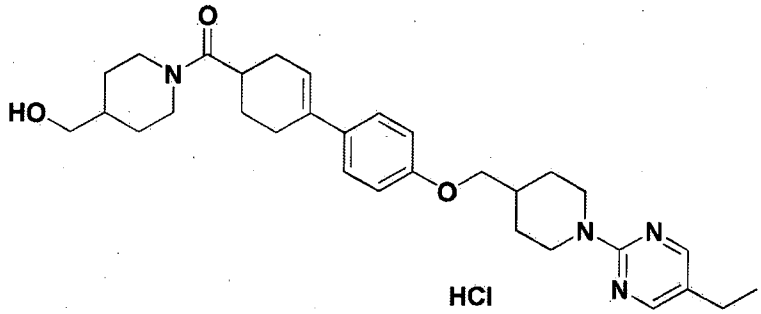


((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 대신에 (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 145>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 85mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.41(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.03(2H, d), 4.18(1H, m), 3.89(2H, m), 3.85(2H, d), 3.28(2H, m), 2.92(2H, m), 2.80(1H, m), 2.61-2.28(6H, m), 2.09(1H, m), 1.98(6H, m), 1.55(2H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

<실시예 169> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)

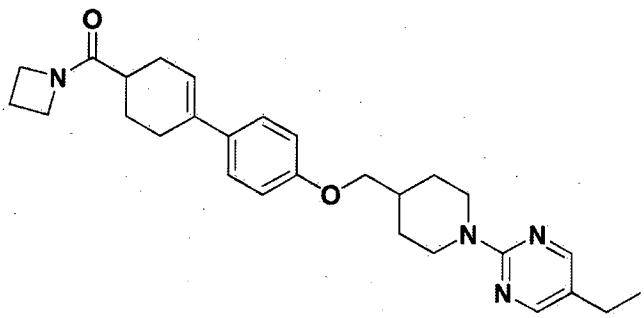
메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드의 제조



((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논을 사용하는 대신에 (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 145>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 95mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.41(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.03(2H, m), 4.72(1H, d), 4.08(1H, d), 3.85(2H, d), 3.55(2H, m), 3.09(1H, m), 2.92(2H, m), 2.81(1H, m), 2.65-2.28(7H, m), 2.11(1H, m), 2.04-1.75(7H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

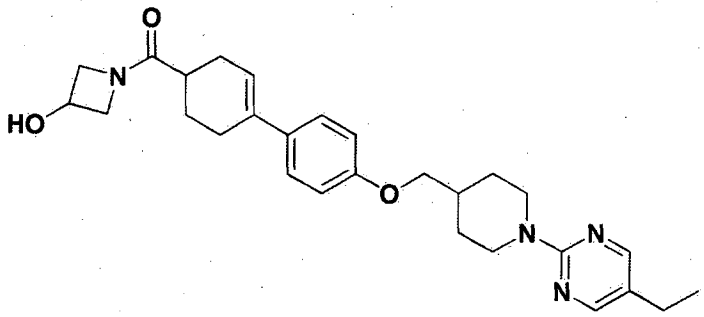
<실시예 170> 아제티딘-1-일(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 아제티딘(Azetidine)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(3H, m), 4.15(4H, m), 3.85(2H, d), 2.91(2H, m), 2.61-1.81(14H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

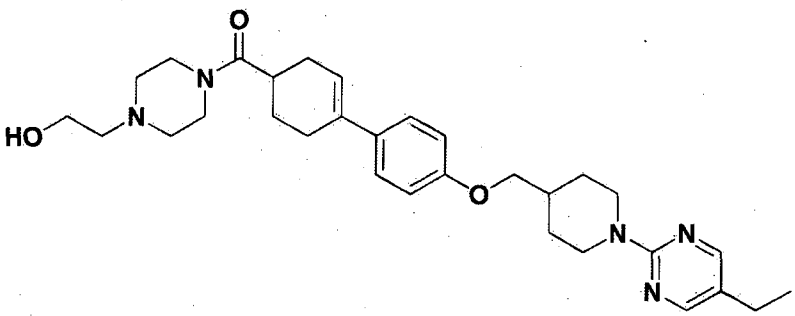
<실시예 171> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 3-하이드록시 아제티딘(Azetidine)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 200mg / 수율 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, m), 4.35(4H, m), 3.85(2H, d), 2.91(2H, m), 2.71-1.81(13H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

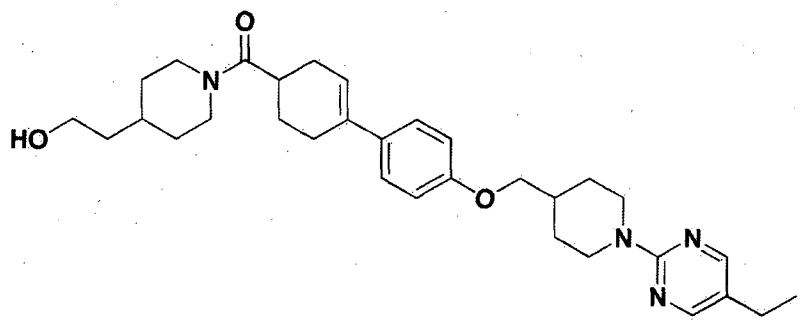
<실시예 172> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 4-하이드록시에틸피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 220mg / 수율 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, m), 3.85(2H, d), 3.65(6H, m), 2.91(2H, m), 2.86-1.81(12H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

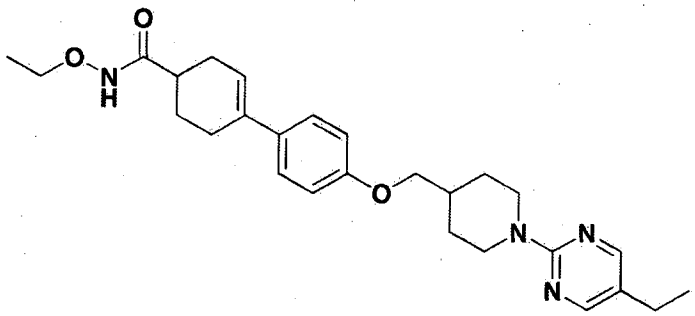
<실시예 173> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 4-피페리딘 에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 230mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, m), 3.69(1H, d), 3.99(1H, d), 3.85(2H, d), 3.75(2H, m), 3.09(1H, m), 2.91(2H, m), 2.86-1.41(17H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

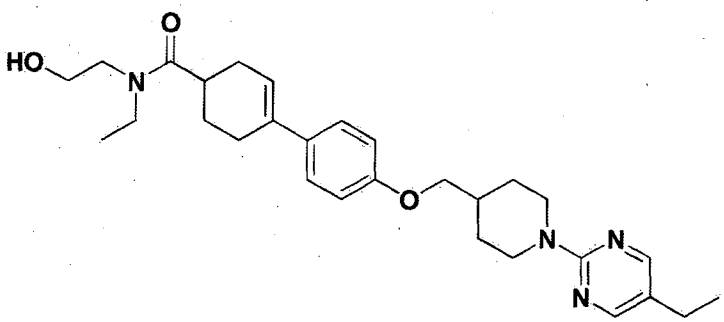
<실시예 174> N-에톡시-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 O-에틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량230mg / 수율 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, m), 4.01(2H, m), 3.85(2H, d), 2.91(2H, m), 2.71-1.81(12H, m), 1.35(5H, m), 1.21(3H, m).

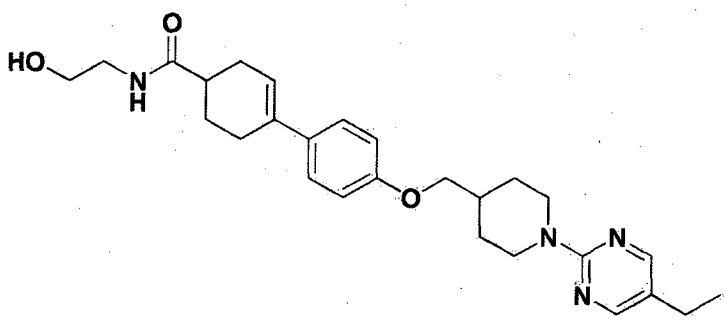
<실시예 175> N-에틸-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-하이드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 2-(에틸아미노)에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 205mg / 수율 82%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, m), 3.85(4H, m), 3.71(1H, s), 3.52(4H, m), 2.91(2H, m), 2.81-1.81(12H, m), 1.35(2H, m), 1.21(6H, m).

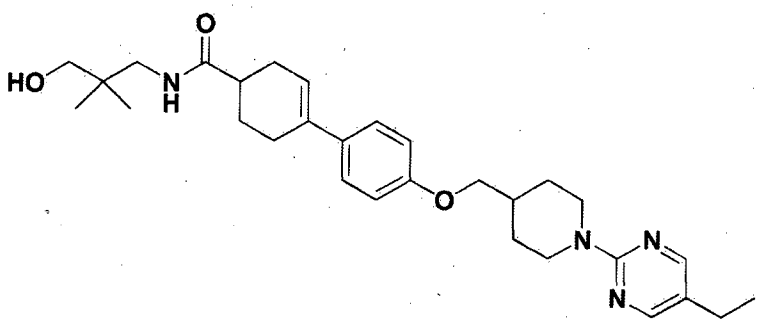
<실시예 176> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-하이드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 2-아미노에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 260mg / 수율 85%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(2H, m), 4.78(2H, m), 3.85(2H, d), 3.78(2H, m), 3.51(2H, m), 2.91(2H, m), 2.48(7H, m), 2.21-1.81(5H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

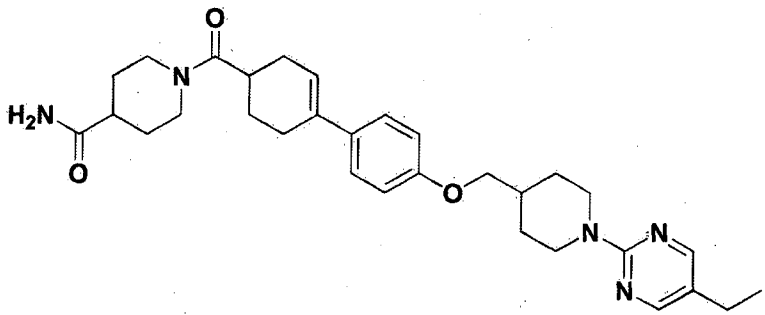
<실시예 177> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 3-아미노-2,2-디메틸프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 265mg / 수율 85%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.98(1H, m), 4.78(2H, m), 3.85(2H, d), 3.49(2H, m), 3.16(4H, m), 2.91(2H, m), 2.48(7H, m), 2.21-1.81(5H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m), 0.89(6H, d).

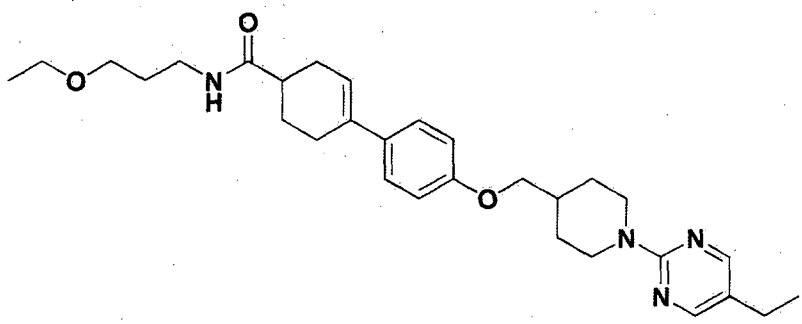
<실시예 178> 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 이소니페코트아마이드(Isonipecotamide)를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 240mg / 수율 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.39(2H, m), 4.78(2H, m), 4.68(1H, m), 4.02(1H, d), 3.85(2H, d), 3.65(6H, m), 3.14(1H, m), 2.91(2H, m), 2.86-2.18(9H, m), 2.15-1.59(13H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

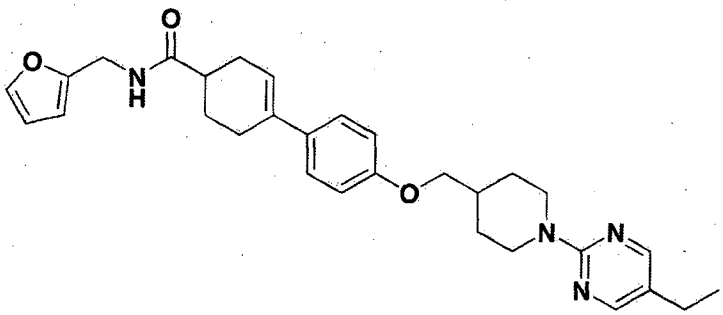
<실시예 179> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-메톡시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 3-에톡시프로필아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 240mg / 수율 78%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.31(1H, m), 6.06(1H, s), 4.78(2H, m), 3.85(2H, d), 3.48(6H, m), 2.91(2H, m), 2.86-1.79(14H, m), 1.35(2H, m), 1.21(6H, m).

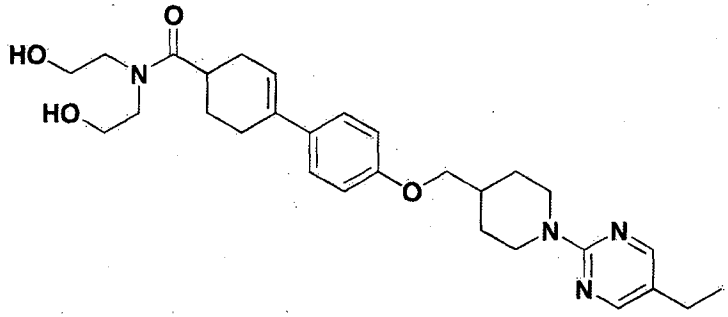
<실시예 180> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(퓨란-2-일메틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 퍼퓨릴아민(Furfurylamine)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.37(1H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.31(2H, m), 6.06(1H, s), 5.89(1H, m), 4.78(2H, m), 4.51(2H, d), 3.85(2H, d), 2.91(2H, m), 2.59-1.81(12H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

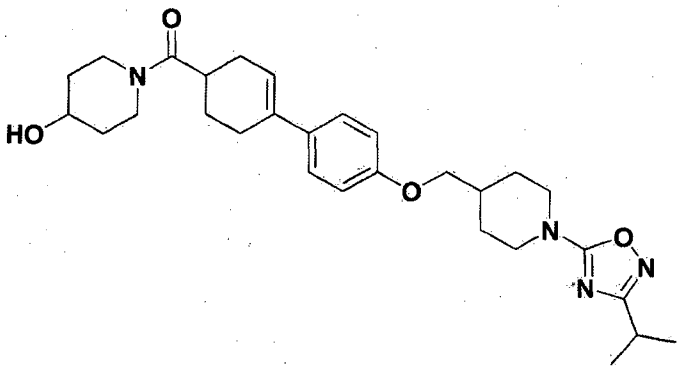
<실시예 181> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 디에탄올아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 185mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.78(2H, m), 3.88(6H, m), 3.69(4H, m), 3.15(2H, d), 2.91(3H, m), 2.59-1.83(11H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m).

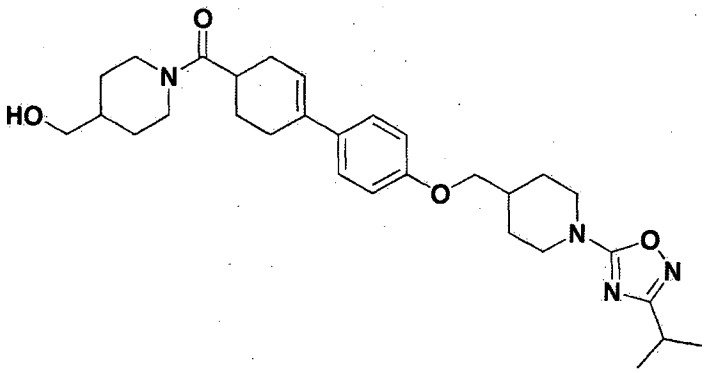
<실시예 182> (4-하이드록시피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 4-하이드록시피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 230mg / 수율 80%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.16(1H, m), 4.19(3H, m), 3.98(1H, s), 3.85(3H, m), 3.21(4H, m), 2.88(2H, m), 2.62-1.85(11H, m), 1.59(6H, m), 1.32(6H, d).

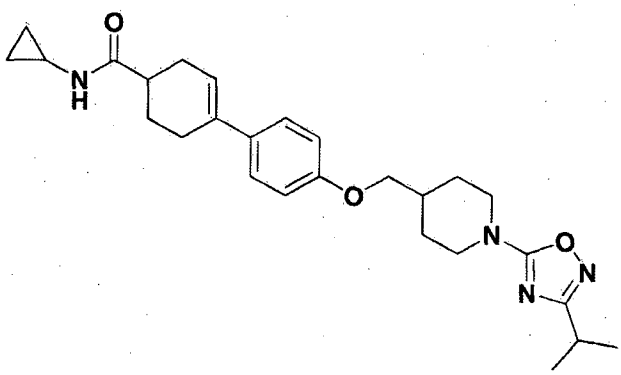
<실시예 183> (4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 4-피페리딘 메탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 240mg / 수율 82%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.72(1H, s), 4.22(2H, d), 4.04(1H, d), 3.85(2H, d), 3.56(2H, m), 3.11(3H, m), 2.88(2H, m), 2.62-1.75(13H, m), 1.45(3H, m), 1.32(6H, d).

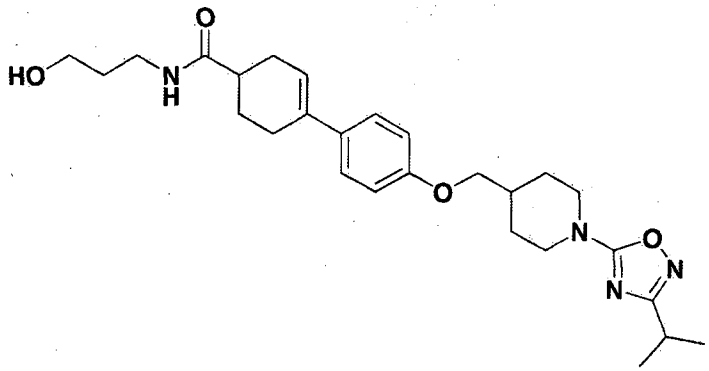
<실시예 184> N-싸이클로프로필-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 싸이클로프로필아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 235mg / 수율 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.70(1H, s), 4.21(2H, d), 3.85(2H, d), 3.11(2H, m), 2.91(1H, m), 2.76(1H, m), 2.42(5H, m), 1.98(5H, m), 1.59(6H, m), 1.32(6H, d), 0.81(2H, m), 0.51(2H, m).

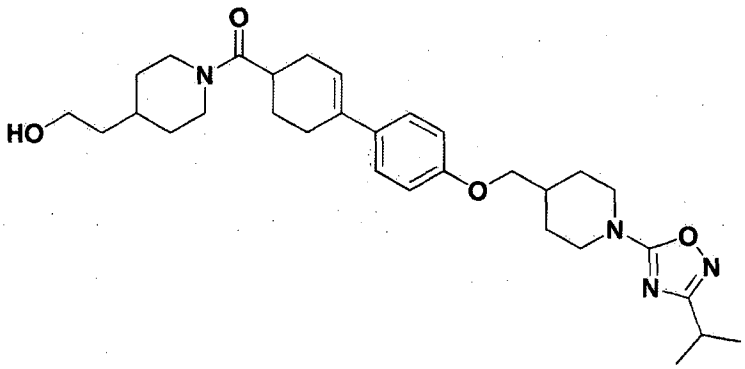
<실시예 185> N-(3-하이드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 3-아미노프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 220mg / 수율 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.96(1H, m), 4.21(2H, m), 3.85(2H, m), 3.66(2H, m), 3.48(2H, m), 3.20(1H, m), 3.11(2H, m) 2.89(1H, m), 2.48(5H, m), 2.01(5H, m), 1.71(2H, m), 1.59(6H, m), 1.32(6H, d).

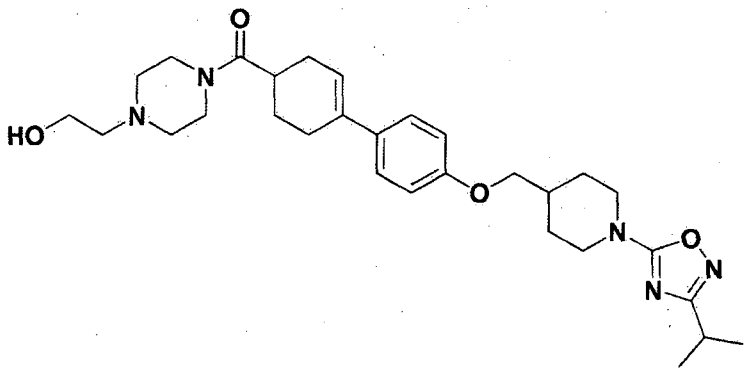
<실시예 186> (4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 4-피페리딘 에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 205mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.69(1H, d), 4.21(2H, m), 3.99(1H, d), 3.85(2H, d), 3.74(2H, m), 3.20(3H, m), 2.89(1H, m), 2.81(1H, m), 2.64-2.24(5H, m), 2.12-1.69(8H, m), 1.66(2H, m), 1.46(2H, m), 1.32(6H, d), 1.19(2H, m).

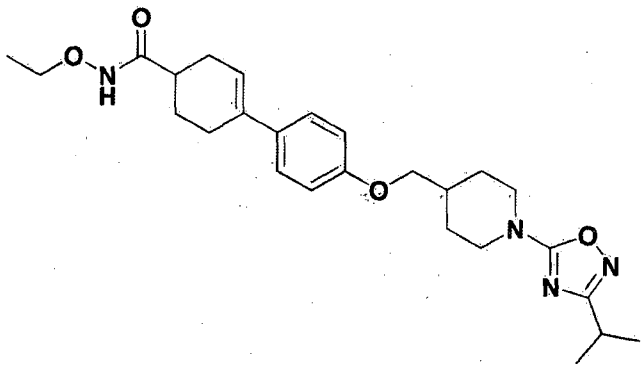
<실시예 187> (4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 4-하이드록시에틸 피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다 (수득량 180mg / 수율 72%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.21(2H, m), 3.85(2H, d), 3.71(6H, m), 3.12(2H, m), 2.89(1H, m), 2.81-2.24(12H, m), 2.12-1.85(5H, m), 1.46(2H, m), 1.32(6H, d).

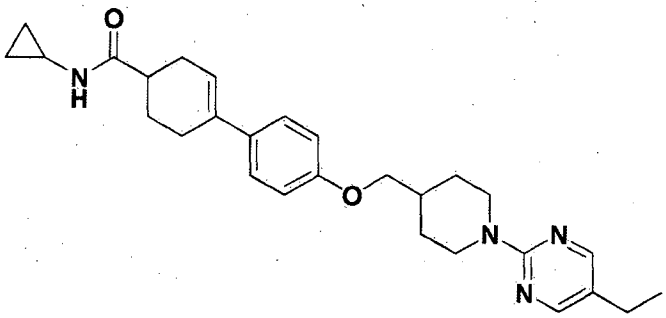
<실시예 188> 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(메톡시메틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 O-에틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 170mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.14(1H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 4.21(2H, m), 3.99(2H, m), 3.85(2H, d), 3.12(2H, m), 2.89(1H, m), 2.62-2.28(5H, m), 2.14-1.87(5H, m), 1.46(2H, m), 1.32(6H, d).

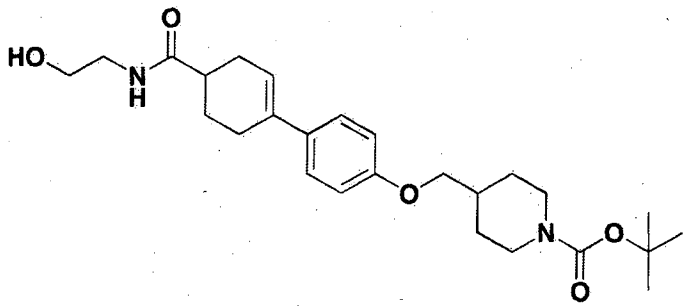
<실시예 189> N-싸이클로프로필-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 싸이클로프로필아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19(2H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.06(1H, s), 5.66(1H, s), 4.78(3H, m), 3.85(2H, d), 2.91(2H, m), 2.76(1H, s), 2.61-2.30(7H, m), 2.09(2H, m), 1.91(3H, m), 1.35(2H, m), 1.21(3H, m), 0.81(2H, m), 0.50(2H, m).

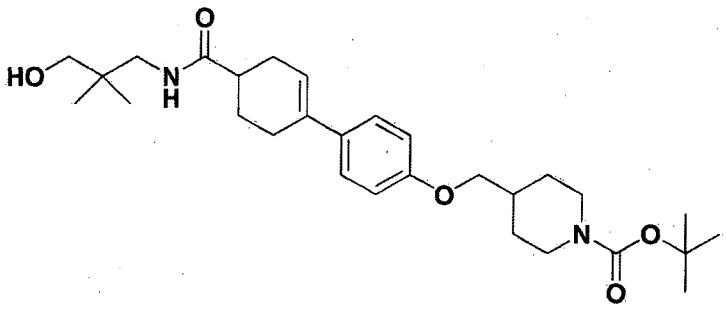
<실시예 190> tert-부틸 4-((4-(4-(2-하이드록시에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



100 mL 플라스크에 4-(4-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복실릭 엑시드 400 mg을 DMF 30 mL에 용해시킨 후, 질소환경 하 교반하였다. TEA 0.3 mL를 적가한 후, 2-아미노에탄올 90 mg을 순차적으로 적가하고, 10분 동안 추가적으로 교반하였다. HATU 400 mg을 적가한 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 증류수 50 mL를 0℃에서 천천히 가하고, 생성되는 고체를 여과한 후, 건조하여 표제 화합물을 흰색 고체 형태로 제조하였다(수득량 190mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.14(1H, m), 6.04(1H, s), 4.18(2H, s), 3.79(4H, m), 3.48(2H, m), 2.75(3H, m), 2.48(5H, m), 2.11(1H, m), 1.89(4H, m), 1.48(9H, s), 1.29(2H, m).

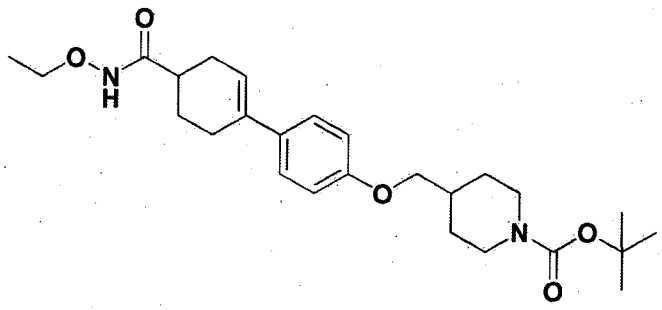
<실시예 191> tert-부틸 4-((4-(4-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 3-아미노-2,2-디메틸프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 230mg / 수율 84%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.04(1H, s), 5.99(1H, m), 4.18(2H, s), 4.01(1H, m), 3.80(2H, d), 3.16(4H, m), 2.75(2H, m), 2.48(5H, m), 2.11(1H, m), 1.89(4H, m), 1.48(9H, s), 1.29(2H, m), 0.89(6H, d).

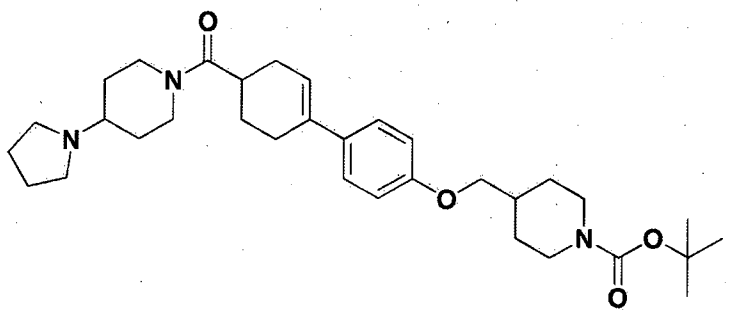
<실시예 192> tert-부틸 4-((4-(4-(메톡시메틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 O-에틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 220mg / 수율 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.15(1H, s), 7.33(2H, d), 6.86(2H, d), 6.04(1H, s), 4.18(2H, s), 4.00(2H, m), 3.81(2H, m), 3.48(2H, m), 2.75(2H, m), 2.48(5H, m), 2.11(1H, m), 1.89(4H, m), 1.48(9H, s), 1.29(5H, m).

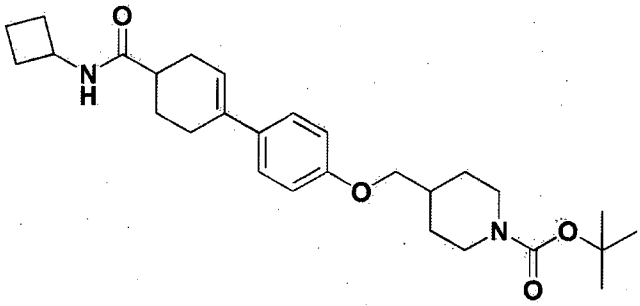
<실시예 193> tert-부틸 4-((4-(4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (3H, d), 6.82 (2H, d), 6.04 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.15 (2H, s), 3.95 (1H, d), 3.81 (1H, s), 3.09 (1H, m), 2.75-2.48 (11H, m), 2.29 (2H, d), 2.05-1.82 (11H, m), 1.47 (11H, s), 1.31 (2H, m).

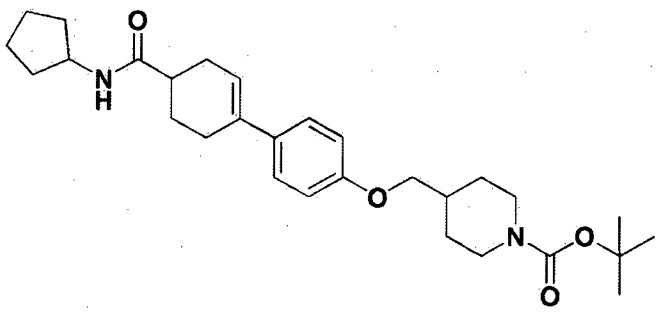
<실시예 194> tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로부틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 싸이클로부틸아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 170mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.04 (1H, m), 5.69 (1H, d), 4.46 (1H, m), 4.18 (2H, s), 3.82 (2H, d), 2.75 (2H, t), 2.44-2.34 (7H, m), 2.12-1.71 (9H, m), 1.48 (9H, s), 1.29 (2H, m).

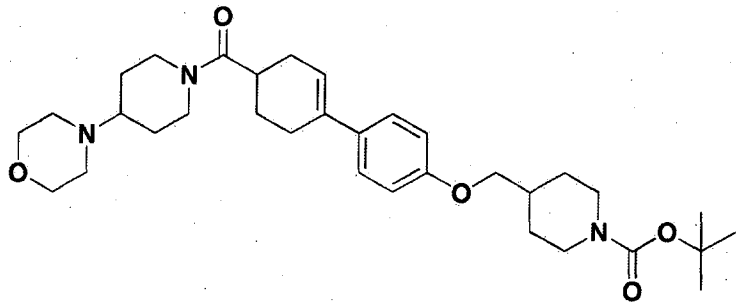
<실시예 195> tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로펜틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 싸이클로펜틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 195mg / 수율 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.04 (1H, m), 5.54 (1H, m), 4.30-4.18 (3H, m), 3.81 (2H, d), 2.81 (2H, m), 2.56-2.32 (5H, m), 2.10-1.58 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.41-1.22 (4H, m).

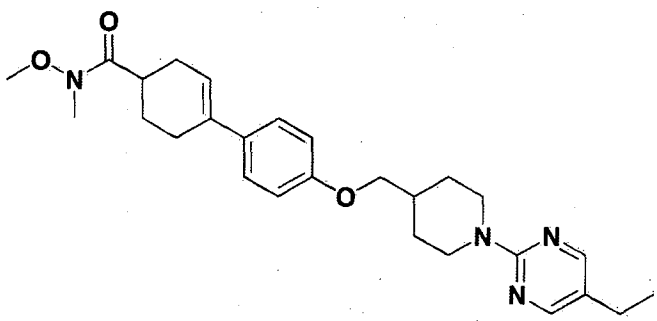
<실시예 196> tert-부틸 4-((4-(4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 4-모폴리노피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 805mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.05 (1H, m), 4.72 (1H, m), 4.16-4.02 (3H, m), 4.16-4.02 (3H, m), 3.82-3.74 (6H, m), 3.12 (1H, m), 2.83-2.26 (13H, m), 1.98-1.82 (7H, m), 1.48 (9H, s), 1.33 (2H, m).

<실시예 197> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

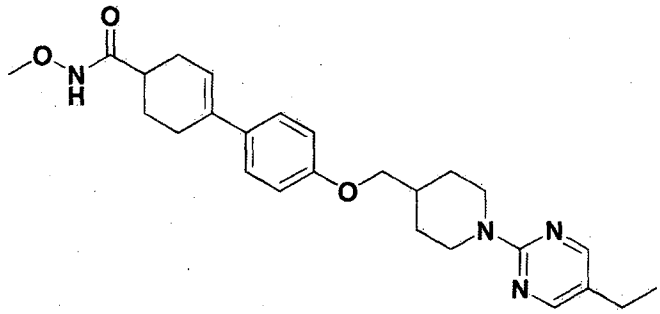


L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 220mg / 수율 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.34 (2H, m), 6.88 (2H, m), 6.07 (1H, m), 4.80 (2H, m), 3.85 (2H, d), 3.74 (3H, s), 3.24 (3H, s), 2.99-2.88 (3H, m), 2.54-2.33 (6H, m), 2.13-1.83 (5H, m),

1.41 (2H, m), 1.22 (3H, m).

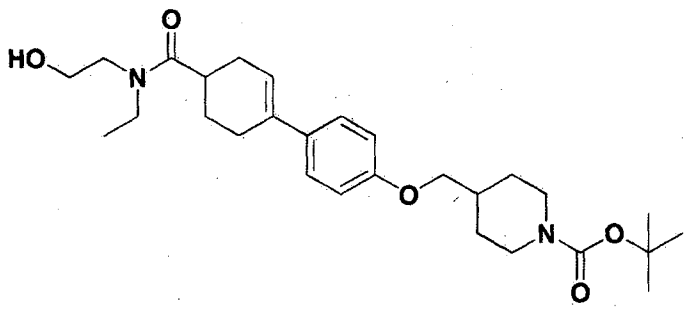
<실시예 198> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 O-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 240mg / 수율 83%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.24 (2H, s), 7.33 (2H, m), 6.87 (2H, m), 6.03 (1H, s), 4.80 (2H, m), 3.84 (5H, m), 2.96 (2H, m), 2.57-1.93 (13H, m), 1.41 (2H, m), 1.20 (3H, m).

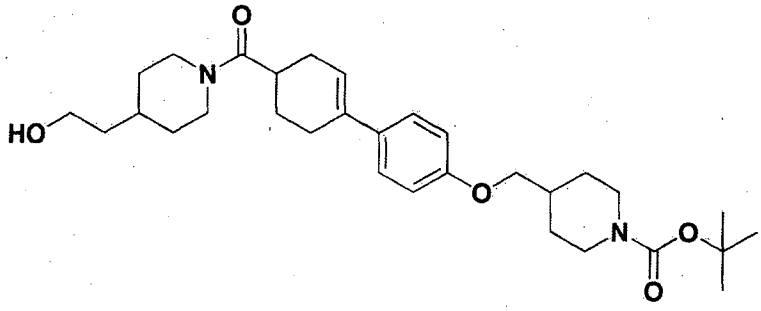
<실시예 199> tert-부틸 4-((4-(4-(에틸(2-하이드록시에틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 2-(에틸아미노)에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 170mg / 수율 72%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, m), 6.85 (2H, m), 6.05 (1H, s), 4.16 (2H, s), 3.80 (3H, m), 3.73 (1H, m), 3.57-3.44 (4H, m), 2.87-1.71 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.31-1.13 (5H, m).

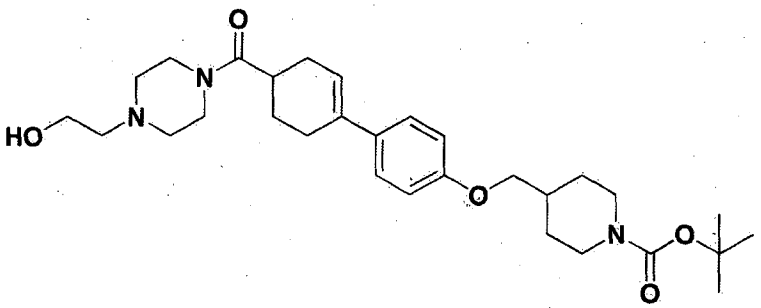
<실시예 200> tert-부틸 4-((4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 4-하이드록시에틸피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 343mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, m), 6.84 (2H, m), 6.04 (1H, m), 4.68 (1H, m), 4.16 (2H, s), 3.99 (1H, m), 3.81 (4H, m), 3.09 (1H, m), 2.78 (3H, m), 2.60 (4H, m), 2.29 (1H, m), 1.97-1.47 (20H, m), 2.31 (4H, m).

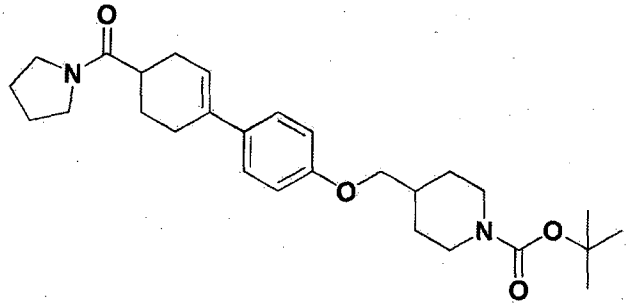
<실시예 201> tert-부틸 4-((4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 1-하이드록시에틸피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 331mg / 수율 68%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, m), 6.85 (2H, m), 6.04 (1H, m), 4.16 (2H, s), 3.81-3.59 (8H, m), 2.78-2.49 (14H, m), 1.98-1.84 (5H, m), 1.47 (9H, s), 1.28 (2H, m).

<실시예 202> tert-부틸 4-((4-(4-(피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조

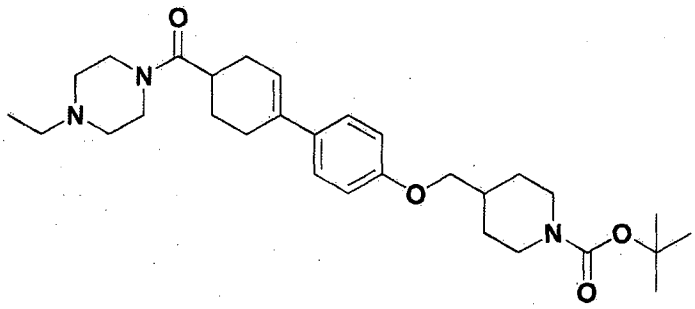


2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 피롤리딘을 사용하는 것을

제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 357mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, m), 6.85 (2H, m), 6.06 (1H, m), 4.16 (2H, s), 3.81 (2H, m), 3.54 (4H, m), 2.75-2.28 (7H, m), 2.00-1.81 (8H, m), 1.48 (9H, s), 1.31 (2H, m).

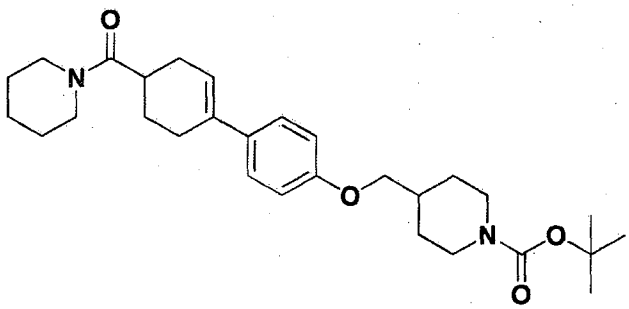
<실시예 203> tert-부틸 4-((4-(4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 1-에틸피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 330mg / 수율 59%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, m),6.85 (2H, m), 6.04 (1H, m), 4.16 (2H, s), 3.81-3.59 (6H, m), 2.78 (3H, m), 2.52-2.26 (10H, m), 1.98-1.81 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.31 (2H, m), 1.141 (3H, m).

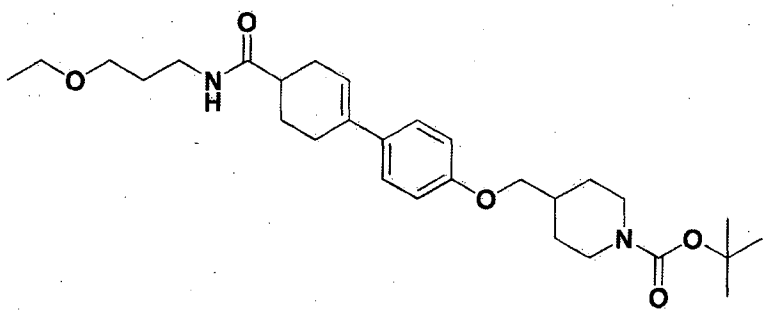
<실시예 204> tert-부틸 4-((4-(4-(피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 345mg / 수율 67%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, m), 6.85 (2H, m), 6.05 (1H, m), 4.15 (2H, s), 3.81 (2H, m), 3.62-3.49 (4H, m), 2.79 (3H, m), 2.52 (3H, m), 2.31 (1H, m), 1.98-1.58 (11H, m), 1.47 (9H, m), 1.28 (2H, m).

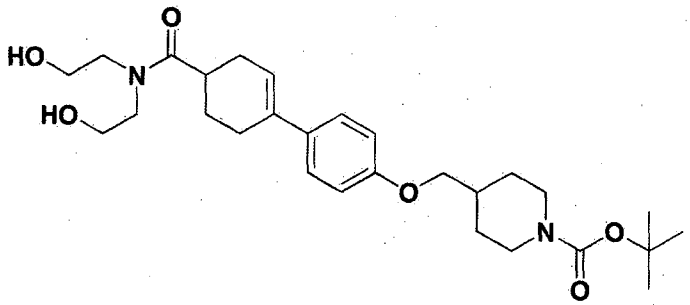
<실시예 205> tert-부틸 4-((4-(4-(3-에톡시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 3-에톡시프로판-1-아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 338mg / 수율 64%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.36 (1H, m), 6.04 (1H, m), 4.17 (2H, s), 3.81 (2H, d), 3.57-3.40 (6H, m), 2.78 (2H, m), 2.52-2.36 (5H, m), 2.13 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.85-1.77 (5H, m), 1.47 (9H, s), 1.31-1.21 (5H, m).

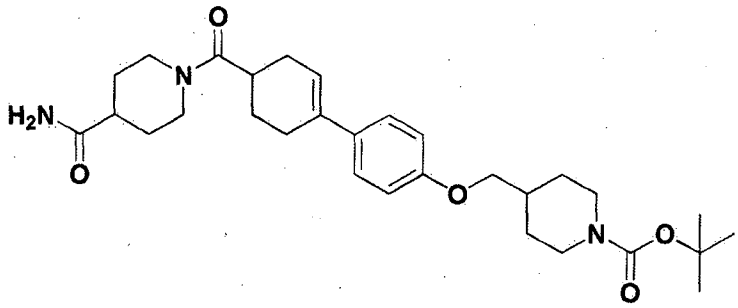
<실시예 206> tert-부틸 4-((4-(4-(비스(2-하이드록시에틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 디에탄올아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 351mg / 수율 70%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.05 (1H, m), 4.16 (2H, m), 3.91 (2H, m), 3.84 (4H, m), 3.63 (4H, m), 3.31 (2H, s), 2.90-2.30 (7H, m), 2.04-1.82 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.32 (2H, m).

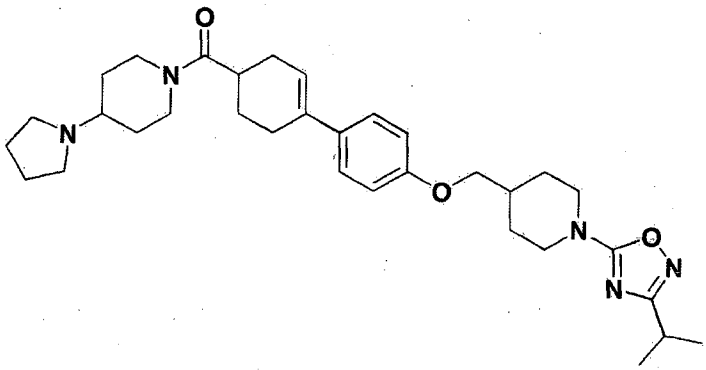
<실시예 207> 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 이소니페코트아마이드(Isonipecotamide)를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 142mg / 수율 53%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.05 (1H, m), 5.68 (2H, m), 4.67 (1H, m), 4.16-3.98 (3H, m), 3.81 (2H, m), 3.17 (1H, m), 2.89-2.40 (8H, m), 1.99-1.63 (10H, m), 1.47 (9H, m), 1.29 (2H, m).

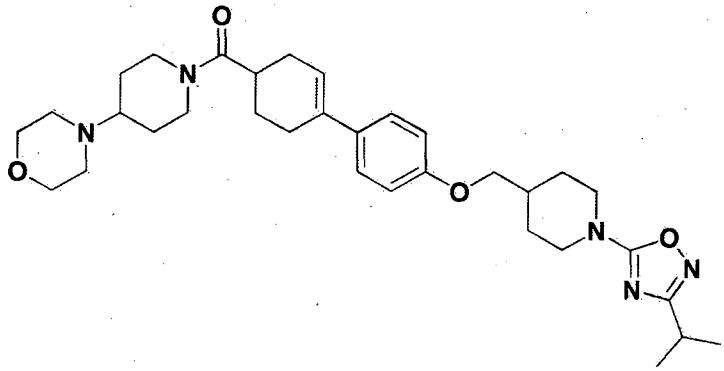
<실시예 208> (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 159mg / 수율 51%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.54 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.05 (1H, m) 4.67 (1H, m), 4.23 (2H, m), 4.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.14 (3H, m), 2.94-2.46 (12H, m), 2.30 (1H, m), 2.10-1.94 (12H, m), 1.62-1.51 (4H, m), 1.31 (6H, d).

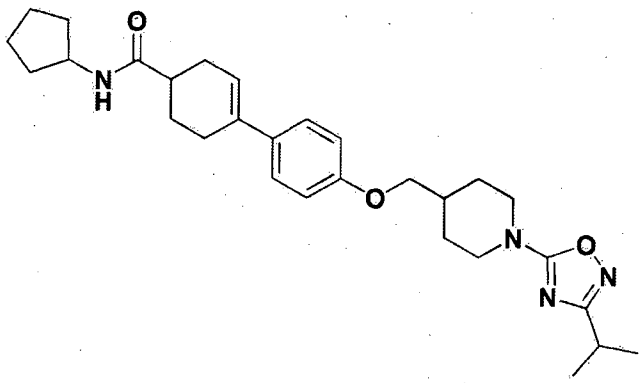
<실시예 209> (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 4-모폴리노피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 155mg / 수율 58%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.05 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.23 (2H, m), 4.02 (1H, m), 3.85 (2H, d), 3.52 (4H, m), 3.14 (3H, m), 2.97 (1H, s), 2.94-2.80 (3H, m), 2.59-2.47 (9H, m), 2.30 (1H, m), 2.07-1.91 (7H, m), 1.50 (4H, m), 1.29 (6H, d).

<실시예 210> N-싸이클로펜틸-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

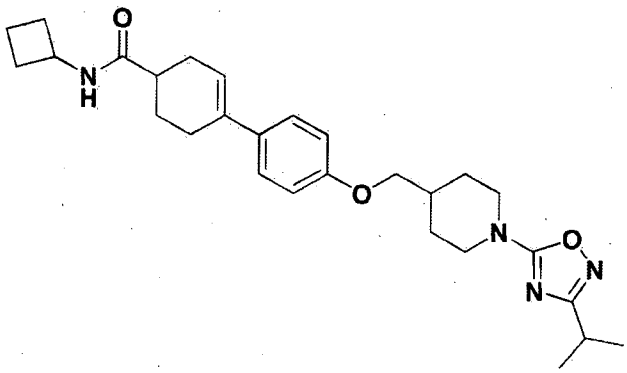


(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 싸이클로펜틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 171mg / 수율 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.04 (1H, m), 5.51 (1H, m), 4.26-4.20 (3H, m), 3.85 (2H, d), 3.14 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.46-2.37 (5H, m), 2.06-1.94 (7H, m), 1.68-1.61 (5H, m), 1.47-1.36 (4H, m), 1.32 (6H, d).

<실시예 211> N-싸이클로부틸-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아

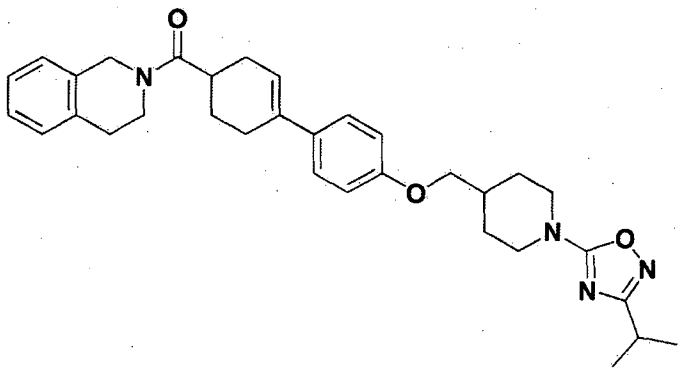
마이드의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 싸이클로부틸아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 170mg / 수율 63%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, m), 6.68 (2H, m), 6.04 (1H, m), 5.71 (1H, m), 4.45 (1H, m), 4.23 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.42-2.34 (7H, m), 2.07-1.72 (9H, m), 1.47 (2H, m), 1.31 (6H, d).

<실시예 212> (3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조

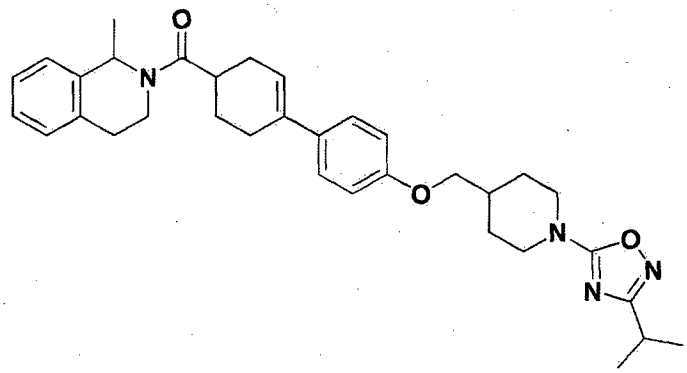


(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 183mg / 수율 65%).

1H NMR (400, CDC13) : 7.32 (2H, m), 7.23-7.12 (4H, m), 6.87 (2H, m), 6.08 (1H, m), 4.80-4.74 (2H, m), 4.23 (2H, m), 3.91-3.78 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.08-2.87 (4H, m), 2.60 (3H, m), 2.36 (1H, m), 2.08-1.91 (5H, m), 1.60 (2H, m), 1.31 (6H, d).

<실시예 213> (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(1-메틸-3,4-디하이

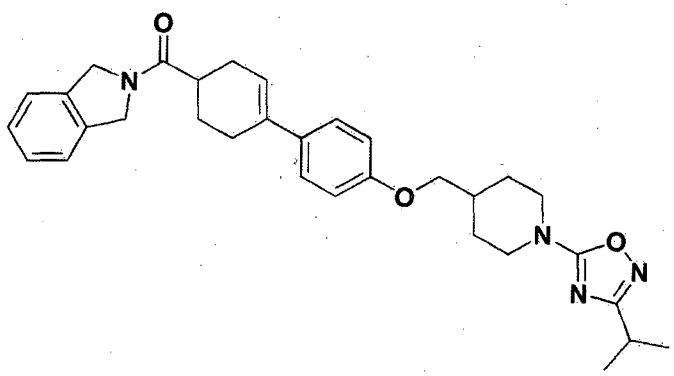
드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 174mg / 수율 60%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.35 (2H, m), 7.24-7.12 (4H, m), 6.89 (2H, m), 6.12 (1H, m), 5.74-5.16 (1H, m), 4.79-3.56 (6H, m), 3.15-1.90 (15H, m), 1.62 (2H, m), 1.51-1.40 (4H, m), 1.31 (6H, d).

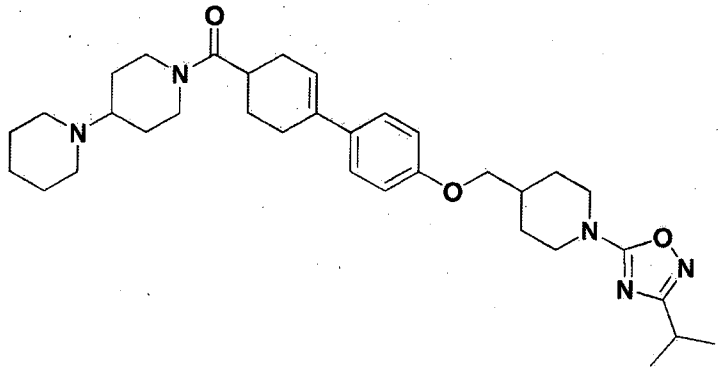
<실시예 214> 이소인돌린-2-일(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 이소인돌린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 170mg / 수율 69%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33-7.28 (7H, m), 6.88 (2H, m), 6.10 (1H, m), 4.95 (4H, d), 4.24 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.94 (1H, m), 2.79 (1H, m), 2.64-2.37 (4H, m), 2.12-1.93 (5H, m), 1.51 (2H, m), 1.31 (6H, d).

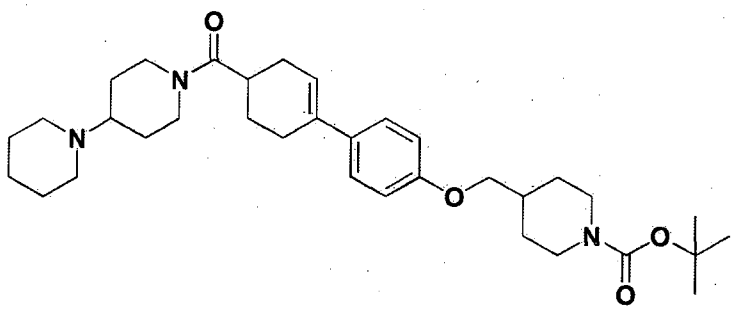
<실시예 215> 1,4'-바이피페리딘-1'-일(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 1,4'-바이피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 165mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, m), 6.87 (2H, m), 6.05 (1H, m), 4.78 (1H, m), 4.23 (2H, m), 4.07 (1H, m), 3.85 (2H, m), 3.14 (3H, m), 2.94 (1H, m), 2.79 (1H, m), 2.56-2.25 (9H, m), 2.07-1.40 (18H, m), 1.31 (6H, d).

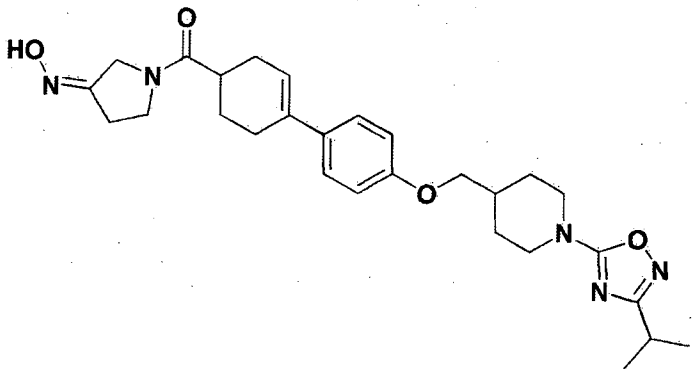
<실시예 216> tert-부틸 4-((4-(4-(1,4'-바이피페리딘-1'-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 1,4'-바이피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 168mg / 수율 75%).

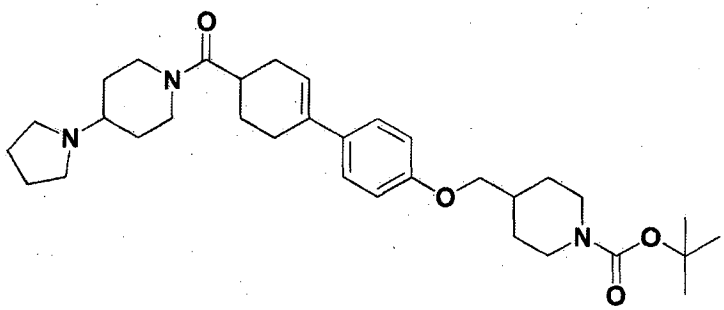
^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.05 (1H, m), 4.76 (1H, m), 4.16-4.05 (3H, m), 3.81 (2H, m), 3.08 (1H, m), 2.83 (3H, m), 2.57-2.51 (9H, m), 2.30 (1H, m), 2.00-1.82 (7H, m), 1.63 (4H, m), 1.45 (13H, m), 1.31 (2H, m).

<실시예 217> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-(하이드록시이미노)피롤리딘-1-일)메타논의 제조



100 mL 플라스크에 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드 600 mg을 THF/물 = 30 mL/10 mL에 용해시키고 질소 하에 교반하였다. 소듐 바이카보네이트 200 mg을 적가한 후, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 170 mg을 순차적으로 적가하고, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 감압 증류하여 용매를 제거하고, 증류수 50 mL를 0℃에서 천천히 가한 후, 생성되는 고체를 여과하여 E-form 및 Z-form을 각각 3:1 비율의 혼합물(Mixture)로 얻었다(수득량 485mg / 수율 68%).

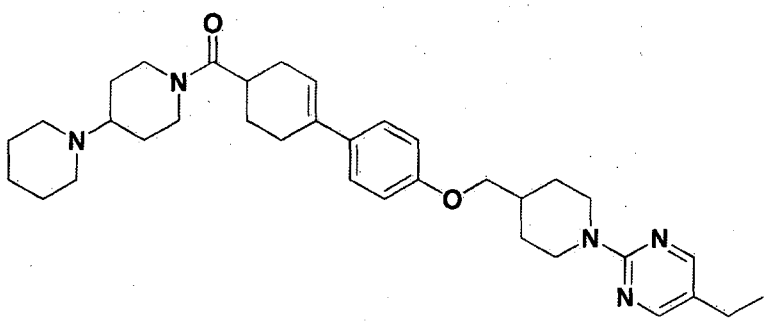
<실시예 218> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 171mg / 수율 69%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.23 (2H, s), 7.32 (2H, m), 6.87 (2H, m), 6.05 (1H, m), 4.79 (2H, m), 4.59 (1H, m), 4.02 (1H, m), 3.84 (2H, d), 3.16 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.82-2.94 (11H, m), 2.29 (2H, m), 2.12-1.82 (11H, m), 1.51 (2H, m), 1.40 (2H, m), 1.31 (3H, m).

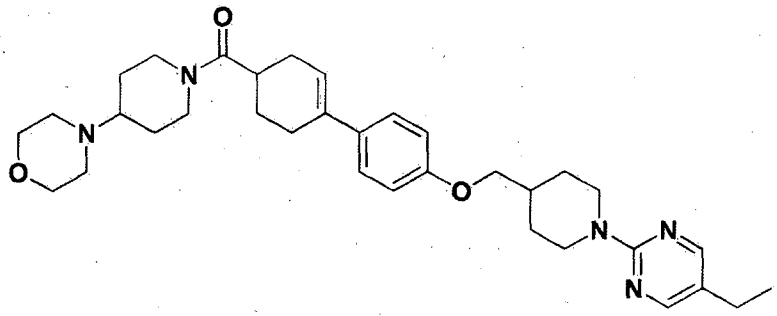
<실시예 219> 1,4'-바이피페리딘-1'-일(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 1,4'-바이피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18 (2H, s), 7.33 (2H, m), 6.87 (2H, m),6.05 (1H, m), 4.79 (3H, m), 4.05 (1H, m), 3.84 (2H, d), 3.08 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.58-2.44 (11H, m), 2.30 (1H, m), 2.12-1.87 (7H, m), 1.61 (4H, m), 1.52-1.30 (6H, m), 1.22 (3H, m).

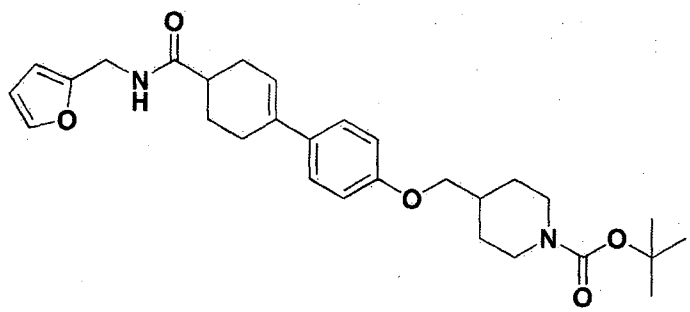
<실시예 220> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 4-모폴리노피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 162mg / 수율 58%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18 (2H, s), 7.33 (2H, m), 6.87 (2H, m), 6.05 (1H, m), 4.80-4.69 (3H, m), 4.05 (1H, m), 3.84 (2H, d), 3.76 (4H, m), 3.12 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.82 (1H, m), 2.65-2.44 (11H, m), 2.30 (1H, m), 2.13 (1H, m), 1.96-1.93 (7H, m), 1.48-1.30 (4H, m), 1.22 (3H, m).

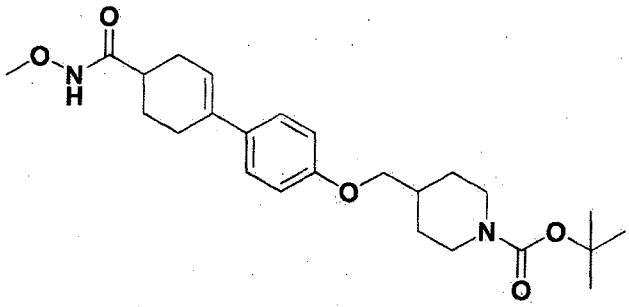
<실시예 221> tert-부틸 4-((4-(4-(퓨란-2-일메틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 퍼퓨릴아민(Furfurylamine)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 168mg / 수율 70%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.36 (1H, m), 7.31 (2H, m), 6.85 (2H, m), 6.34 (1H, m), 6.24 (1H, m), 6.03 (1H, m), 5.97 (1H, m), 4.49 (2H, m), 4.16 (2H, s), 3.81 (2H, m), 2.97 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.55-2.39 (5H, m), 2.12 (1H, m), 1.99-1.81 (4H, m), 1.47 (9H, s), 2.31 (2H, m).

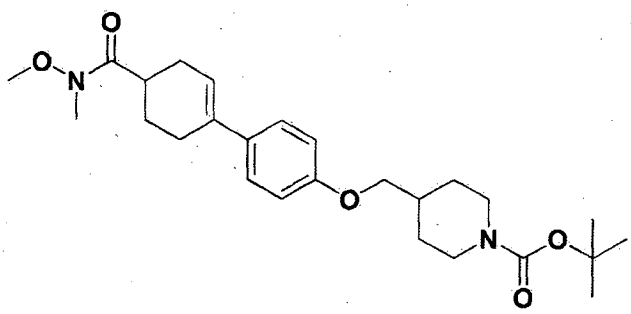
<실시예 222> tert-부틸 4-((4-(4-(메톡시카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 O-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 166mg / 수율 72%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.24 (1H, m), 7.33 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.03 (1H, m), 4.17 (2H, m), 3.85-3.80 (5H, m), 2.79 (2H, m), 2.57-2.35 (5H, m), 2.09 (1H, m), 2.01-1.82 (4H, m), 1.59 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.32 (2H, m).

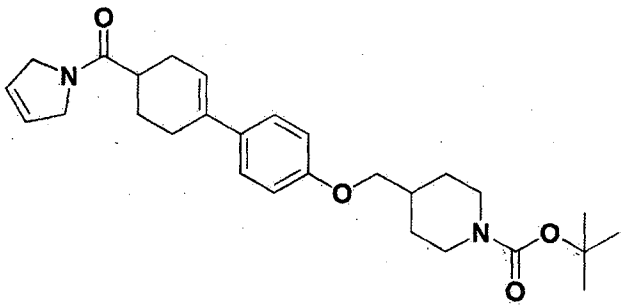
<실시예 223> tert-부틸 4-((4-(4-(메톡시(메틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 171mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.34 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.07 (1H, m), 4.16 (2H, s), 3.82 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.24 (3H, s), 2.99-2.73 (4H, m), 2.52-2.33 (4H, m), 2.07-1.82 (5H, m), 1.47 (9H, s), 2.33 (2H, m).

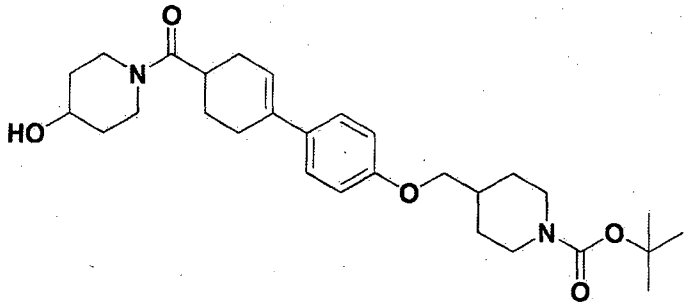
<실시예 224> tert-부틸 4-((4-(4-(2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 2,5-디하이드로-1H-피롤을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 167mg / 수율 63%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.34 (2H, m), 6.87 (2H, m), 6.08 (1H, m), 5.93 (1H, m), 5.85 (1H, m), 4.37 (2H, m), 4.60 (2H, m), 4.17 (2H, s), 3.82 (2H, d), 3.53 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.66-2.47 (4H, m), 2.36 (1H, m), 2.05-1.82 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.32 (2H, m).

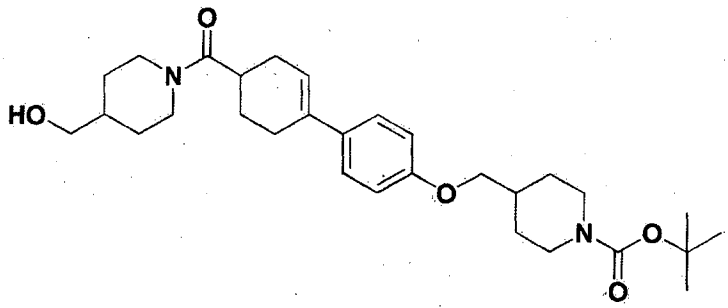
<실시예 225> tert-부틸 4-((4-(4-(4-하이드록시피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 4-하이드록시피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 174mg / 수율 70%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.05 (1H, m), 4.16 (3H, m), 3.97 (1H, m), 3.87-3.80 (3H, m), 3.32-3.20 (2H, m), 2.97-2.72 (4H, m), 2.54-2.47 (3H, m), 2.31 (1H, m), 2.01-2.56 (8H, m), 1.56-1.51 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.32 (2H, m).

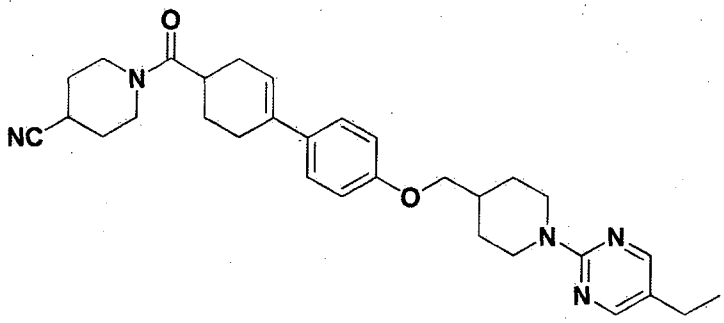
<실시예 226> tert-부틸 4-((4-(4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 피페리딘메탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 167mg / 수율 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.05 (1H, m), 4.73 (1H, m), 4.16 (2H, s), 4.04 (1H, m), 3.81 (2H, d), 3.54 (2H, m), 3.07 (1H, m), 2.80 (3H, m), 2.59-2.46 (4H, m), 2.30 (1H, m), 2.00-1.70 (10H, m), 1.47 (9H, m), 1.31 (4H, m).

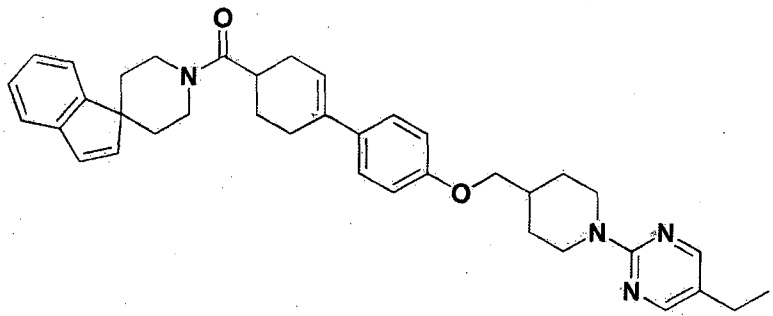
<실시예 227> 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카보나이트릴의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 피페리딘-4-카보나이트릴을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 165mg / 수율 62%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.32 (2H, m), 6.87 (2H, m), 6.04 (1H, m), 4.80 (2H, m), 3.85-3.55 (6H, m), 2.95 (3H, m), 2.82 (1H, m), 2.58-2.44 (5H, m), 2.28 (1H, m), 2.11-1.89 (9H, m), 1.41 (2H, m), 1.22 (3H, m).

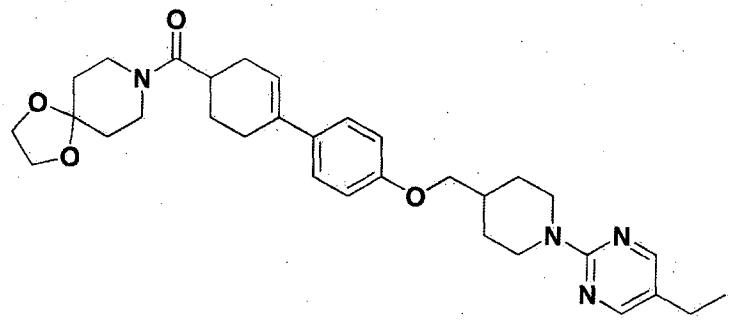
<실시예 228> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(스피로[인덴-1,4'-피페리딘]-1'-일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 4-스피로인덴-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 183mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.37-7.22 (7H, m), 6.91-6.83 (4H, m), 6.08 (1H, m), 4.80 (3H, m), 4.13 (1H, m), 3.85 (2H, d), 3.50 (1H, m), 3.19-2.87 (4H, m), 2.62-2.37 (6H, m), 2.10-1.93 (7H, m), 1.48-1.31 (4H, m), 1.23 (3H, m).

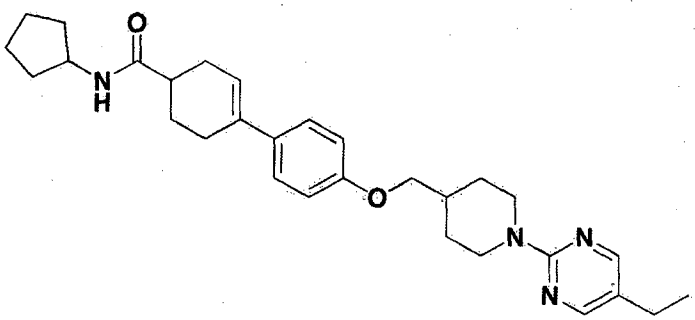
<실시예 229> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 175mg / 수율 69%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.32 (2H, m), 6.87 (2H, m), 6.05 (1H, m), 4.80 (2H, m), 4.01 (4H, s), 3.84-3.63 (6H, m), 2.95-2.82 (3H, m), 2.58-2.46 (5H, m), 2.31 (1H, m), 2.11-1.88 (5H, m), 1.75-1.70 (5H, m), 1.40 (2H, m), 1.22 (3H, m).

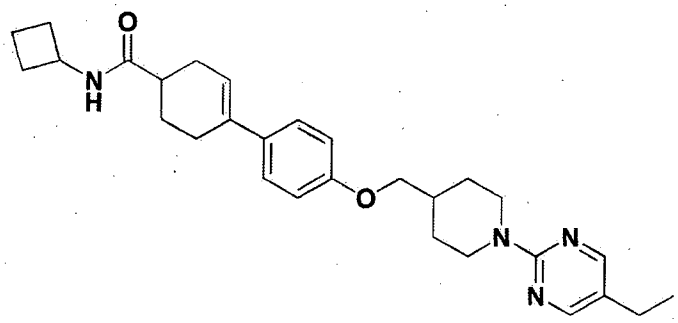
<실시예 230> N-싸이클로펜틸-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 펜틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 153mg / 수율 58%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.23 (2H, s), 7.33 (2H, m), 6.87 (2H, m), 6.03 (1H, m), 5.55 (2H, m), 4.79 (2H, d), 4.26 (1H, m), 3.84 (2H, d), 2.95 (2H, m), 2.50-2.36 (7H, m), 2.09-1.92 (7H, m), 1.68-1.61 (4H, m), 1.40-1.33 (4H, m), 2.12 (3H, m).

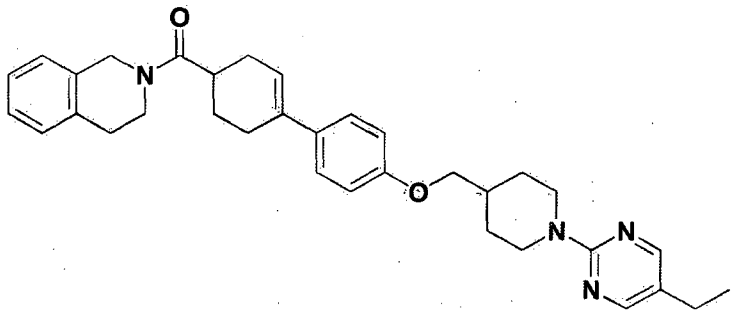
<실시예 231> N-싸이클로부틸-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 싸이클로부틸아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 165mg / 수율 68%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18 (2H, m), 7.31 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.04 (1H, m), 5.74 (1H, m), 4.79 (2H, d), 4.47 (1H, m), 3.84 (2H, d), 2.95 (2H,m), 2.51-2.35 (9H, m), 2.09-2.06 (2H, m), 1.96-1.80 (5H, m), 1.75-1.69 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.22 (3H, m).

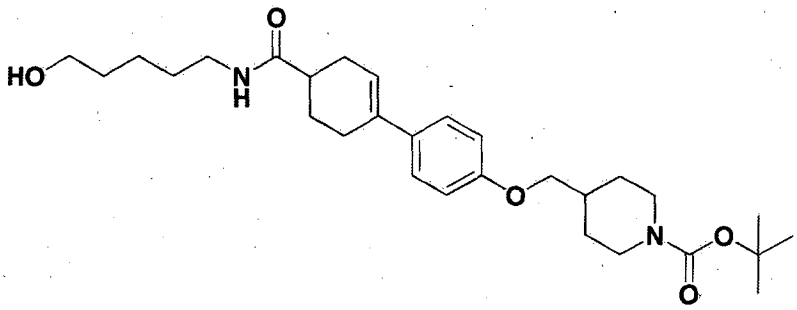
<실시예 232> (3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 173mg / 수율 69%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.24-7.12 (4H, m), 6.87 (2H, m), 6.07 (1H, m), 4.74-4.73 (4H, m), 3.91-3.78 (4H, m), 2.97-2.89 (5H, m), 2.60-2.44 (5H, m), 2.36 (1H, m), 2.13-1.93 (5H, m), 1.41 (2H, m), 1.24 (3H, m).

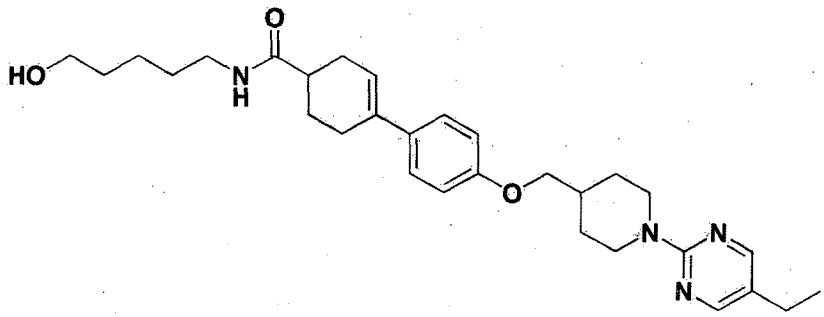
<실시예 233> tert-부틸 4-((4-(4-(5-하이드록시펜틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 5-아미노펜탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 166mg / 수율 67%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (2H, m), 6.84 (2H, m), 6.03 (1H, m), 5.73 (1H, m), 4.15 (2H, s), 3.81 (2H, d), 3.66 (2H, m), 3.32 (2H, m), 2.97 (2H, d), 2.78 (2H, m), 2.50-2.38 (5H, m), 2.09 (1H, m), 1.96-1.73 (5H, m), 1.58-1.52 (5H, m), 1.47 (9H, s), 1.44-1.22 (5H, m).

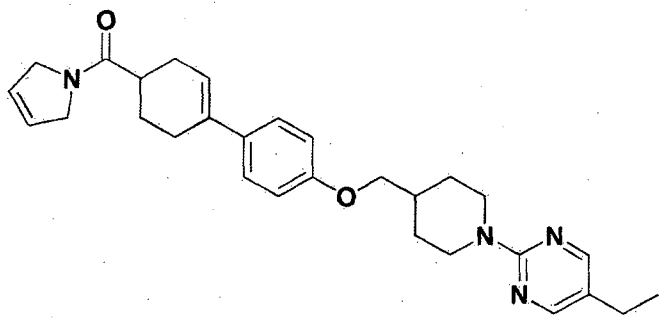
<실시예 234> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(5-하이드록시펜틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 5-아미노펜탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 172mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18 (2H, s), 7.32 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.03 (1H, m), 5.66 (1H, m), 4.79 (2H, d), 3.84 (2H, d), 3.67 (2H, m), 3.33 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.50-2.38 (7H, m), 2.09-1.87 (5H, m), 1.69-1.30 (10H, m), 1.22 (3H, m).

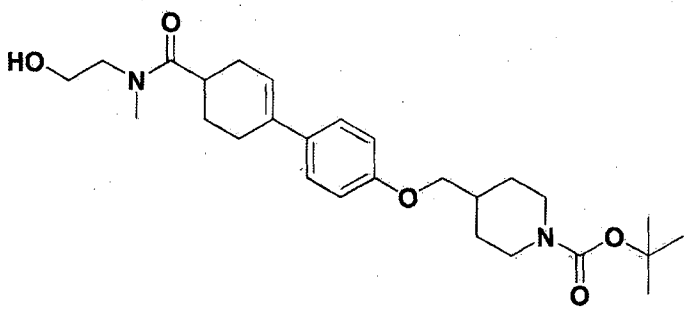
<실시예 235> (2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 2,5-디하이드로-1H-피롤을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 184mg / 수율 85%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18 (2H, s), 7.34 (2H, m), 6.88 (2H, m), 6.08 (1H, m), 5.93-5.84 (2H, m), 4.80 (2H, d), 4.37 (3H, m), 3.85 (2H, d), 3.53 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.65-2.32 (7H, m), 2.10-1.88 (6H, m), 1.37 (2H, m), 1.22 (3H, m).

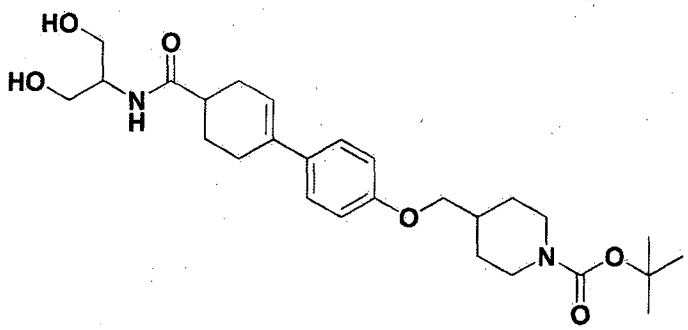
<실시예 236> tert-부틸 4-((4-(4-((2-하이드록시에틸)(메틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 2-(메틸아미노)에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 162mg / 수율 64%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, m), 6.86 (2H, m), 6.07 (1H, m), 4.16 (2H, s), 3.84 (4H, m), 3.63-3.57 (2H, m), 3.18 (3H, s), 2.83-2.73 (3H, m), 2.54-2.46 (3H, m), 2.36 (1H, m), 2.03-1.82 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.32 (2H, m).

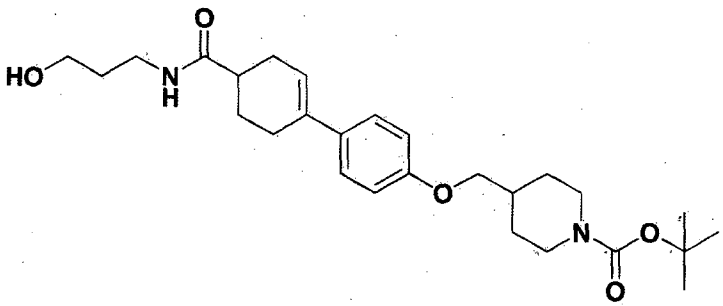
<실시예 237> tert-부틸 4-((4-(4-(1,3-디하이드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 166mg / 수율 68%).

^{1}H NMR (400, DMSO-$_{d6}$) : 7.50 (1H, d), 7.35 (2H, m), 6.88 (2H, m), 6.04 (1H, m), 4.61 (2H, m), 4.03 (2H, m), 3.97 (2H, m), 3.82 (2H, d), 3.74 (1H, m), 3.41 (4H, m), 2.72 (2H, m), 2.44-2.19 (5H, m), 1.92-1.89 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.66 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.23 (2H, m).

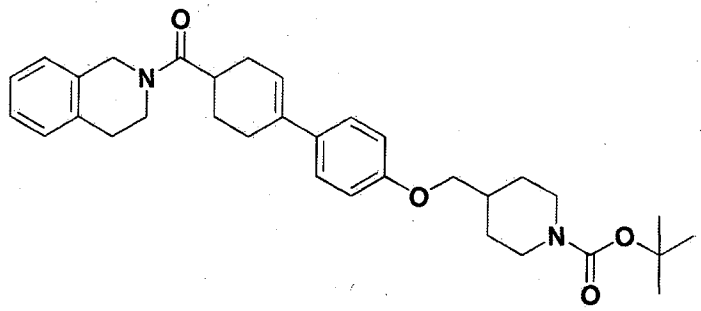
<실시예 238> tert-부틸 4-((4-(4-(3-하이드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 3-아미노프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 172mg / 수율 69%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, m), 6.85 (2H, m), 6.03 (2H, m), 4.16 (2H, s), 3.81 (2H, d), 3.67 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.27 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.53-2.41 (5H, m), 2.12 (1H, m), 1.98-1.82 (4H, m), 1.73 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.31 (2H, m).

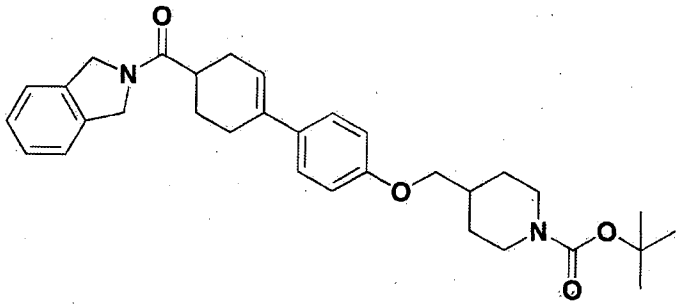
<실시예 239> tert-부틸 4-((4-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 185mg / 수율 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.35 (2H, m), 7.25-7.12 (4H, m), 6.86 (2H, m), 6.07 (1H, m), 4.84 (2H, m), 4.18 (2H, s), 3.91-3.78 (4H, m), 2.97-2.88 (3H, m), 2.79 (2H, m), 2.60-2.50 (3H, m), 2.33 (1H, m), 2.06-1.93 (3H, m), 1.86 (2H, m), 1.59 (1H, s), 1.48 (9H, s), 1.33 (2H, m).

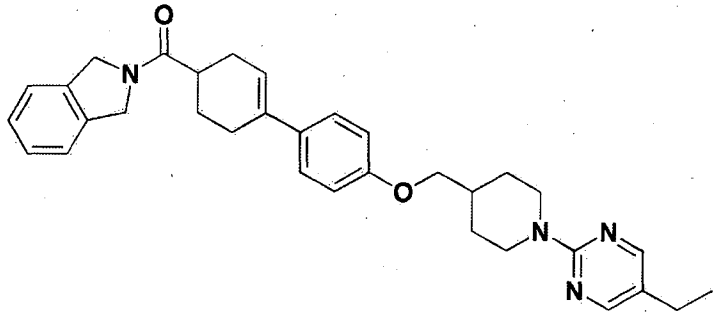
<실시예 240> tert-부틸 4-((4-(4-(이소인돌린-2-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 이소인돌린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 181mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.36-7.29 (6H, m), 6.88 (2H, m), 6.10 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.86 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.83 (2H, d), 2.82-2.73 (3H, m), 2.63-2.37 (4H, m), 2.12 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.64 (1H, s), 1.48 (9H, s), 1.33 (2H, m).

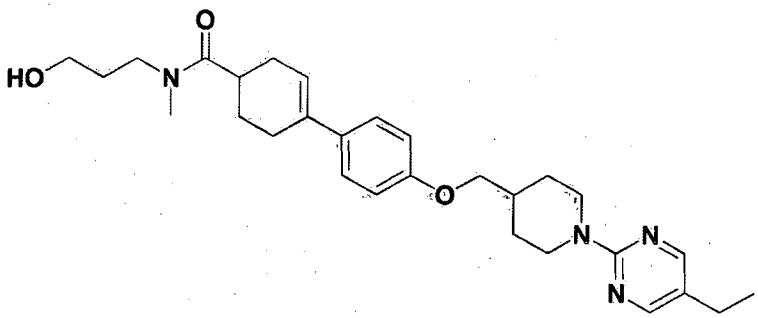
<실시예 241> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(이소인돌린-2-일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 이소인돌린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.64-7.23 (6H, m), 6.89 (2H, m), 6.10 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.86 (2H, s), 4.80 (2H, d), 3.86 (2H, d), 2.96 (2H, m), 2.82 (1H, m), 2.63-2.36 (6H, m), 2.12-2.09 (2H, m), 2.02-1.93 (3H, m), 1.42-4.31 (2H, m), 1.22 (3H, m).

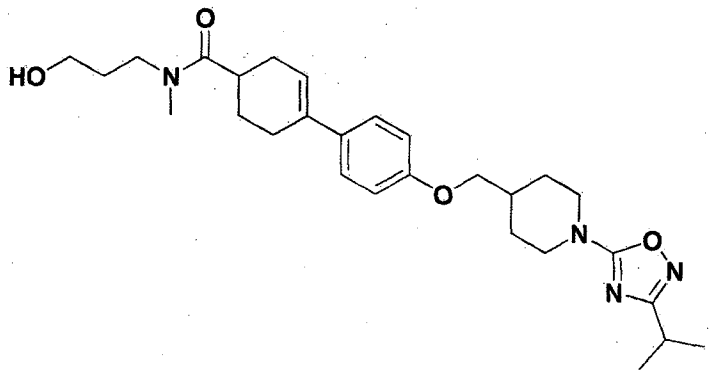
<실시예 242> 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-하이드록시프로필)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 3-메틸아미노프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 175mg / 수율 73%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18 (2H, s), 7.31 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.76 (2H, d), 4.03 (1H, s), 3.84 (2H, d), 3.58 (2H, t), 3.50 (2H, s), 3.09 (3H, s), 2.96-2.80 (4H, m), 2.88-2.82 (5H, m), 2.55-2.44 (1H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.99-1.89 (3H, m), 1.75 (2H, m), 1.38-1.31 (2H, m), 1.22 (3H, t).

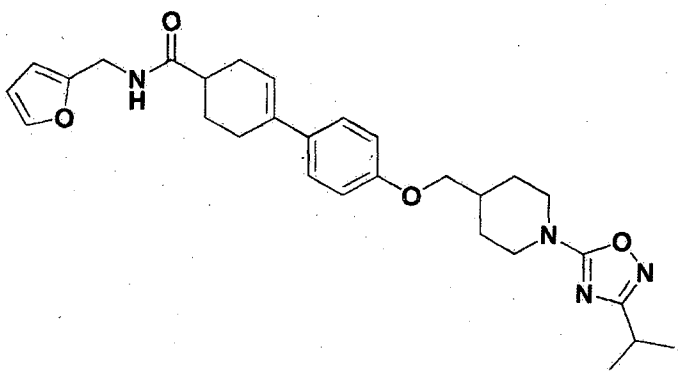
<실시예 243> N-(3-하이드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 3-메틸아미노프로판올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 174mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.05 (1H, m), 4.21 (2H, d), 4.01 (1H, t), 3.84 (2H, d), 3.52 (2H, t), 3.50 (2H, m), 3.11 (5H, m), 2.90 (2H, m), 2.55-2.48 (3H, m), 2.34 (1H, m), 2.06-1.90 (5H, m), 1.73 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.31 (6H, d).

<실시예 244> N-(퓨란-2-일메틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

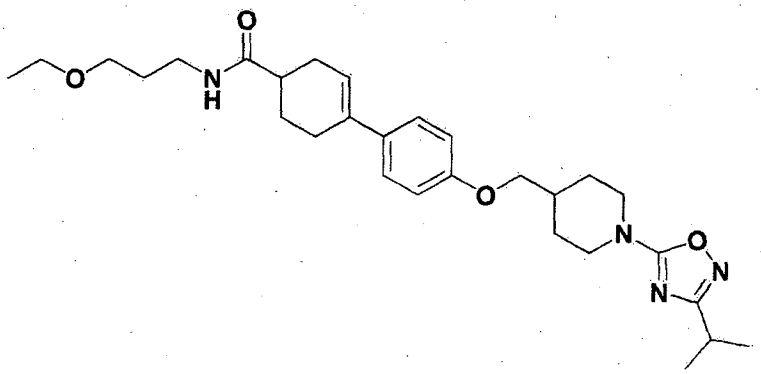


(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 퍼퓨릴아민(Furfurylamine)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 159mg / 수율 62%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.37 (1H, s), 7.30 (2H, d), 6.83 (2H, d), 6.34 (1H, t), 6.25 (1H, d), 6.03 (1H, s), 5.88 (1H, t), 4.48 (2H, d), 4.21 (2H, d), 3.84 (2H, d), 3.10 (2H, t), 2.90 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.06 (2H, m), 1.89 (3H, m), 1.49 (2H, m), 1.31 (6H, d).

<실시예 245> N-(3-에톡시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔

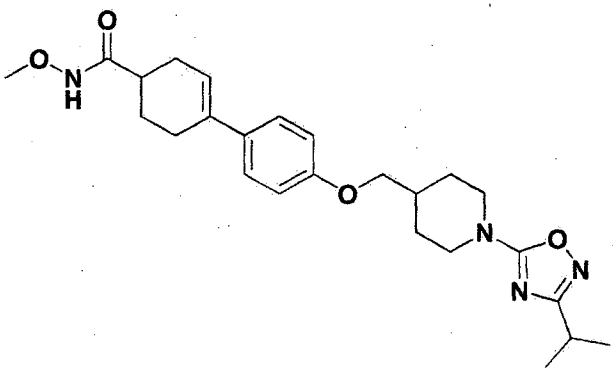
카복스아마이드의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 3-에톡시프로필아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 167mg / 수율 64%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.33 (1H, t), 6.04 (1H, s), 4.21 (2H, d), 3.84 (2H, d), 3.55 (2H, t), 3.47 (2H, q), 3.40 (2H, q), 3.11 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.52-2.36 (5H, m), 2.13-2.05 (2H, m), 1.97 (2H, d), 1.85-1.77 (3H, m), 1.47 (2H, m), 1.31 (6H, d), 1.23 (3H, t).

<실시예 246> 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

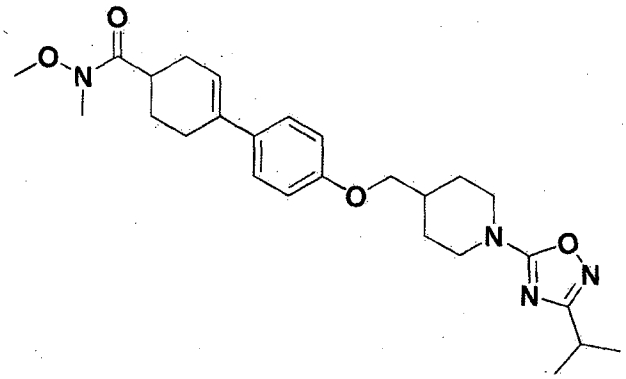


(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 O-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 170mg / 수율 67%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.39 (1H, s), 7.30 (2H, d), 6.83 (2H, d), 6.03 (1H, s), 4.22 (2H, d), 3.84 (2H, d), 3.80 (3H, s), 3.10 (2H, t), 2.90 (1H, m), 2.56-2.35 (5H, m), 2.05 (2H, m), 1.93 (2H, d), 1.43 (2H, m), 1.31 (6H, d).

<실시예 247> 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)

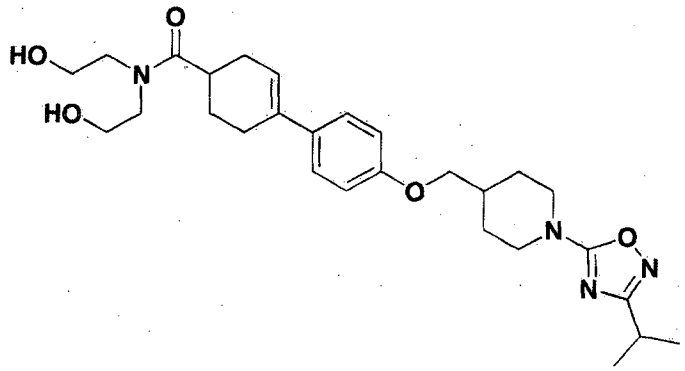
피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 N,O-디메틸하이드록실아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 176mg / 수율 73%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.33 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.07 (1H, d), 4.21 (2H, d), 3.84 (2H, d), 3.74 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.07 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.52-2.33 (4H, m), 2.04 (4H, m), 1.97 (2H, d), 1.83 (1H, m), 1.46 (2H, m), 1.30 (6H, s).

<실시예 248> N,N-비스(2-하이드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조

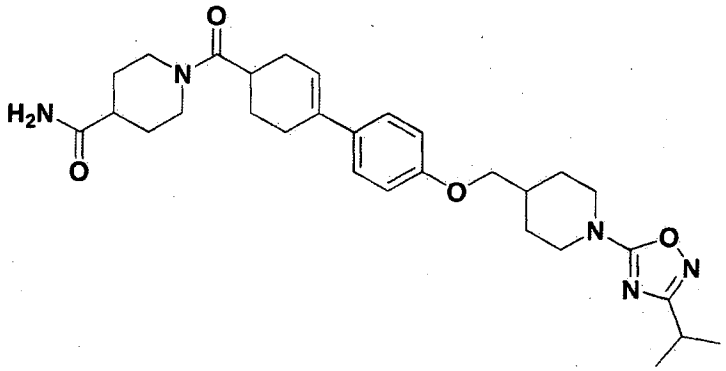


(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 디에탄올아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 157mg / 수율 55%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.20 (2H, d), 3.90 (2H, s), 3.84 (4H, m), 3.60 (4H, m), 3.27 (2H, s), 3.10 (4H, m), 2.92 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.05-1.87 (5H, m), 1.44 (2H, m), 1.30 (6H, d).

<실시예 249> 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-

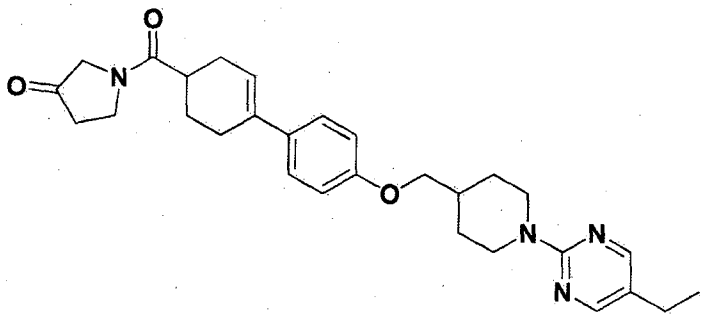
일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 이소니페코트아마이드(Isonipecotamide)를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 167mg / 수율 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.05 (1H, d), 5.49 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.67 (1H, m), 4.21 (2H, d), 4.04 (1H, d), 3.85 (2H, d), 3.11 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.77-2.53 (2H, m), 2.50-2.31 (4H, m), 2.27 (1H, m), 2.06-1.94 (7H, m), 1.66 (2H, m), 1.41 (2H, m), 1.23 (6H, d).

<실시예 250> 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-3-온의 제조

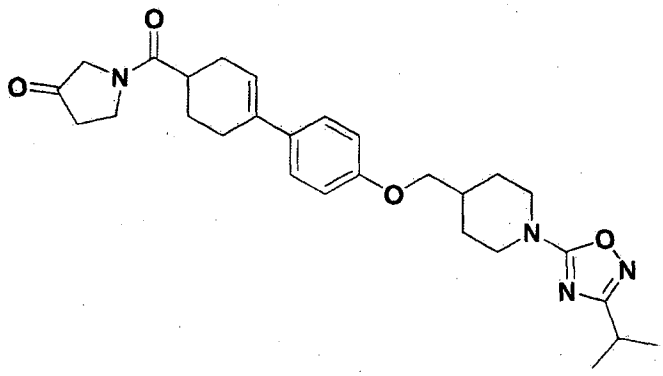


L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 피롤리딘-3-온 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 188mg / 수율 81%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.31 (2H, m), 6.86 (2H, d), 6.04 (1H, t), 4.77 (2H, d), 3.99 (4H, m), 3.83 (2H, d), 2.92 (2H, t), 2.75 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.57 (2H, m), 2.48 (2H, q), 2.36 (1H, m), 2.10 (2H, m), 1.95 (2H, d), 1.40 (2H, m), 1.28 (6H, d).

<실시예 251> 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-

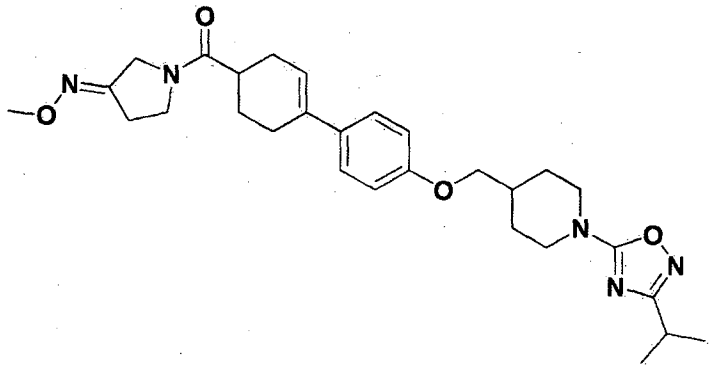
카복스아마이드의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 피롤리딘-3-온 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 177mg / 수율 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, m), 6.85 (2H, d), 6.33 (1H, t), 6.05 (1H, t), 4.21 (2H, d), 4.04-3.95 (4H, m), 3.84 (2H, d), 3.14 (2H, t), 2.89 (1H, q), 2.77 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.55 (3H, t), 2.60-2.33 (3H, m), 2.06 (3H, m), 1.94 (2H, d), 1.44 (2H, m), 1.35 (6H, s).

<실시예 252> 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드의 제조

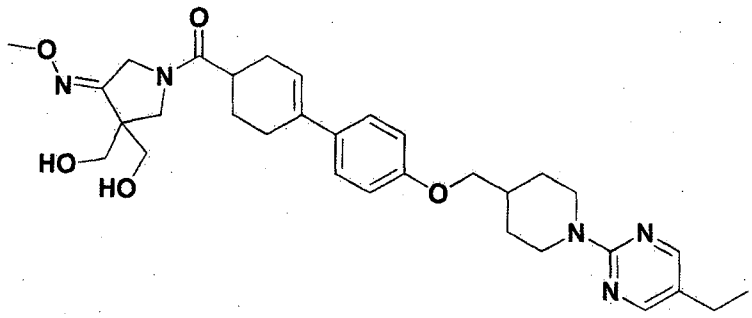


하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 O-메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다 (수득량 170mg / 수율 56%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.05 (1H, s), 4.23 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.82-3.77 (4H, m), 3.11 (2H, t), 2.94 (2H, q), 2.89-2.45 (5H, m), 2.30 (1H, m), 2.05-1.90 (5H, m), 1.46 (2H, m), 1.30 (6H, s).

<실시예 253> (Z)-(3,3-비스(하이드록시메틸)-4-(메톡시이미노)

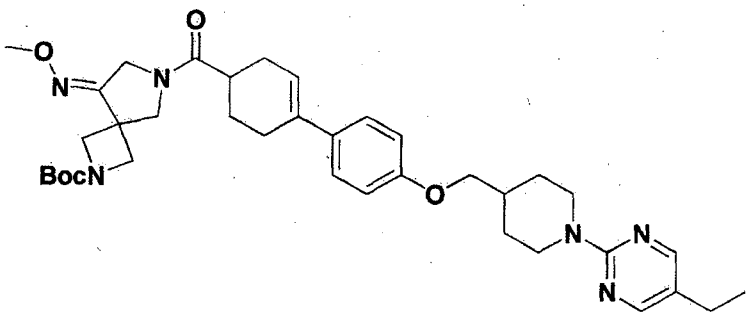
피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 (Z)-4,4-비스(하이드록시메틸)피롤리딘-3-온 O-메틸 옥심을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 190mg / 수율 79%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18 (2H, s) 7.30 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.03 (1H, s), 4.77 (2H, d), 4.32 (2H, d), 3.92-3.67 (11H, m), 2.91 (2H, t), 2.80 (1H, s), 2.70-2.46 (7H, m), 2.32 (1H, m), 2.09-1.88 (3H, m), 1.36 (2H, m), 1.19 (2H, t).

<실시예 254> (Z)-tert-부틸 6-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)-8-(메톡시이미노)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복시레이트의 제조

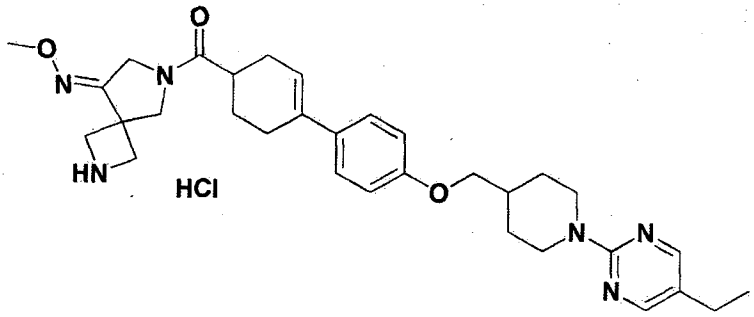


L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 (Z)-tert-부틸 8-(메톡시이미노)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 177mg / 수율 68%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.18 (2H, s) 7.29 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.03 (1H, s), 4.77 (2H, d), 4.32 (2H, d), 4.20 (2H, m), 3.95-3.89 (7H, m), 3.83 (2H, d), 2.92 (2H, t), 2.59-2.44 (6H, m), 2.32 (1H, d), 2.10 (1H, s), 1.96 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.36-1.28 (4H, m)).

<실시예 255> (Z)-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(8-(메톡시이미노)-2,6-디아자스

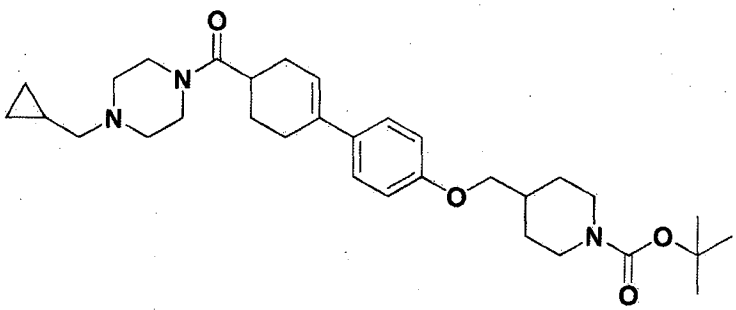
피로[3.4]옥탄-6-일)메타논 하이드로클로라이드의 제조



100 mL 플라스크에 상기 <실시예 254>에서 제조한 (Z)-tert-부틸 6-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)-8-(메톡시이미노)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복시레이트 150 mg을 에틸아세테이트 20 mL에 용해시킨 후, 질소 환경 하 교반하였다. 디옥산에 용해된 4N-HCl 0.08 mL를 적가한 후, 상온에서 3시간 교반하였다. 생성되는 고체를 여과한 후, 에틸 아세테이트 10 mL로 세척하고, 건조하여 표제 화합물을 흰색 고체 형태로 제조하였다(수득량 130mg / 수율 73%).

^{1}H NMR (400, MeOD) : 8.50 (2H, s), 7.34 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.06 (1H, s), 4.61 (2H, d), 3.99 (3H, s), 3.63 (8H, s), 3.49 (2H, m), 2.67 (2H, q), 2.54 (1H, s), 2.43 (1H, s), 2.16 (3H, m), 1.79 (1H, m), 1.52 (2H, q), 1.30 (4H, m).

<실시예 256> tert-부틸 4-((4-(4-(4-(싸이클로프로필메틸)피페라진-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조

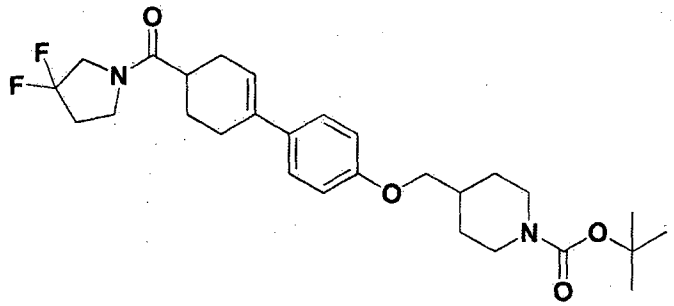


2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 1-싸이클로프로필메틸 피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 168mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.17 (2H, s), 3.82 (2H, d), 3.72 (2H, s), 3.61 (2H, s), 2.77 (3H, m), 2.57-2.46 (7H, m), 2.28 (3H, m), 2.00-1.82 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.28 (2H, m), 0.89 (1H, m), 0.55 (2H, q). 0.12 (2H, q).

<실시예 257> tert-부틸 4-((4-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의

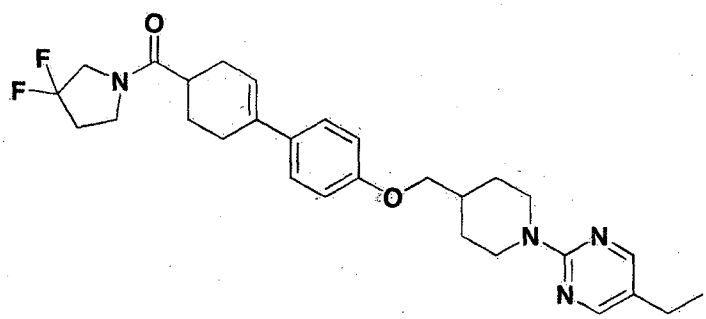
제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 174mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.30 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.16 (2H, s), 3.92-3.73 (2H, m), 2.78 (2H, t), 2.56 (1H, m), 2.49-2.29 (6H, m), 2.04-1.97 (3H, m), 1.82 (2H, d), 1.47 (9H, s), 1.25 (2H, m).

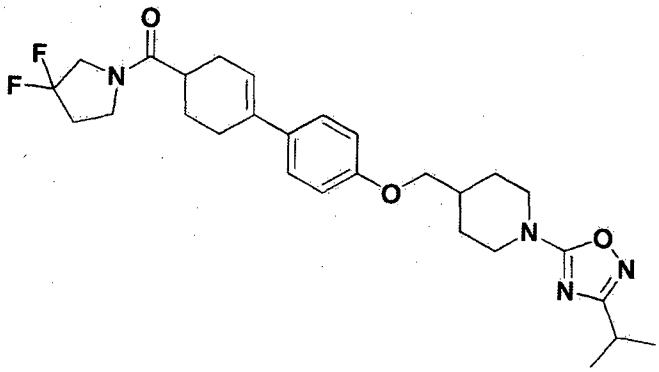
<실시예 258> (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 175mg / 수율 73%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.32 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.77 (2H, d), 3.92-3.74 (6H, m), 2.92 (2H, m), 2.56-2.32 (9H, m), 2.11-1.88 (5H, m), 1.37 (2H, m), 1.22 (3H, t).

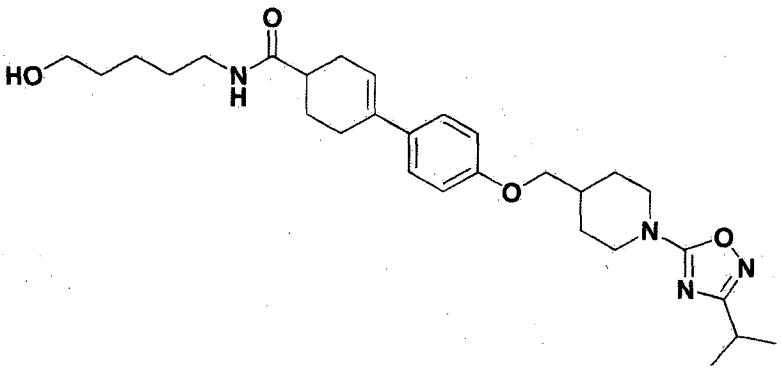
<실시예 259> (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 182mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.21 (2H, d), 3.92-3.74 (6H, m), 3.11 (2H, m), 2.94 (1H, m), 2.56-2.33 (7H, m), 2.06-1.94 (5H, m), 1.47 (2H, m), 1.31 (6H, d).

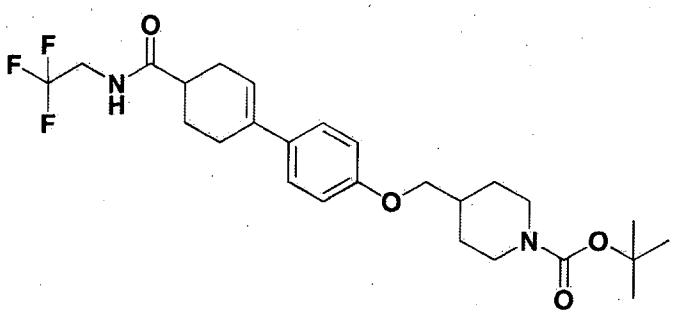
<실시예 260> N-(5-하이드록시펜틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 5-아미노펜탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 185mg / 수율 78%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.30 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.04 (1H, d), 5.67 (1H, t), 4.19 (2H, d), 3.85 (2H, d), 3.65 (2H, t), 3.31 (2H, q), 3.07 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.51-2.38 (5H, m), 2.03 (2H, m), 1.85 (3H, m), 1.58 (5H, m), 1.43 (5H, m), 1.30 (6H, d).

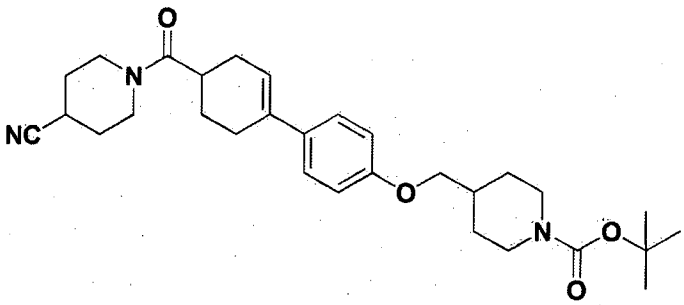
<실시예 261> tert-부틸 4-((4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 2,2,2-트리플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 164mg / 수율 70%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.03 (1H, d), 5.90 (1H, t), 4.17 (2H, s), 3.97 (2H, m), 3.81 (2H, d), 2.76 (2H, t), 2.57-2.42 (5H, m), 2.13-2.09 (1H, m), 1.99-1.85 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.47 (9H, s), 1.24 (2H, m).

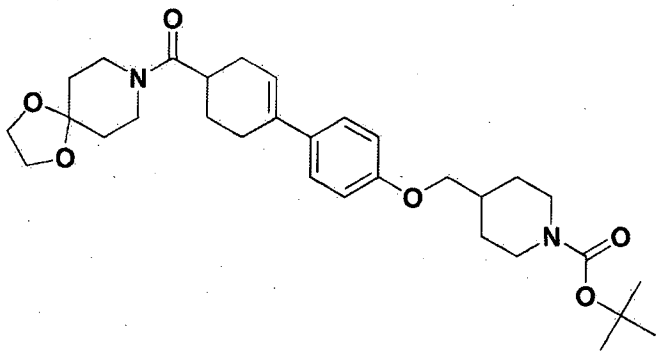
<실시예 262> tert-부틸 4-((4-(4-(4-시아노싸이클로헥산카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 2,2,2-트리플루오로에틸아민을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 165mg / 수율 67%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.30 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.04 (1H, s), 4.17 (2H, s), 3.87-3.76 (4H, m), 3.63-3.50 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.82-2.73 (3H, m), 2.73-2.47 (3H, m), 2.28 (1H, m), 1.97-1.82 (9H, m), 1.47 (9H, s), 1.23 (2H, m).

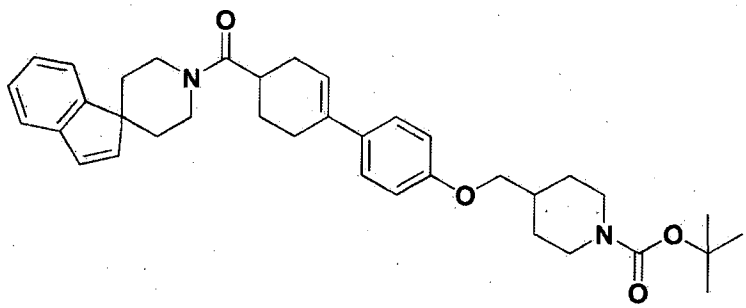
<실시예 263> tert-부틸 4-((4-(4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 177mg / 수율 74%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.17 (2H, s), 4.01(4H, s), 3.82-3.70 (4H, m), 3.63 (2H, t), 2.83-2.76 (3H, m), 2.53-2.47 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.02-1.90 (3H, m), 1.81 (2H, d), 1.73 (4H, m), 1.48 (9H, s), 1.25 (2H, m).

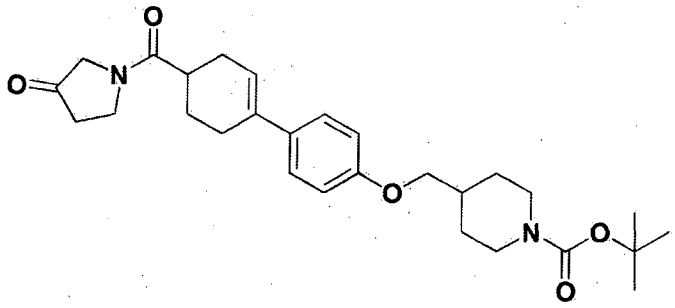
<실시예 264> tert-부틸 4-((4-(4-(스피로[인덴-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 2,3-디하이드로스피로[인덴-1,4'-피페리딘]을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 183mg / 수율 75%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.37-7.31 (4H, m), 7.29-7.22 (2H, m), 6.91 (1H, dd), 6.87-6.83 (3H, m), 6.08 (1H, t), 4.76 (2H, d), 4.10 (3H, m), 3.81(2H, d), 3.47 (2H, t), 3.05 (1H, t), 2.89 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.73-2.52 (3H, m), 2.37 (1H, m), 2.11-1.93 (5H, m), 1.83 (2H, d), 1.47-1.32 (11H, m). 1.23 (2H, m).

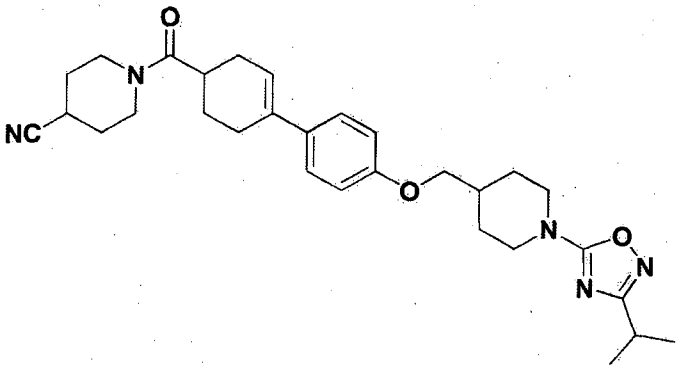
<실시예 265> tert-부틸 4-((4-(4-(3-옥소피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 피롤리딘-3-온 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 158mg / 수율 64%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.06 (1H, d), 4.17 (2H, s), 3.99 (4H, m), 3.81 (2H, d), 2.75 (5H, m), 2.60-2.42 (5H, m), 2.33-2.30 (1H, m), 2.06-1.94 (33H, m), 1.89 (2H, d), 1.48 (9H, s), 1.27 (2H, m).

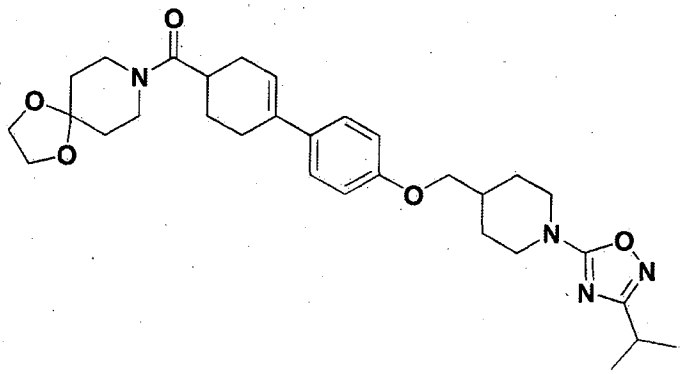
<실시예 266> 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카보나이트릴의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 피페리딘-4-카보나이트릴을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 174mg / 수율 70%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.31 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.20 (2H, d), 3.84-3.50 (6H, m), 2.11 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.52 (3H, m), 2.28 (1H, m), 2.05-1.89 (9H, m), 1.43 (2H, m), 1.29 (9H, s).

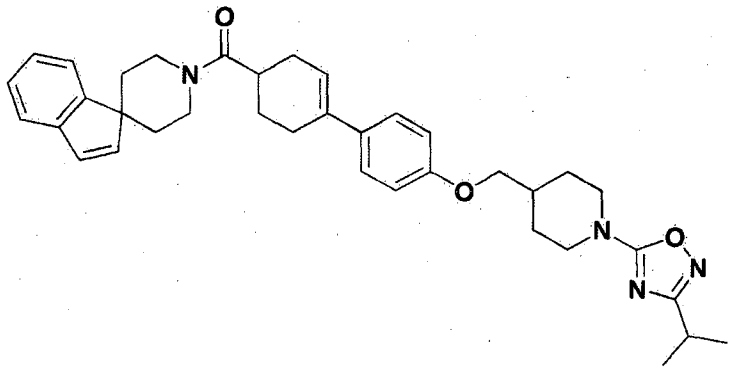
<실시예 267> (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.20 (2H, d), 4.01 (4H, s), 3.85 (2H, d), 3.75 (2H, m), 3.63 (2H, t), 3.11 (2H,m), 2.94-2.83 (2H, m), 2.51 (3H, m), 2.31 (1H, m), 2.06-1.90 (5H, m), 1.73 (4H, m), 1.44 (2H, m), 1.31 (6H, d).

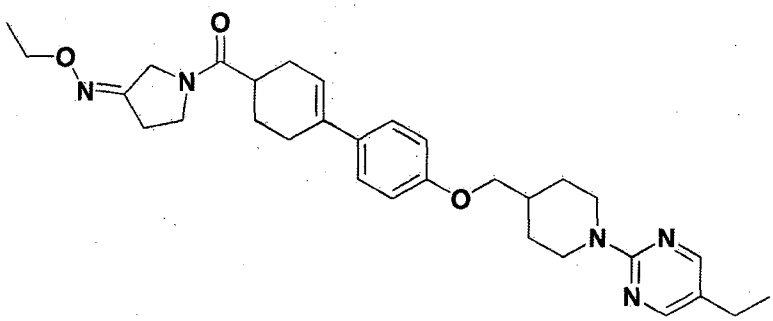
<실시예 268> (2,3-디하이드로스피로[인덴-1,4'-피페리딘]-1'-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 3-디하이드로스피로[인덴-1,4'-피페리딘]을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 194mg / 수율 82%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.35-7.22 (8H, m), 6.91-6.84 (4H, m), 6.09 (1H, t), 4.75 (1H, d), 4.20 (2H, d), 4.10 (1H, d), 3.84 (2H, d), 3.49 (1H, m), 3.08 (3H, m), 2.89 (2H, m), 2.62-2.34 (4H, m), 2.19-1.94 (7H, m), 1.46 (4H, m), 1.31 (6H, d).

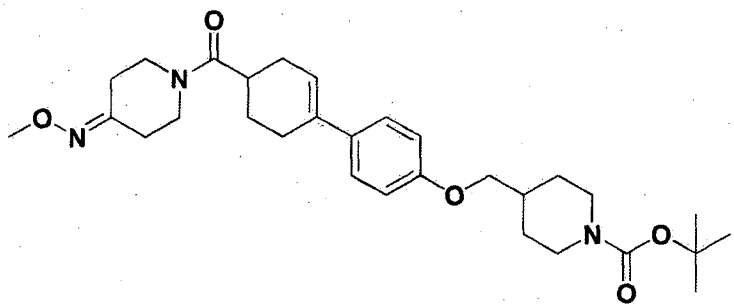
<실시예 269> (3-(에톡시이미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 O-에틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다 (수득량 177mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.32 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.77 (2H, d), 4.24 (2H, d), 4.12 (2H, m), 3.85-3.77 (4H, m), 2.95 (3H, m), 2.78-2.45 (7H, m), 2.34 (1H, m), 2.10-1.90 (5H, m), 1.36 (2H, m), 1.29 (3H, t), 1.20 (3H, t).

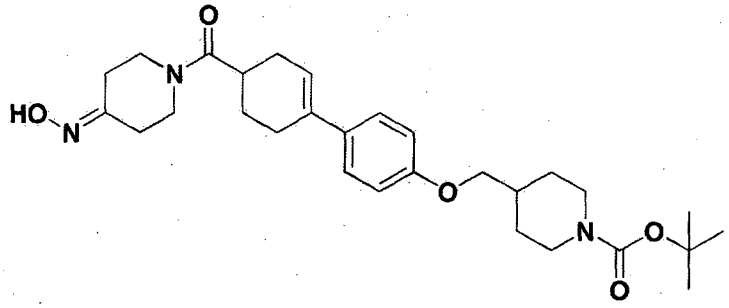
<실시예 270> tert-부틸 4-((4-(4-(4-(메톡시이미노)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 O-메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다 (수득량 173mg / 수율 75%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.30 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.17 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.80-3.70 (6H, m), 2.82-2.48 (10H, m), 2.30 (1H, m), 2.02-1.91 (3H, m), 1.82 (2H, d), 1.48 (9H, s), 1.25 (2H, m).

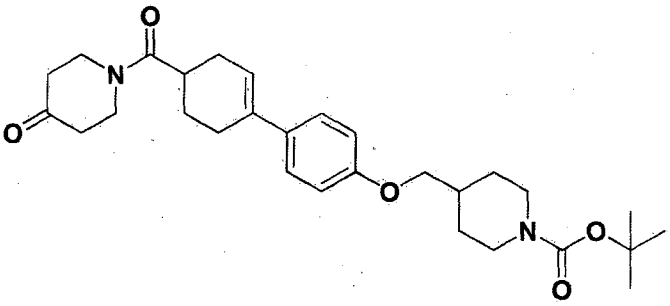
<실시예 271> tert-부틸 4-((4-(4-(4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드를 사용하는 대신에 tert-부틸 4-((4-(4-(4-옥소피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 161mg / 수율 66%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.16 (2H, s), 3.93-3.76 (6H, m), 2.83-2.73 (5H, m), 2.66-2.41 (5H, m), 2.30 (1H, m), 2.04-1.91 (3H, m), 1.82 (2H, d), 1.48 (9H, s), 1.22 (2H, m).

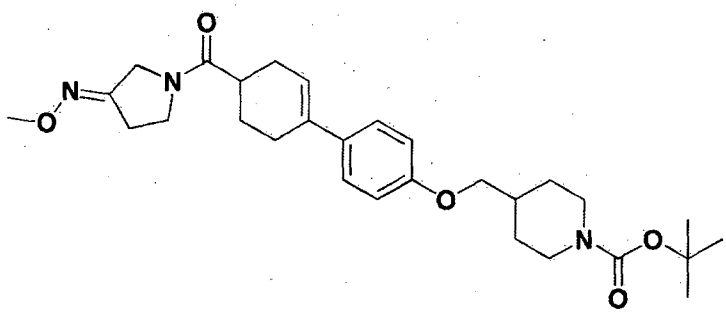
<실시예 272> tert-부틸 4-((4-(4-(4-옥소피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 피페리딘-4-온 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 172mg / 수율 75%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.06 (1H, d), 4.16 (2H, s), 3.99-3.87 (6H, m), 2.89 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.61-2.56 (7H, m), 2.35 (1H, m), 2.07-1.98 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.48 (9H, s), 1.24 (2H, m).

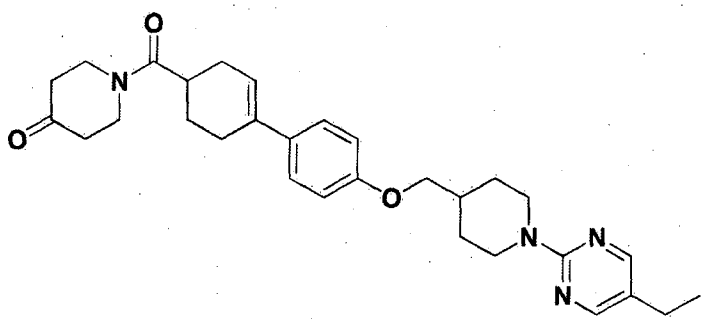
<실시예 273> tert-부틸 4-((4-(4-(3-(메톡시이미노)피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 O-메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다 (수득량 168mg / 수율 69%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.06 (1H, d), 4.26 (2H, d), 4.16 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.77 (4H, m), 2.86-2.49 (8H, m), 2.32 (1H, m), 2.04-1.85 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.23 (2H, m).

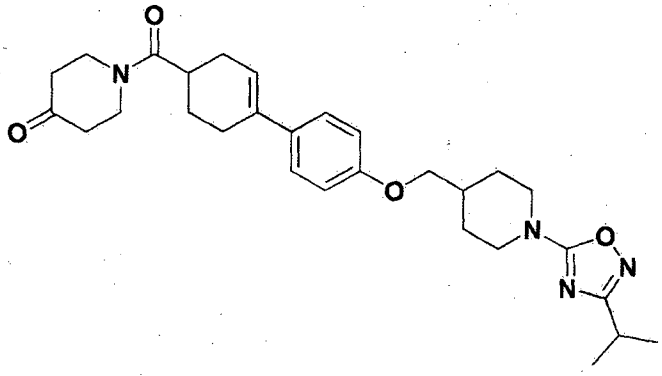
<실시예 274> 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-온의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 피페리딘-4-온 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.31 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.06 (1H, d), 4.76 (2H, d), 3.96-3.83 (6H, m), 2.96-2.89 (3H, m), 2.61-2.45 (9H, m), 2.36 (1H, m), 2.11-2.03 (2H, m), 1.95 (2H, d), 1.34 (2H, m), 1.21 (3H, t).

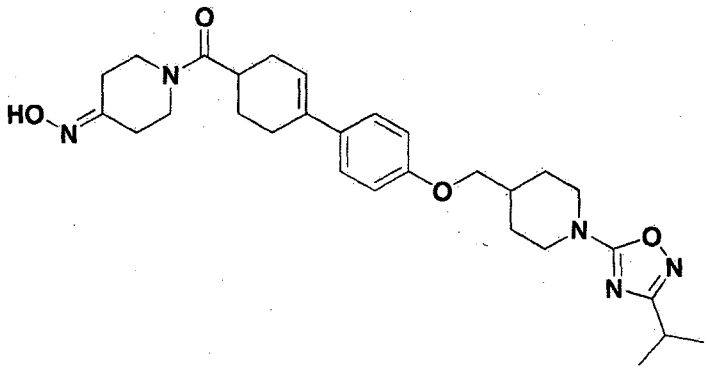
<실시예 275> 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-온의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 피페리딘-4-온 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 184mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.06 (1H, d), 4.21 (2H, d), 3.98-3.84 (6H, m), 3.14 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.61-2.53 (7H, m), 2.35 (1H, m), 2.07-1.92 (5H, m), 1.51 (2H, m), 1.41 (6H, d).

<실시예 276> (4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조

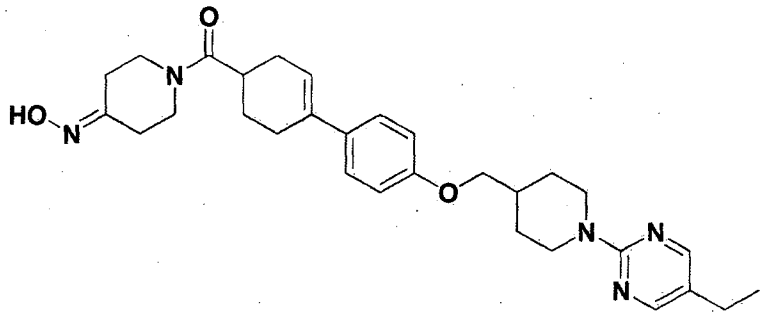


1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드를 사용하는 대신에 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-온을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 183mg / 수율 76%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.51 (1H, m), 7.31 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.06 (1H, d), 4.51 (2H, s), 3.84 (2H, d), 3.79-3.66 (4H, m), 3.11 (2H, m), 2.92 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.58-2.42 (5H, m), 2.33 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.94 (3H, m), 1.45 (2H, m), 1.43 (9H, s).

<실시예 277> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)

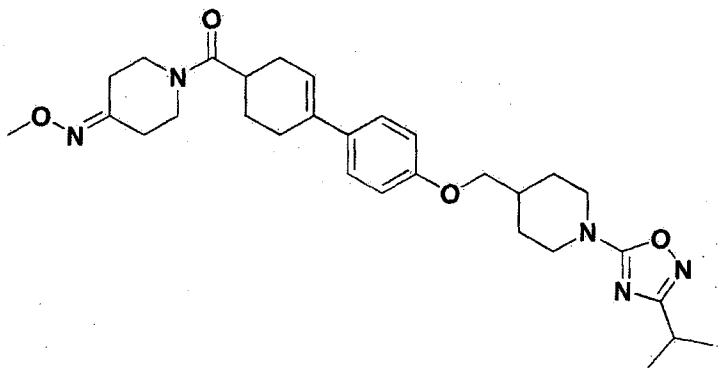
메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-일)메타논의 제조



1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드를 사용하는 대신에 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-온을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 166mg / 수율 65%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 8.14 (1H,d), 7.31 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.76 (2H, d), 3.84-3.70 (6H, m), 2.95 (2H, m), 2.84 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.67-2.42 (7H, m), 2.33 (1H, m), 2.10-1.91 (5H, m), 1.34 (2H, m), 1.20 (3H, t).

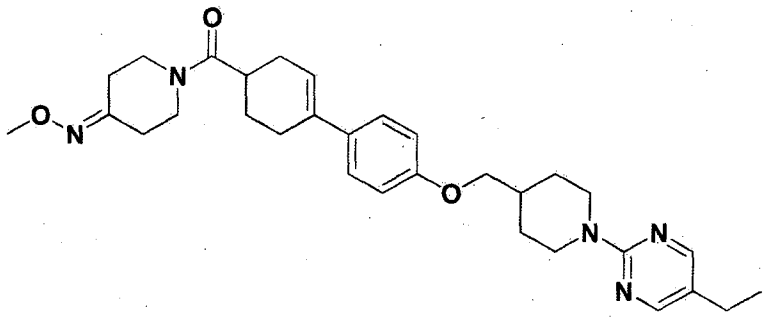
<실시예 278> (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(메톡시이미노)피페리딘-1-일)메타논의 제조



하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 O-메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 179mg / 수율 73%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.21 (2H, d), 3.86 (3H, s), 3.83-3.70 (5H, m), 3.63 (1H, m), 3.11 (2H, m), 2.92 (2H, m), 2.62-2.45 (7H, m), 2.40 (1H, m), 2.05-1.93 (5H, m), 1.44 (2H, m), 1.29 (6H, d).

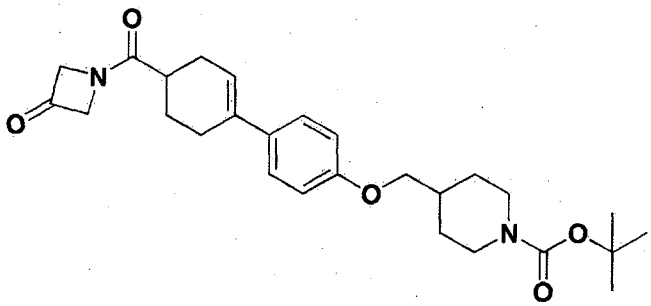
<실시예 279> (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(메톡시이미노)피페리딘-1-일)메타논의 제조



하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 O-메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다 (수득량 173mg / 수율 69%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.19 (2H, s), 7.31 (2H, d), 6.85 (2H, d),6.05 (1H, d), 4.77 (2H, d), 3.87 (3H, s), 3.85-3.70 (5H, m), 3.63 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.88 (1H, m), 2.65-2.39 (9H, m), 2.40 (1H, m), 2.00-1.93 (5H, m), 1.33 (2H, m), 1.18 (3H, t).

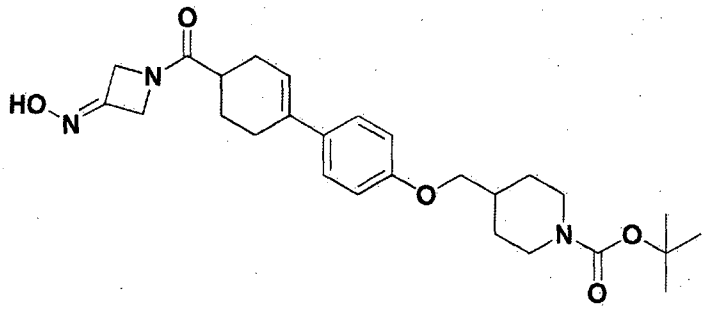
<실시예 280> tert-부틸 4-((4-(4-(3-옥소아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



2-아미노에탄올을 사용하는 대신에 아제티딘-3-온 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 190>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 172mg / 수율 75%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.05 (1H, d), 4.85 (4H, d), 4.16 (2H, s), 3.81 (2H, d), 2.78 (2H, t), 2.63-2.37 (5H, m), 2.10-1.82 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.24 (2H, m).

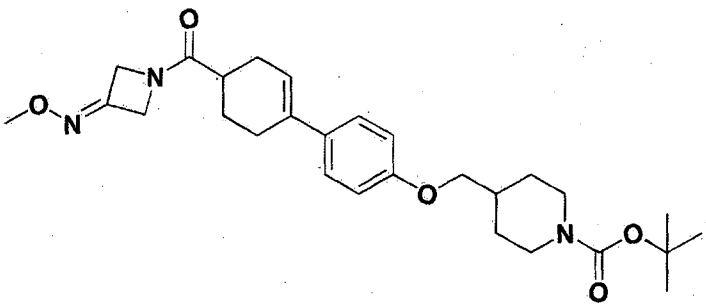
<실시예 281> tert-부틸 4-((4-(4-(3-(하이드록시이미노)아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드를 사용하는 대신에 tert-부틸 4-((4-(4-(3-옥소아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 167mg / 수율 66%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.80 (1H, s), 7.31 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.04 (1H, d), 4.89 (2H, d), 4.74 (2H, d), 4.15 (2H, s), 3.87 (2H, d), 2.76 (2H, t), 2.58-2.29 (5H, m), 2.06-1.82 (6H, m), 1.48 (9H, s), 1.27 (2H, m).

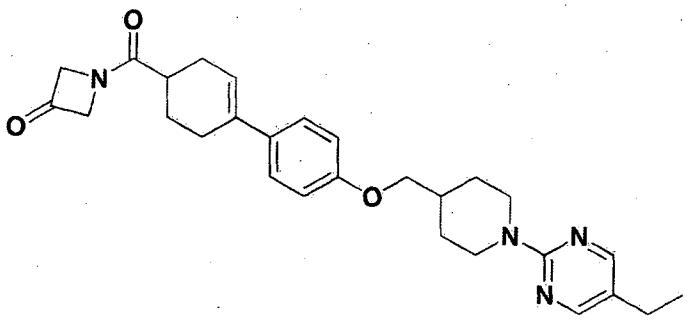
<실시예 282> tert-부틸 4-((4-(4-(3-(메톡시이미노)아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조



하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 O-메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다 (수득량 175mg / 수율 73%).

^{1}H NMR (400, CDC13) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.04 (1H, d), 4.85 (2H, m), 4.69 (2H, d), 4.17 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.82 (2H, d), 2.76 (3H, m), 2.53-2.47 (5H, m), 2.29 (2H, m), 2.09-1.82 (9H, m), 1.48 (9H, s), 1.27 (2H, m).

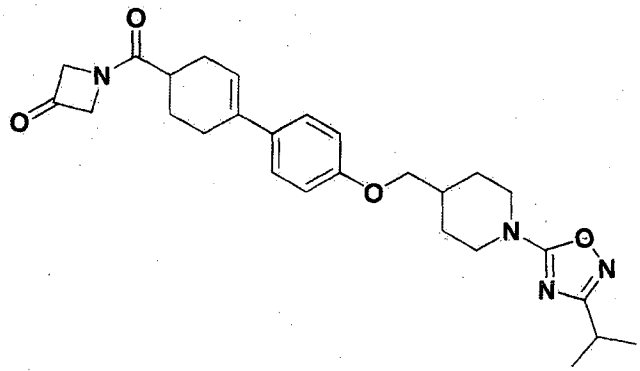
<실시예 283> 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)아제티딘-3-온의 제조



L-베타-프롤리놀을 사용하는 대신에 아제티딘-3-온 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 152>와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 175mg / 수율 77%).

^{1}H NMR (400, CDCl3) :8.19 (2H, s), 7.32 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.05 (1H, d), 5.02-4.76 (2H, m), 3.85 (2H, d), 2.95 (2H, m), 2.63-2.59 (3H, m), 2.58-2.48 (3H, m), 2.36 (1H, m), 2.11-2.06 (2H, m), 1.98-1.91 (3H, m), 1.34 (2H, m), 1.20 (3H, t).

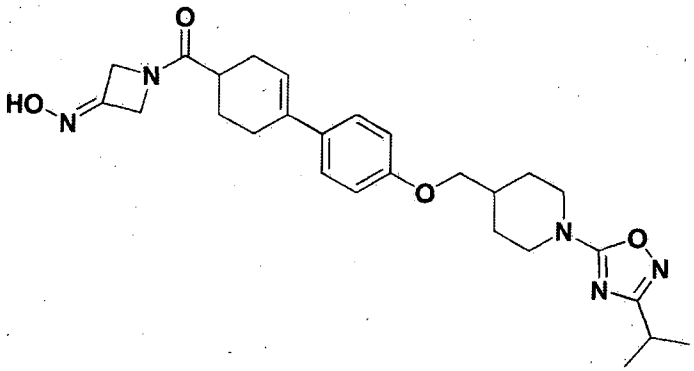
<실시예 284> 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)아제티딘-3-온의 제조



(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 아제티딘-3-온 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 143>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 180mg / 수율 75%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.06 (1H, d), 4.88 (2H, s), 4. 83 (2H, s), 4.21 (2H, d), 3.84 (2H, d), 3.12 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.63-2.53 (4H, m), 2.38 (1H, m), 2.07 (2H, m), 1.97-2.91 (3H, m), 1.44 (2H, m), 1.41 (9H, d).

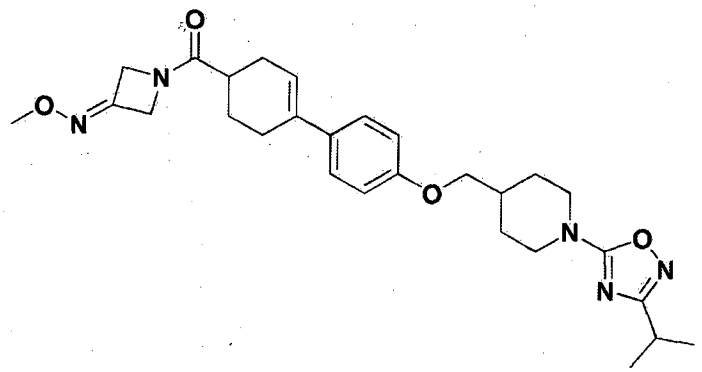
<실시예 285> (3-(하이드록시이미노)아제티딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드를 사용하는 대신에 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)아제티딘-3-온을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 184mg / 수율 78%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.11 (1H, s), 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.04 (1H, d), 4.87 (2H, d), 4.75 (2H, d), 4.21 (2H, d), 3.84 (2H, d), 3.11 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.58-2.42 (4H, m), 2.30 (1H, m), 2.09-2.02 (2H, m), 1.97-1.89 (3H, m), 1.43 (2H, m), 1.30(6H, d).

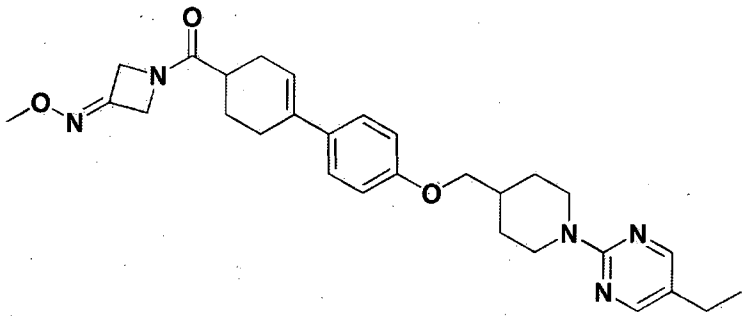
<실시예 286> (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-(메톡시이미노)아제티딘-1-일)메타논의 제조



하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 O-메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 178mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.32 (2H, d), 6.84 (2H, d), 4.85 (2H, m), 4.69 (2H, m), 4.21 (2H, d), 3.96 (3H, s), 3.84 (2H, d), 3.11 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.59-5.47 (4H, m), 2.29 (1H, m), 2.07-1.89 (5H, m), 1.46 (2H, m), 1.36 (6H, d).

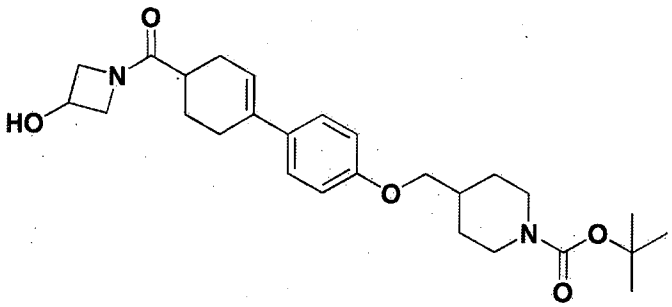
<실시예 287> (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-(메톡시이미노)아제티딘-1-일)메타논의 제조



하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 대신에 O-메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 217>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다 (수득량 177mg / 수율 73%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 8.20 (2H,s), 7.29 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.04 (1H, d), 4.85 (2H, s), 4.79 (2H, d), 4.72 (2H, d), 3.96 (3H, s), 3.84 (2H, d), 2.92 (2H, m), 2.55-2.41 (6H, m), 2.28 (1H, m), 2.14-1.92 (5H, m), 1.39 (2H, m), 1.20 (3H, t).

<실시예 288> tert-부틸 4-((4-(4-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트의 제조

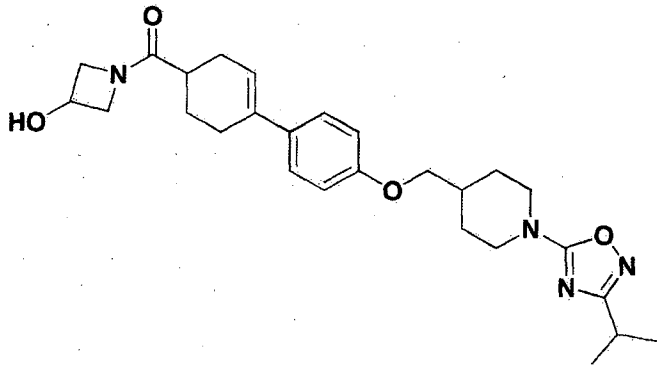


1000 mL 플라스크에 tert-부틸 4-((4-(4-(3-옥소아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트 470 mg을 THF 100 mL 에 교반하여 질소 하에 용해시켰다. 온도를 5℃로 냉각한 후, 소듐보로하이드라이드(Sodiumborohydride) 80 mg 을 천천히 적가하고, 5분 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 증류수 300 mL를 천천히 가하고 에틸 아세테이트 500 mL로 추출한 후, 브라인 100 mL로 세척하고, 무수황산마그네슘으로 건조한 후, 농축하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 432mg / 수율 71%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.30 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.03 (1H, d), 4.71 (1H, m), 4.42 (1H, t), 4.28-4.07 (4H, m), 3.92 (1H, dd), 3.81 (2H, d), 2.76 (2H, t), 2.63 (1H, d), 2.52-2.43 (4H, m), 2.27

(1H, m), 2.01-1.82 (5H, m), 1.48 (9H, s), 1.26 (2H, m).

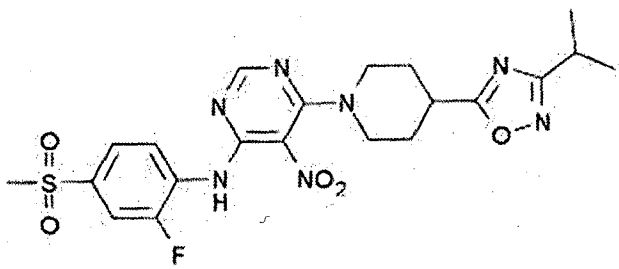
<실시예 289> (3-하이드록시아제티딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논의 제조



tert-부틸 4-((4-(4-(3-옥소아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트를 사용하는 대신에 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)아제티딘-3-온을 사용하는 것을 제외하고, 상기 <실시예 288>과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물을 제조하였다(수득량 402mg / 수율 66%).

^{1}H NMR (400, $CDCl_3$) : 7.30 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.04 (1H, d), 4.70 (1H, m), 4.43 (1H, t), 4.30 (1H, dd), 4.23 (2H, d), 4.09 (1H, m), 3.92 (1H, dd), 3.84 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.97 (2H, d), 2.88 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.53-2.43 (3H, m), 2.27 (1H, m), 2.07-2.02 (1H, m), 1.94 (3H, m), 1.84 (1H, m), 1.44 (2H, m), 1.31 (6H, d).

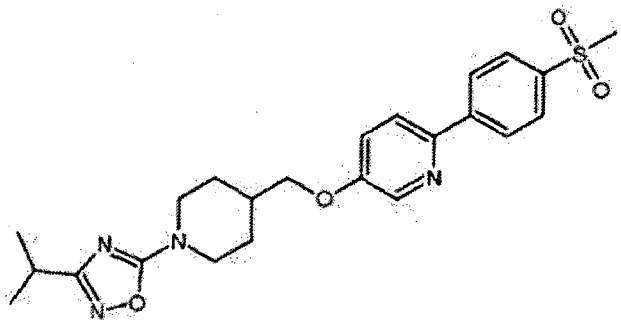
<비교예 1> *N*-(2-플루오로-4-메틸설포닐페닐)-5-나이트로-6-[4-(3-프로판-2-일-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-아민의 제조



N-(2-플루오로-4-메틸설포닐페닐)-5-나이트로-6-[4-(3-프로판-2-일-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-아민은 국제공개특허 제 WO 2004/065380호에 공지된 방법으로 제조하였다.

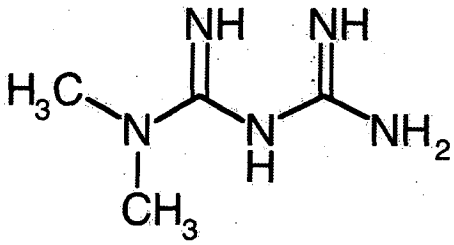
<비교예 2> 2-(4-메탄설포닐페닐)-5-({1-[3-(프로판-2-일)-

1,2,4-옥사디아졸-5-일]피페리딘-4-일}메톡시)피리딘의 제조



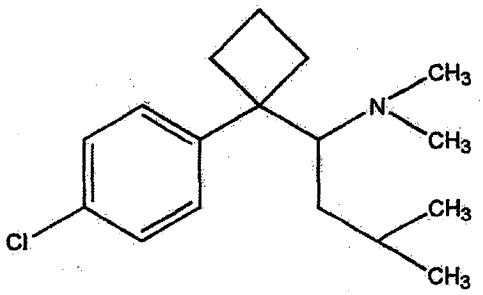
2-(4-메탄설포닐페닐)-5-({1-[3-(프로판-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]피페리딘-4-일}메톡시)피리딘은 국제공개특허 제 WO 2008/070692호에 공지된 방법으로 제조하였다.

<비교예 3> 메트포민(Metformin)의 제조



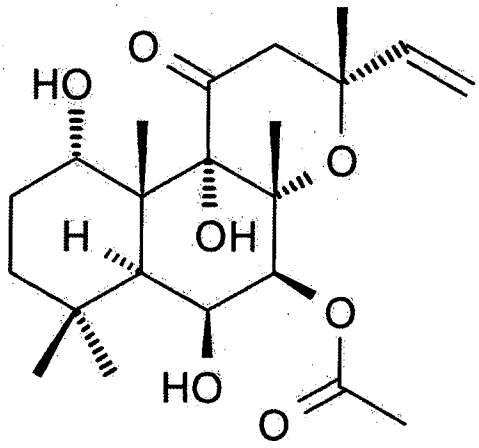
메트포민(Metformin)은 국제공개특허 제 WO 2010/146604 A2호에 공지된 방법으로 제조하였다.

<비교예 4> 시부트라민(Sibutramine)의 제조

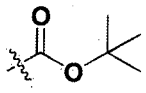


시부트라민(Sibutramine)은 국제공개특허 제 WO 2002/083631 A1호에 공지된 방법으로 제조하였다.

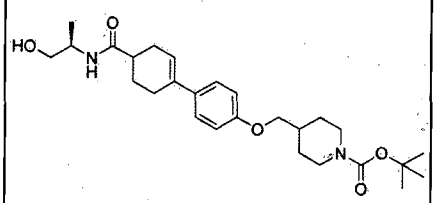
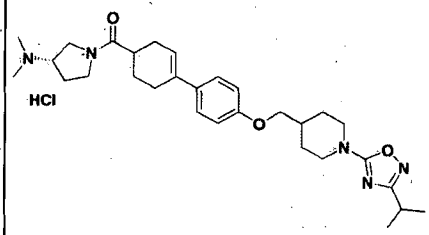
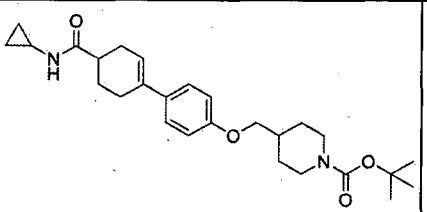
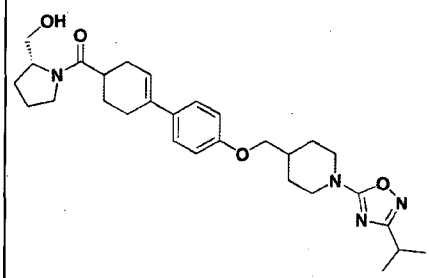
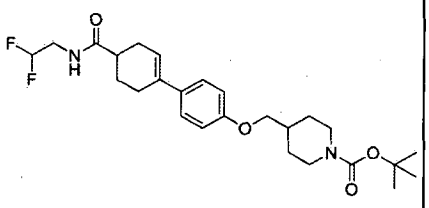
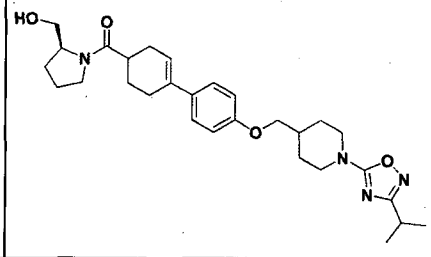
<비교예 5> 포스콜린(Forskolin)의 제조

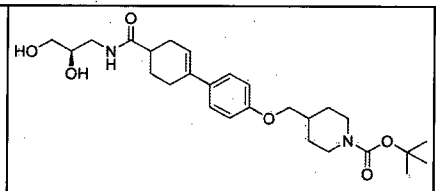
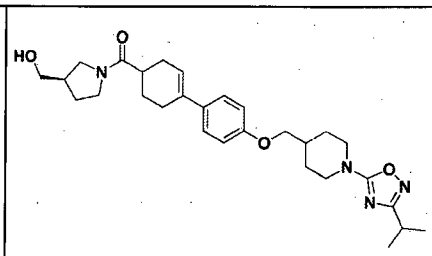
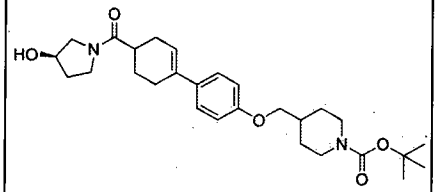
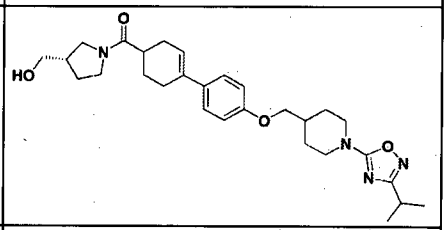
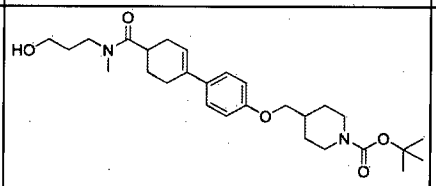
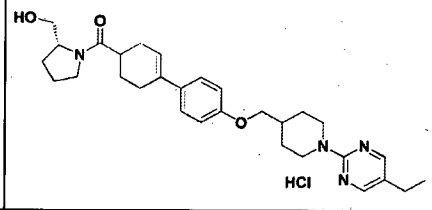
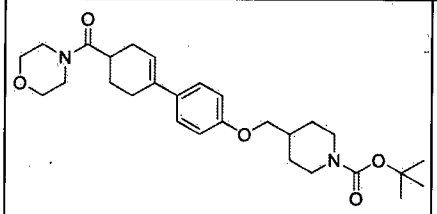
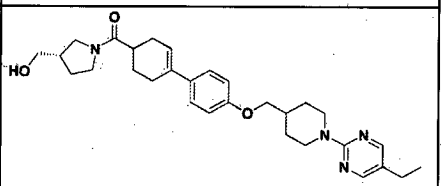
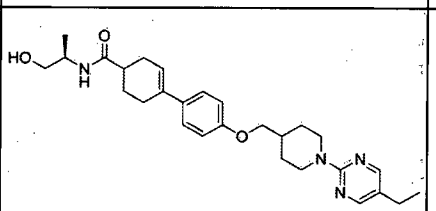
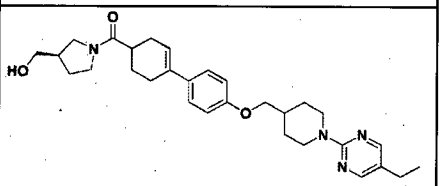
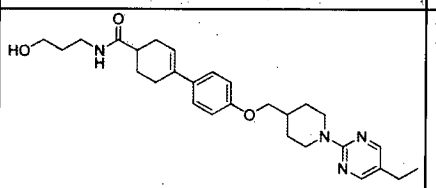
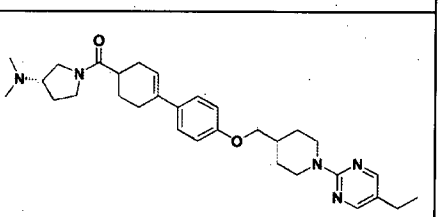
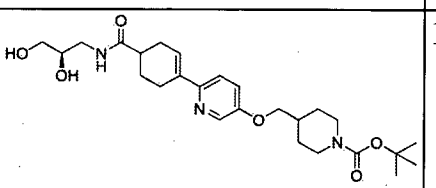
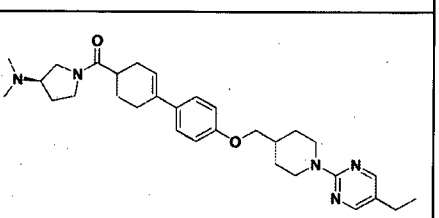
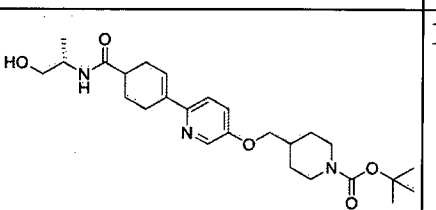
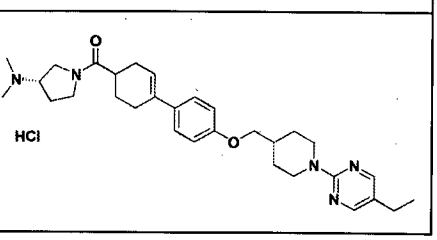


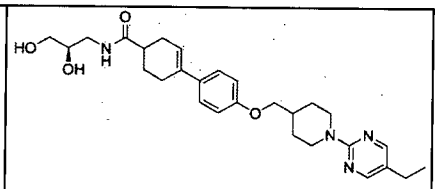
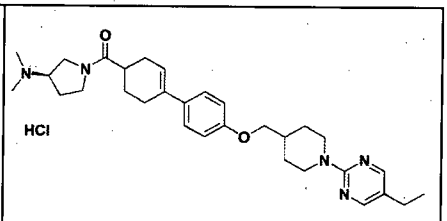
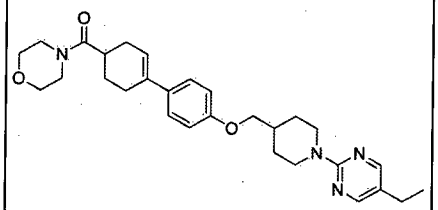
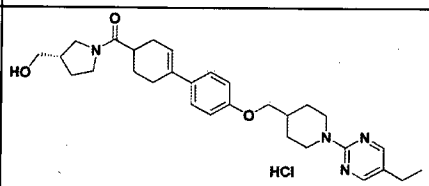
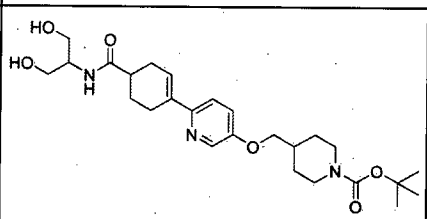
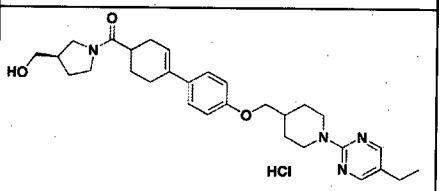
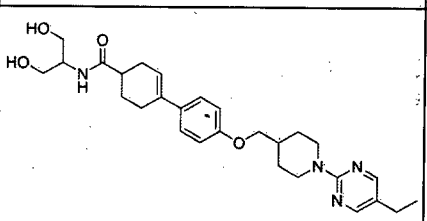
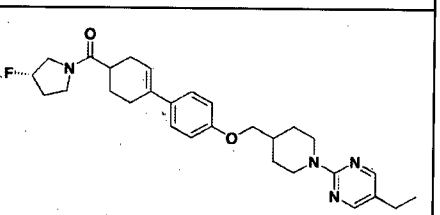
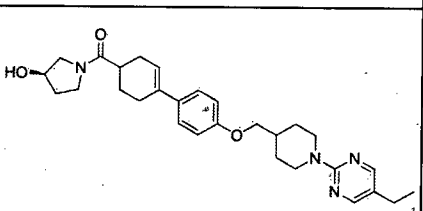
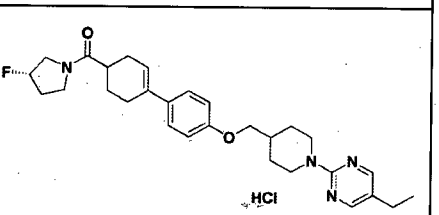
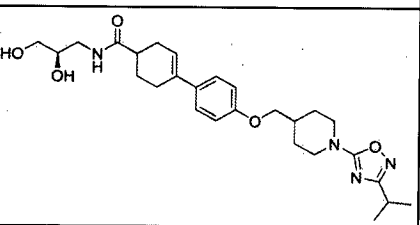
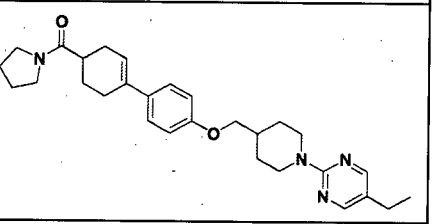
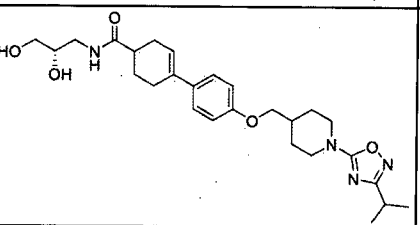
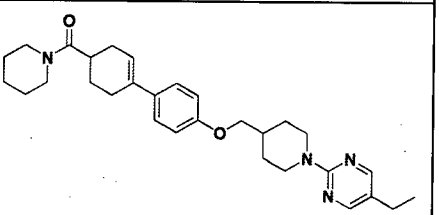
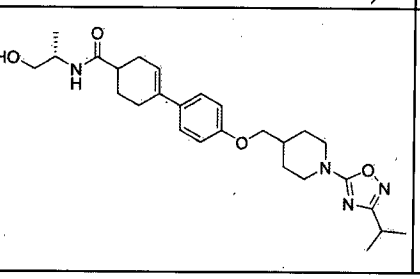
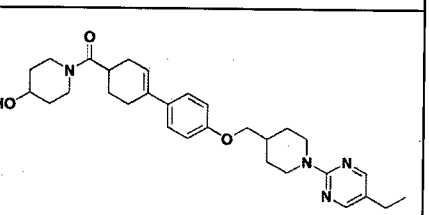
포스콜린(Forskolin)은 국제공개특허 제 WO 1991/017154 A1호에 공지된 방법으로 제조하였다.

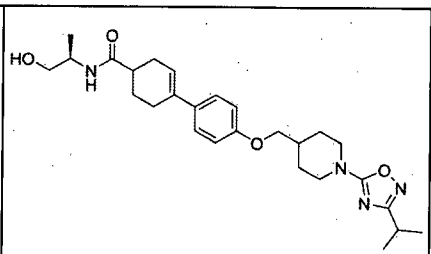
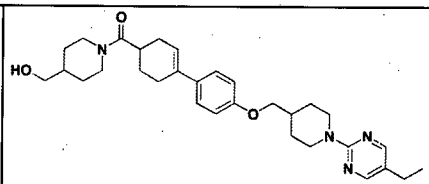
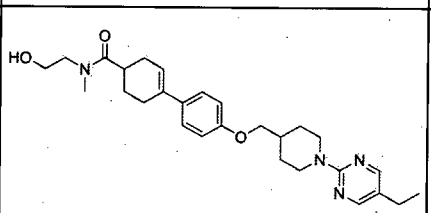
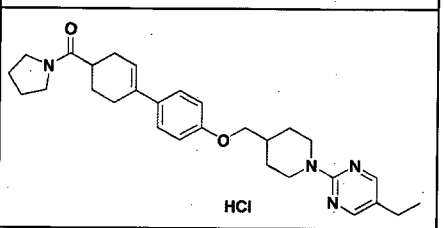
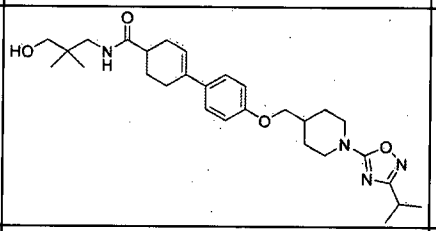
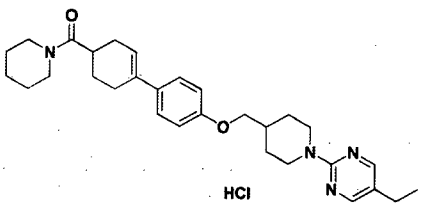
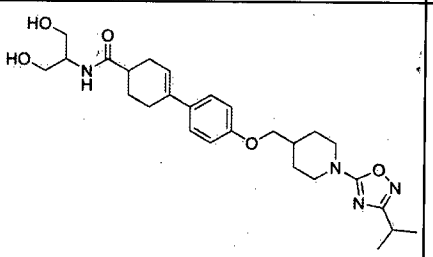
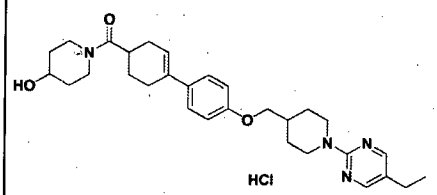
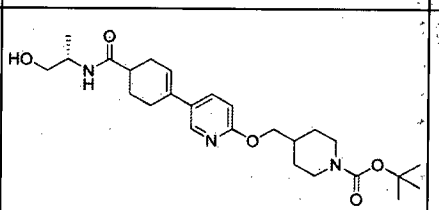
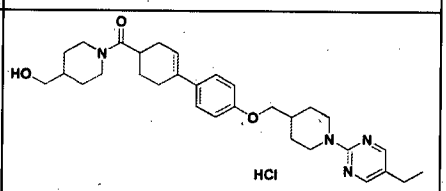
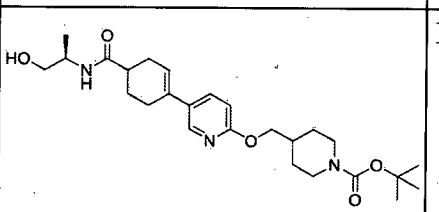
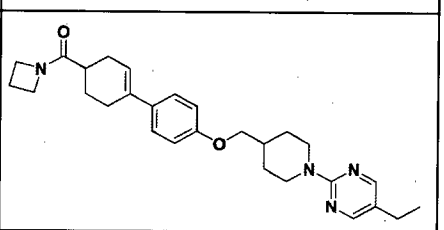
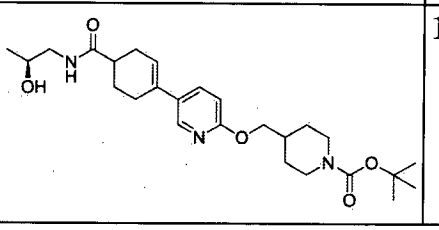
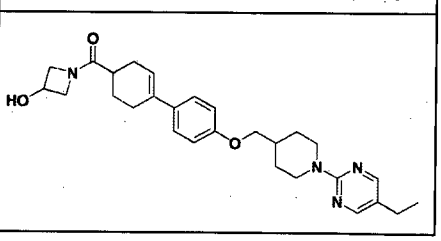
하기 표 1에 실시예 1-289에서 제조한 화합물의 화학구조식을 정리하여 나타내었으며, -Boc는  이다.

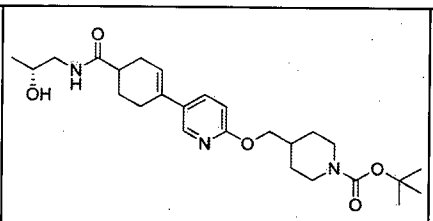
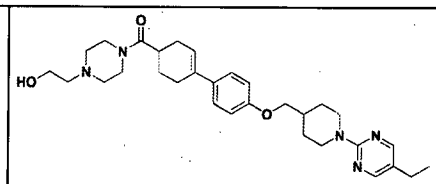
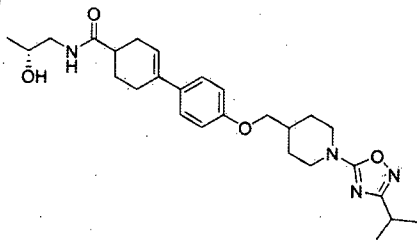
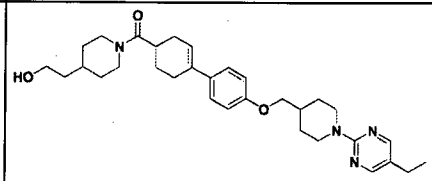
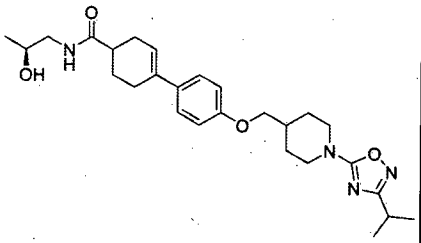
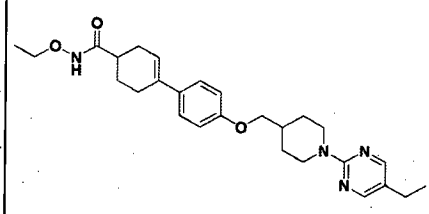
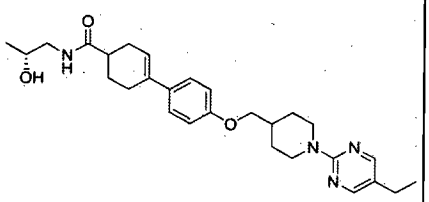
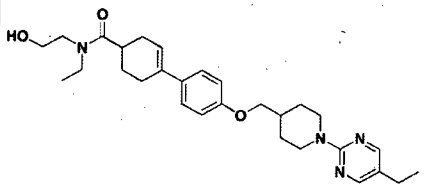
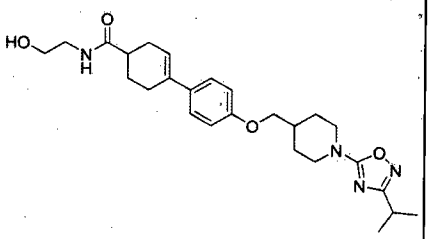
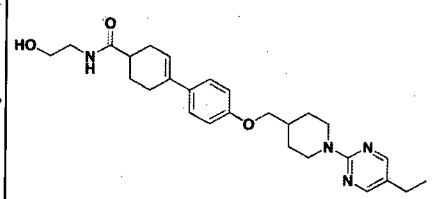
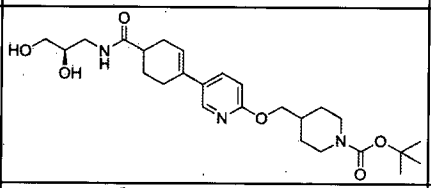
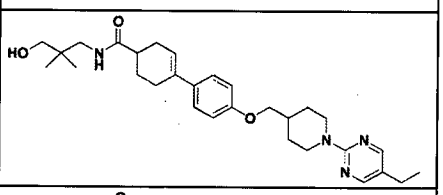
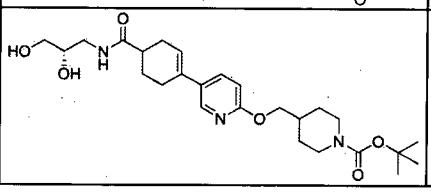
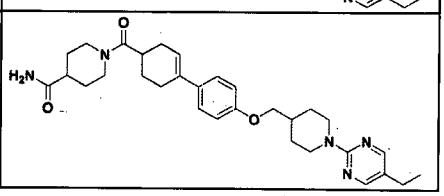
【표 1】

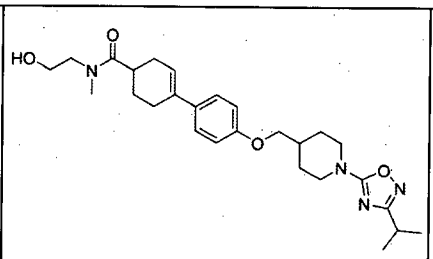
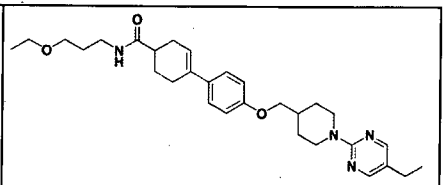
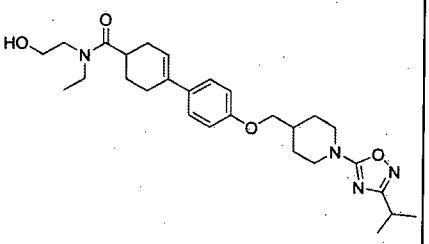
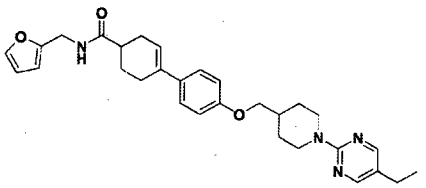
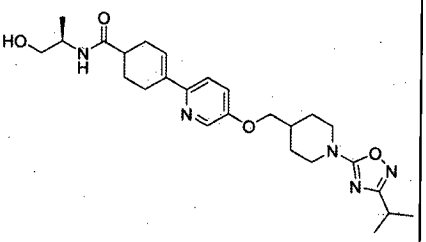
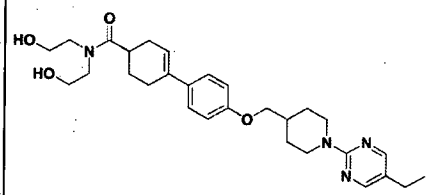
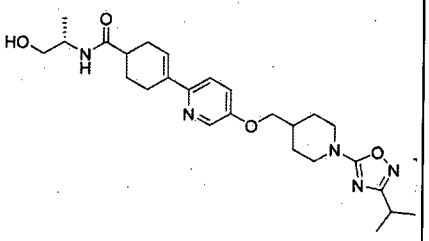
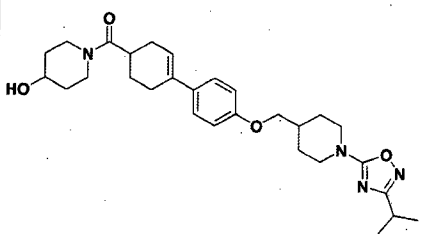
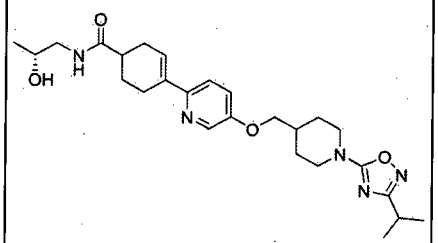
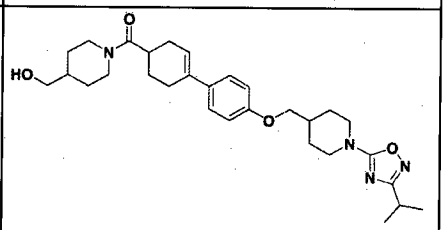
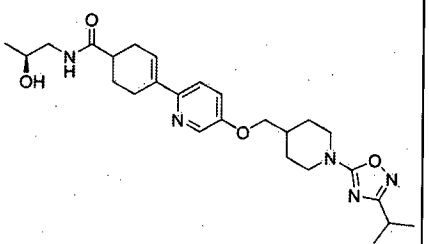
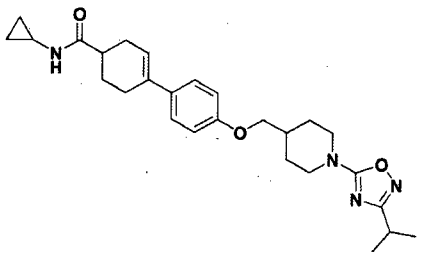
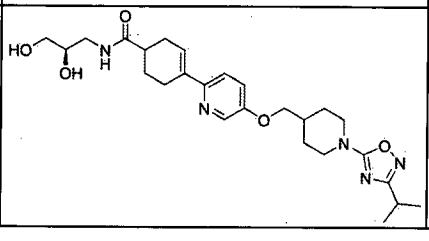
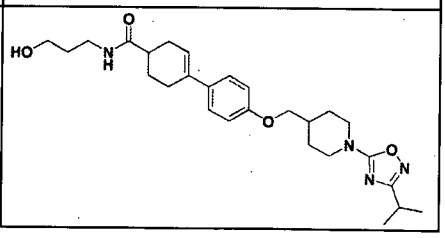
실시예	화학구조식	실시예	화학구조식
1		146	
2		147	
3		148	

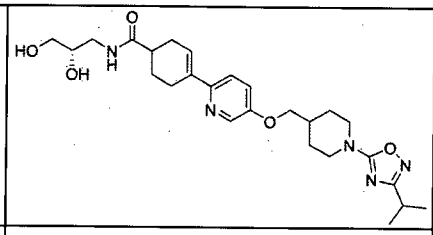
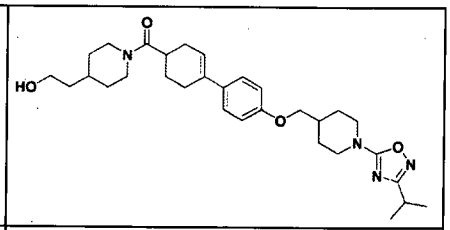
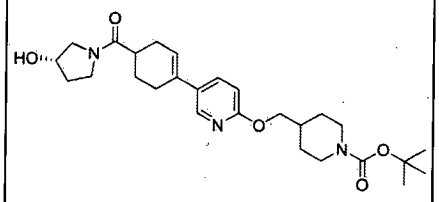
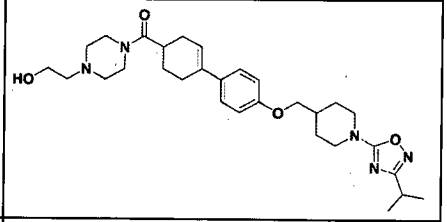
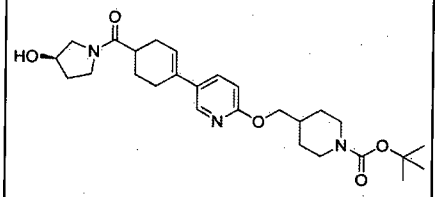
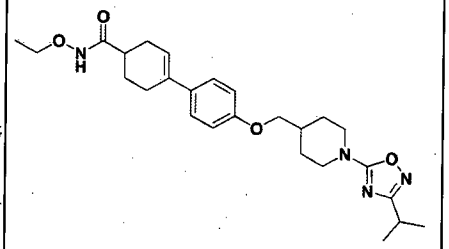
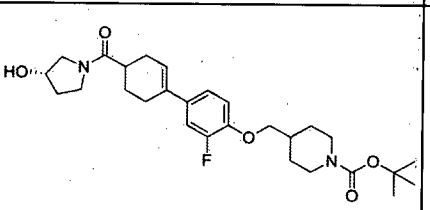
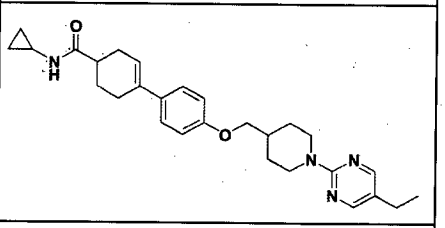
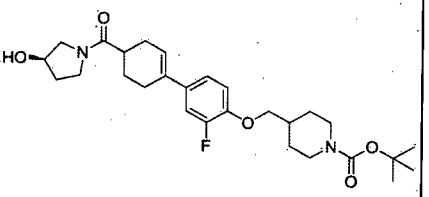
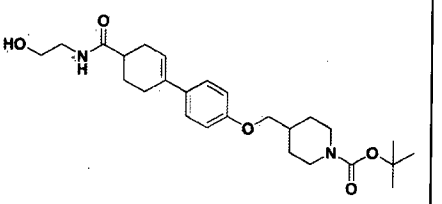
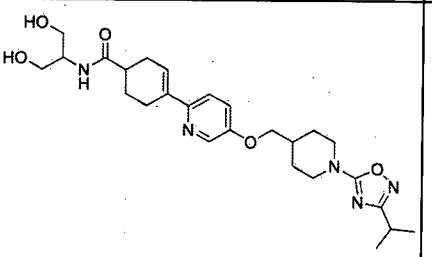
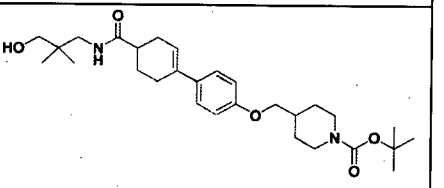
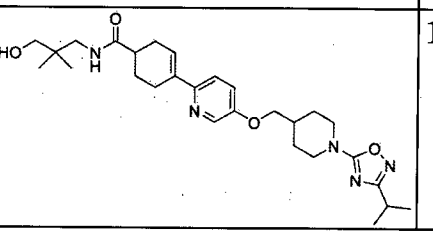
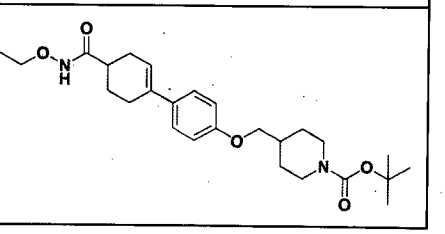
4		149	
5		150	
6		151	
7		152	
8		153	
9		154	
10		155	
11		156	

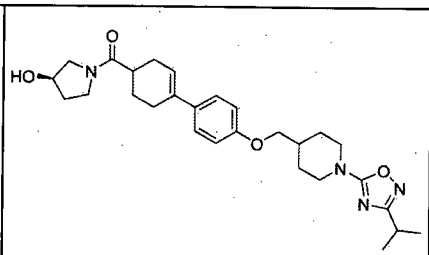
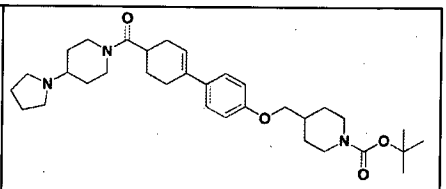
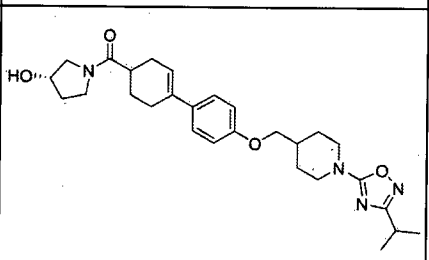
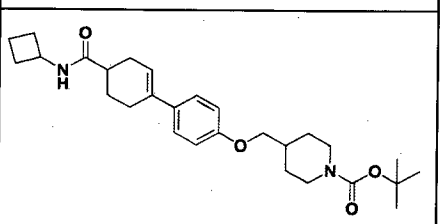
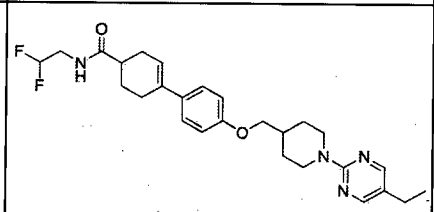
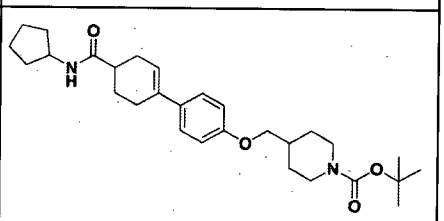
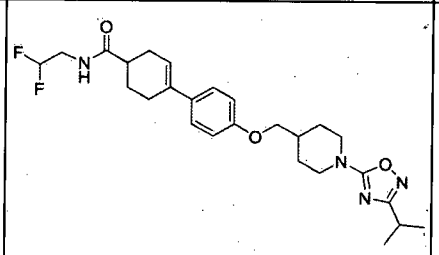
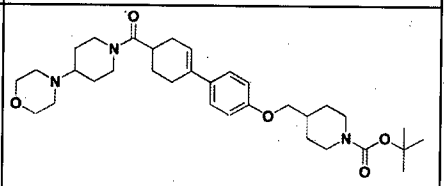
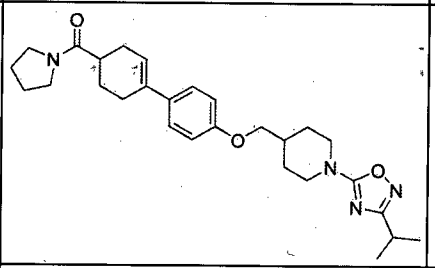
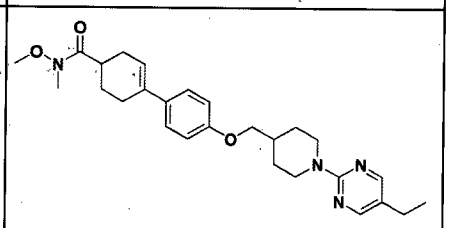
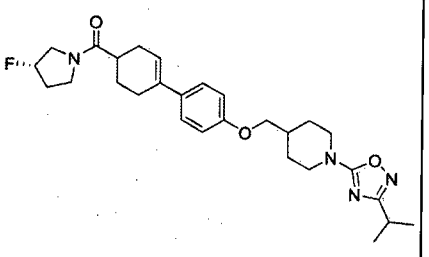
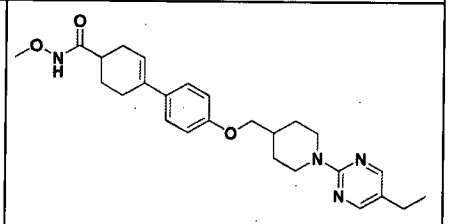
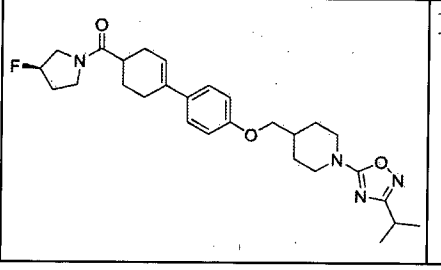
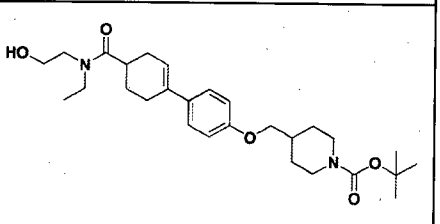
12		157	
13		158	
14		159	
15		160	
16		161	
17		162	
18		163	
19		164	

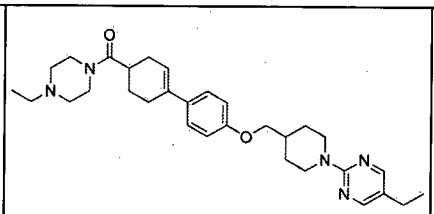
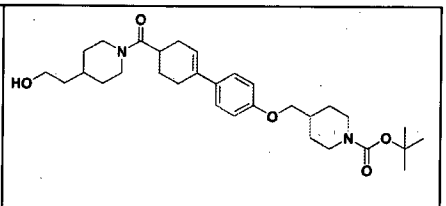
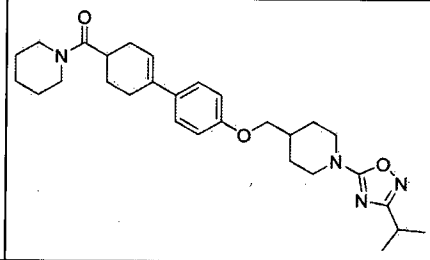
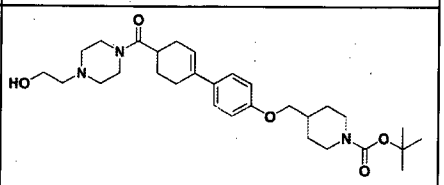
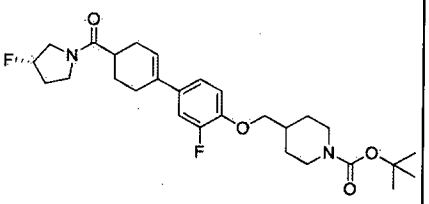
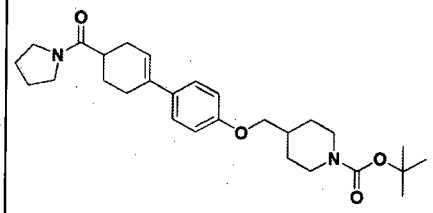
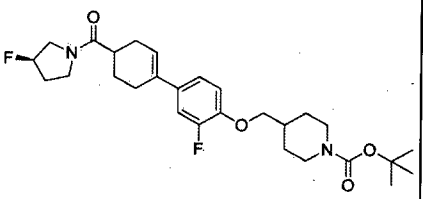
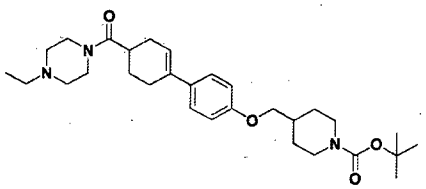
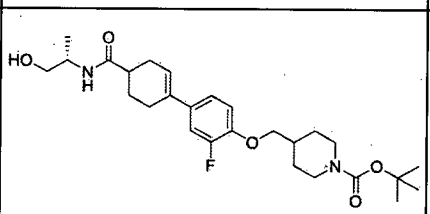
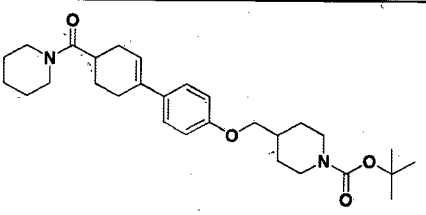
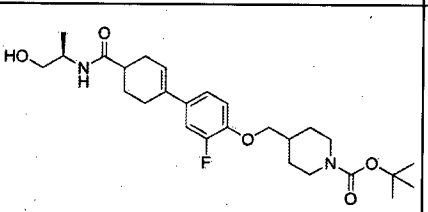
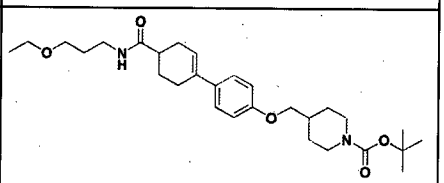
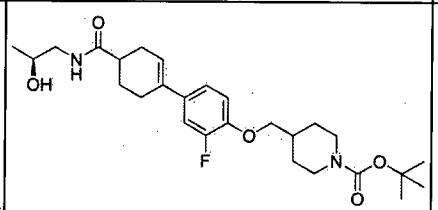
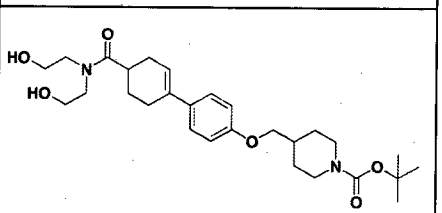
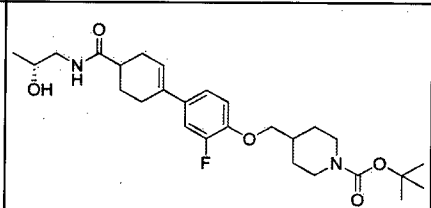
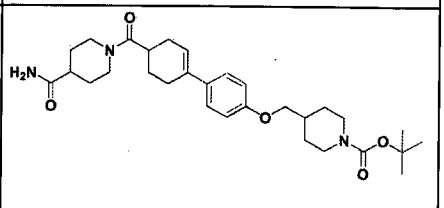
20		165	
21		166	
22		167	
23		168	
24		169	
25		170	
26		171	

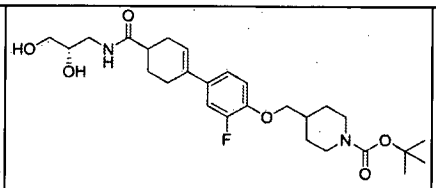
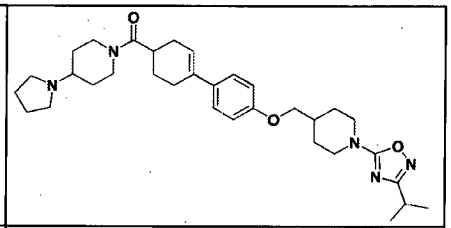
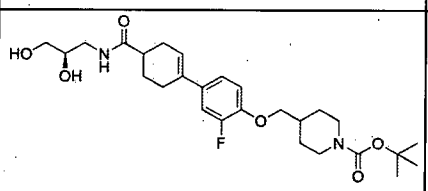
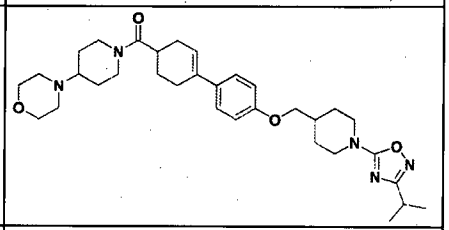
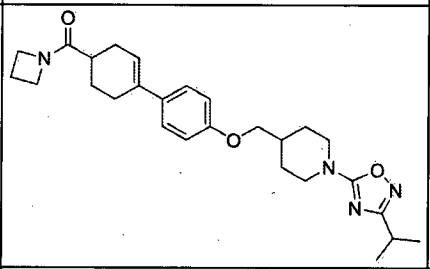
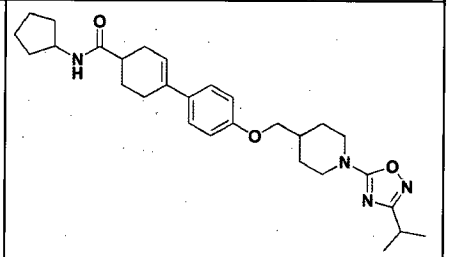
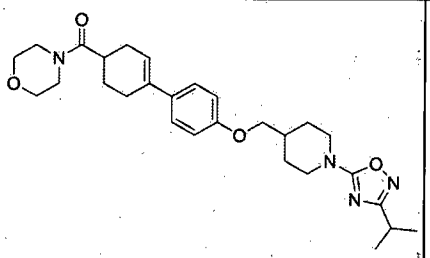
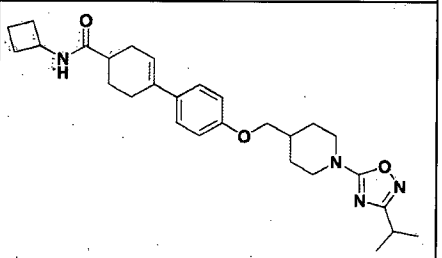
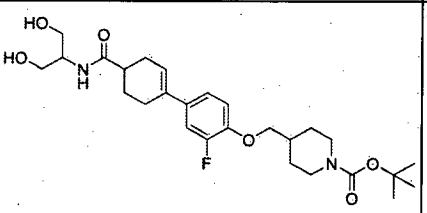
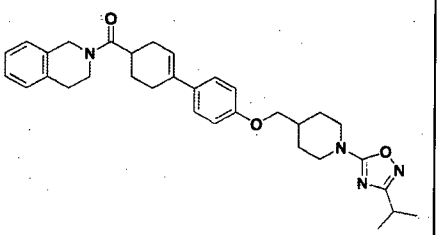
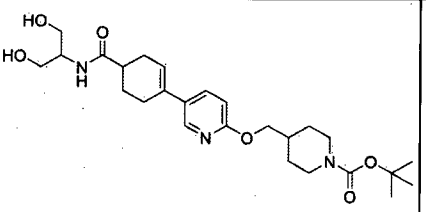
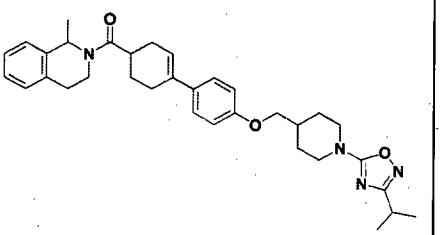
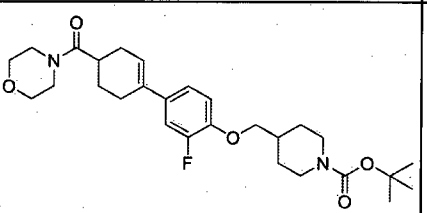
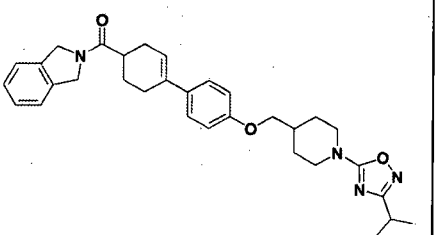
27		172	
28		173	
29		174	
30		175	
31		176	
32		177	
33		178	

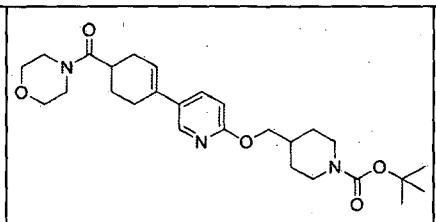
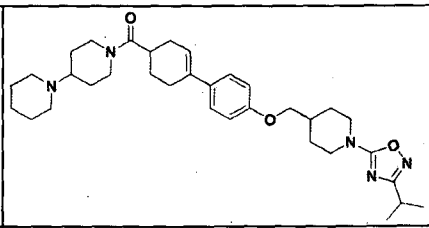
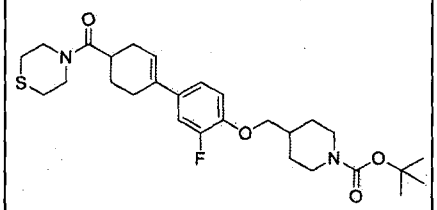
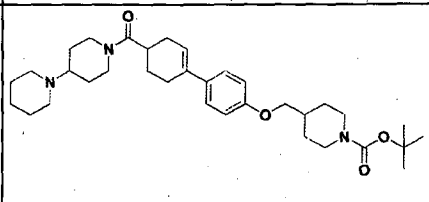
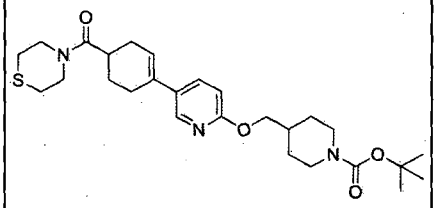
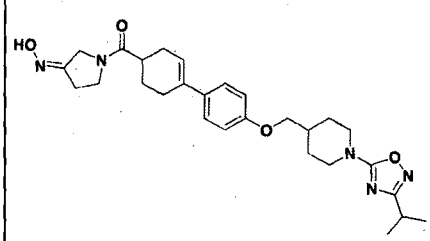
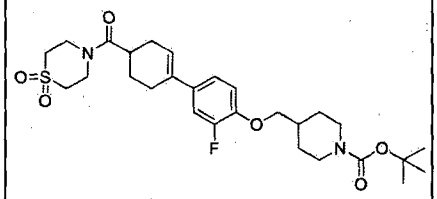
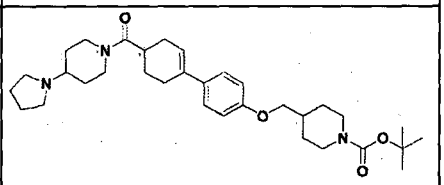
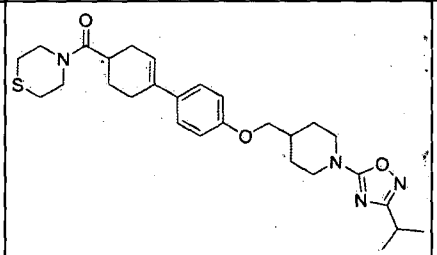
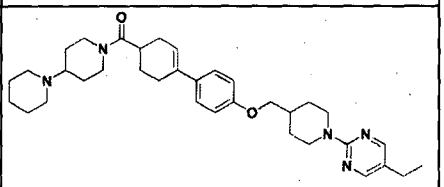
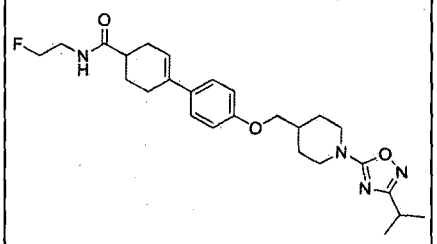
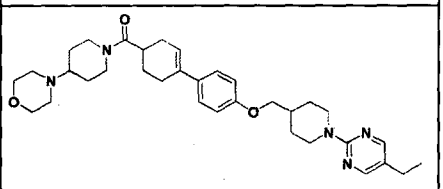
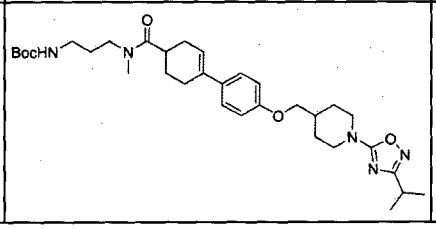
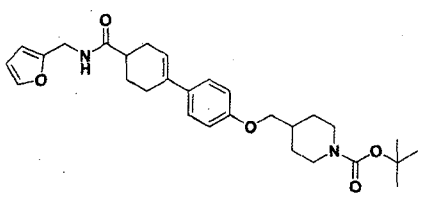
34		179	
35		180	
36		181	
37		182	
38		183	
39		184	
40		185	

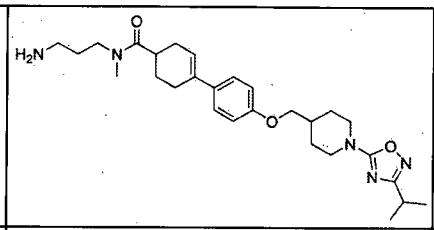
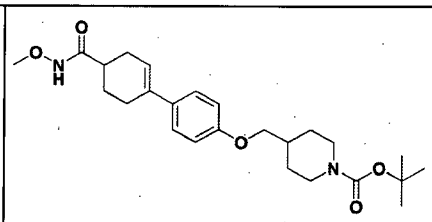
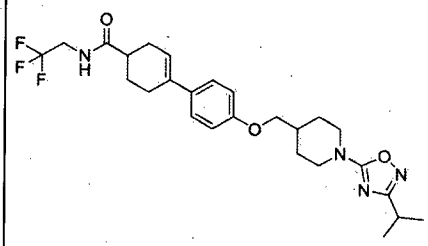
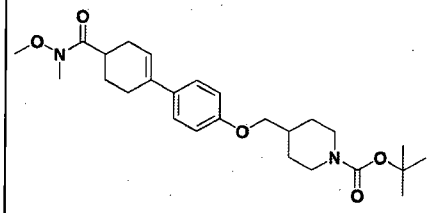
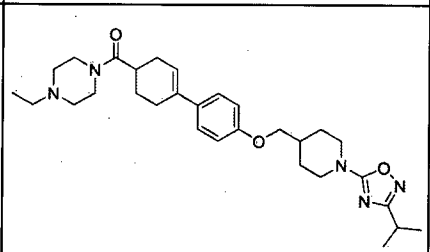
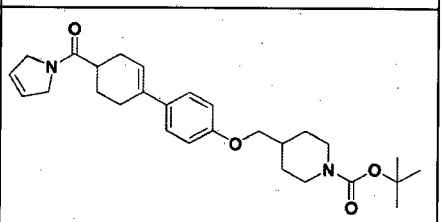
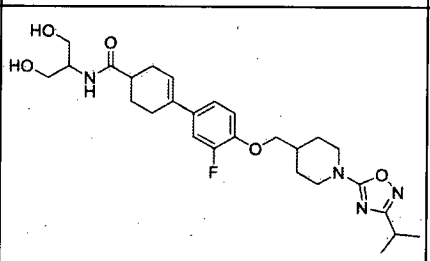
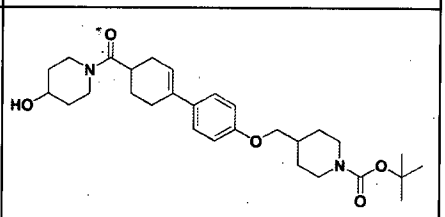
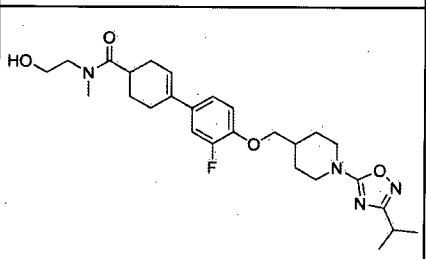
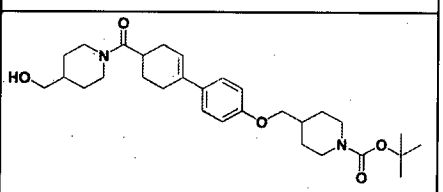
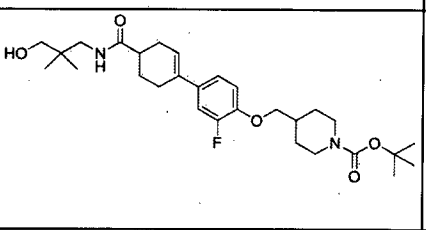
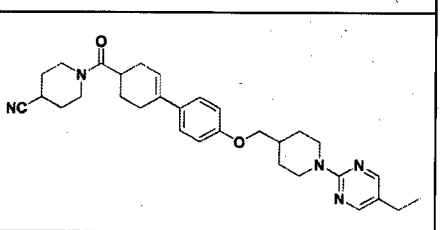
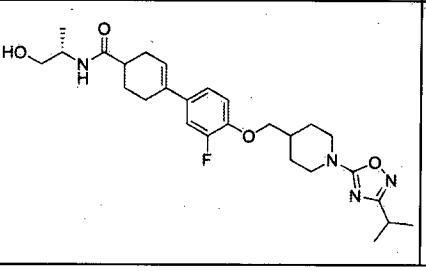
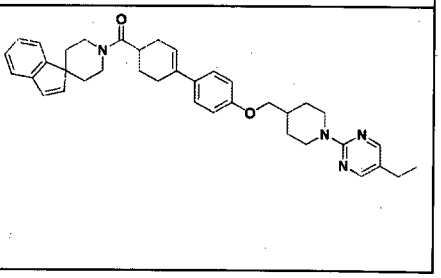
41		186	
42		187	
43		188	
44		189	
45		190	
46		191	
47		192	

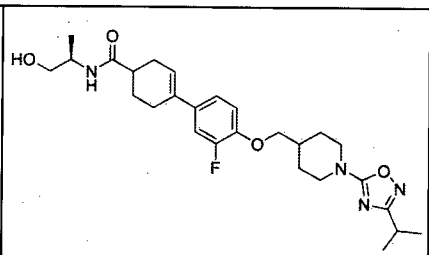
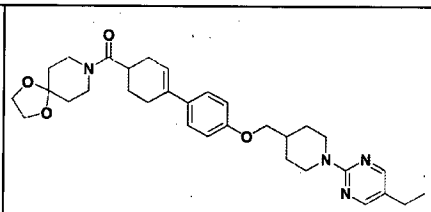
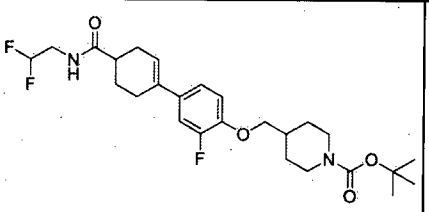
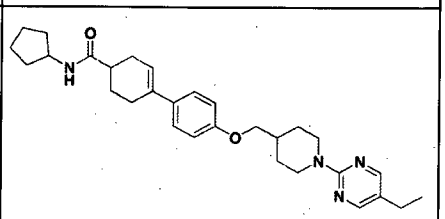
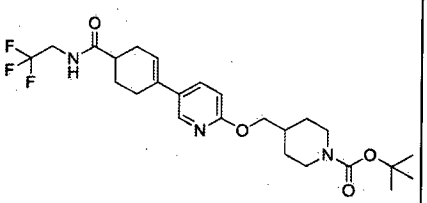
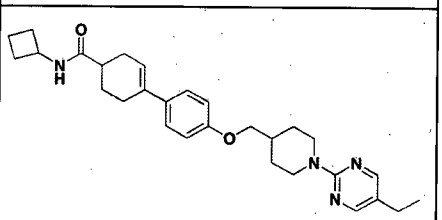
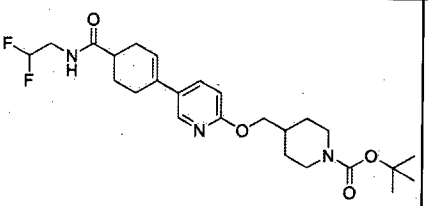
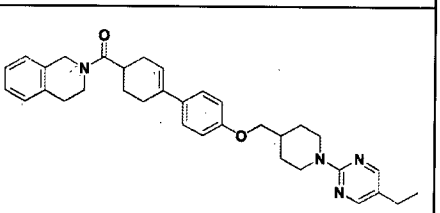
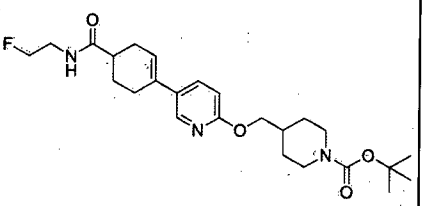
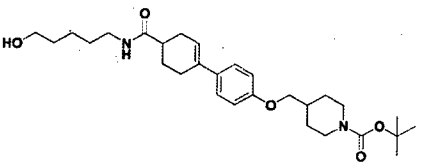
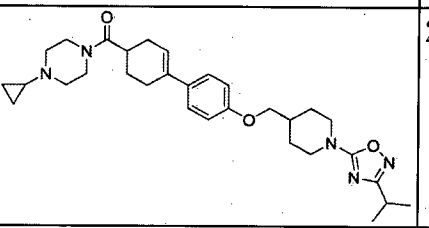
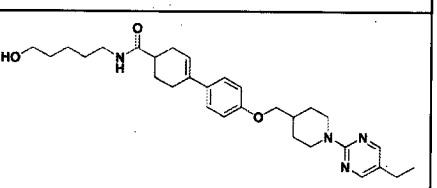
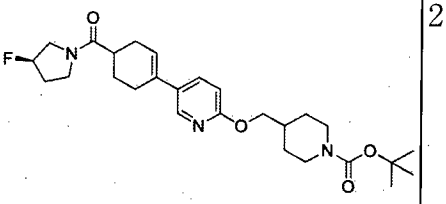
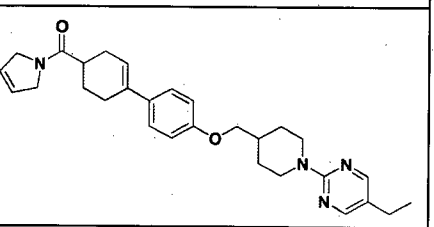
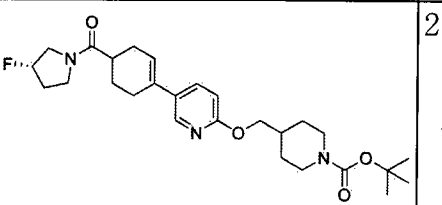
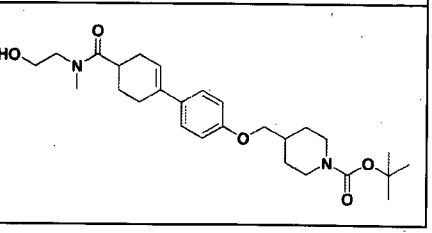
48		193	
49		194	
50		195	
51		196	
52		197	
53		198	
54		199	

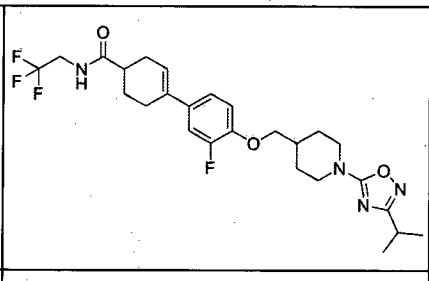
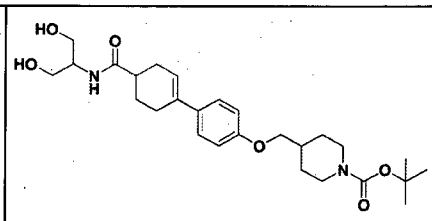
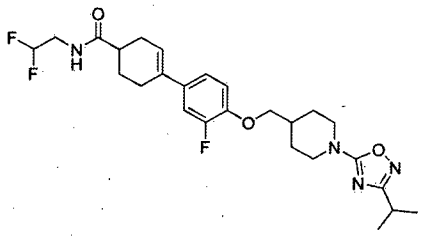
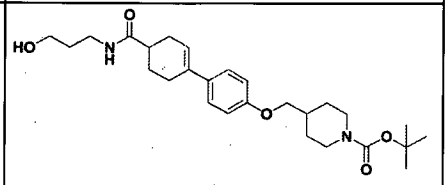
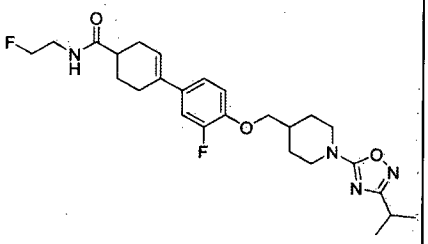
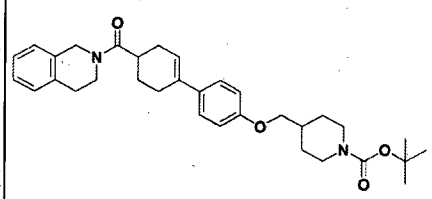
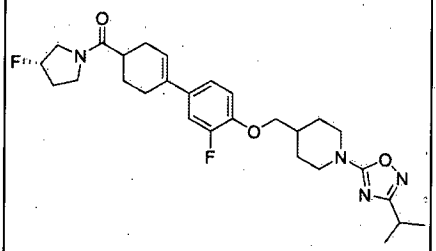
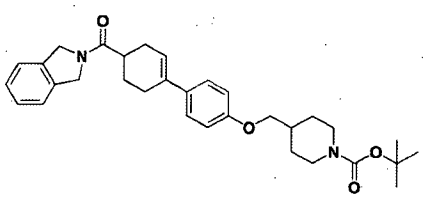
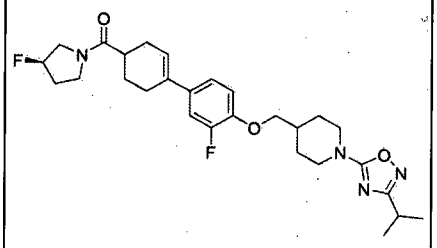
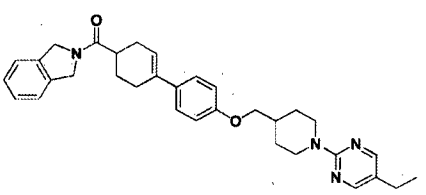
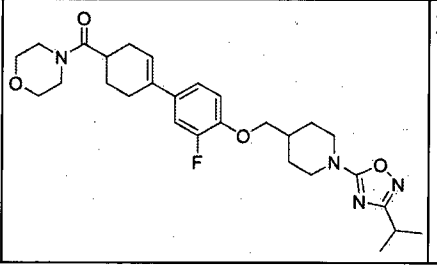
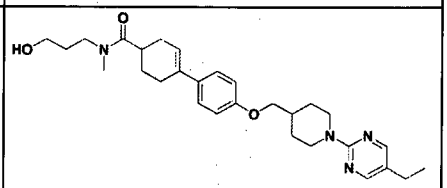
55		200	
56		201	
57		202	
58		203	
59		204	
60		205	
61		206	
62		207	

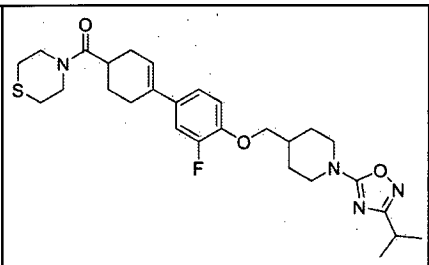
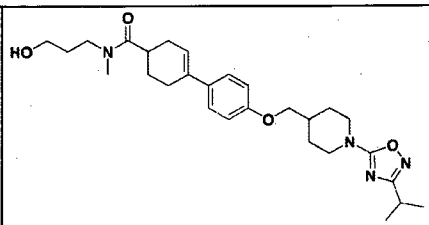
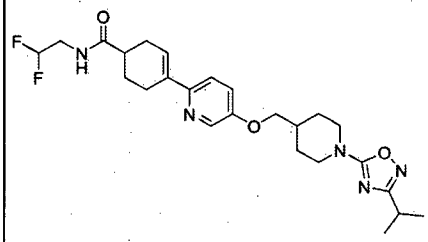
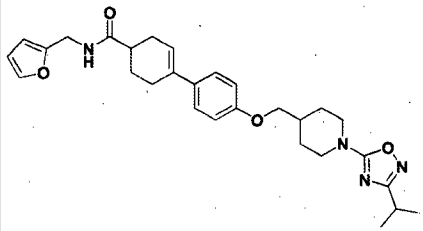
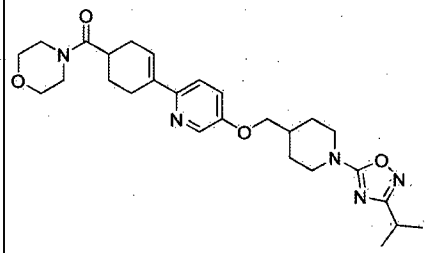
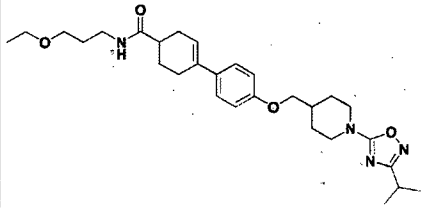
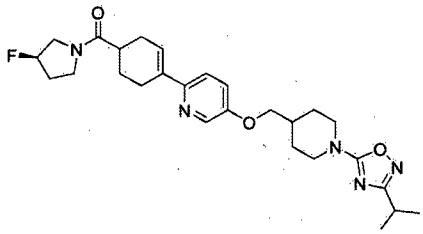
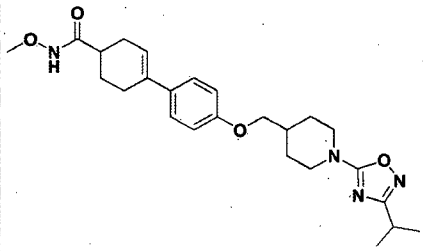
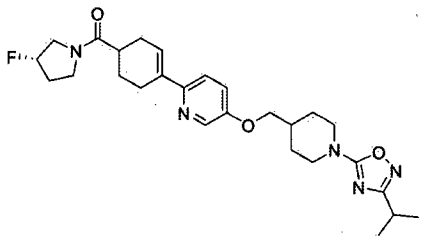
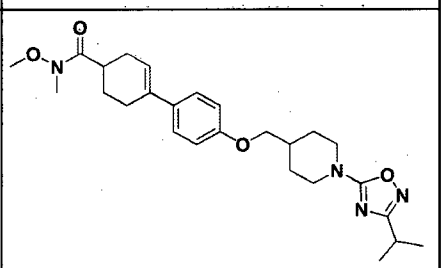
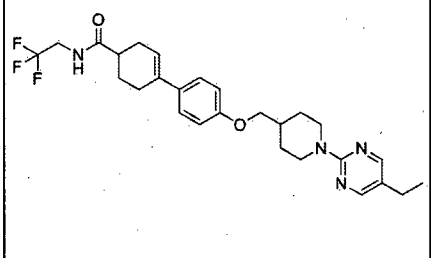
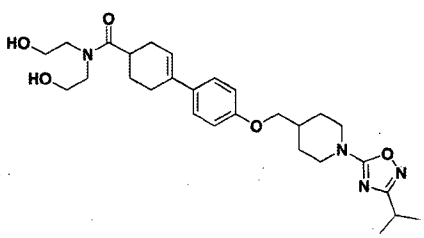
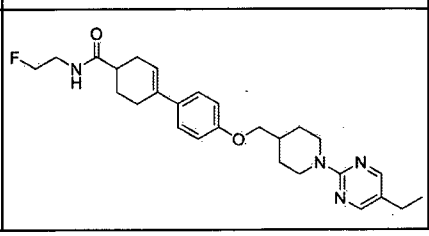
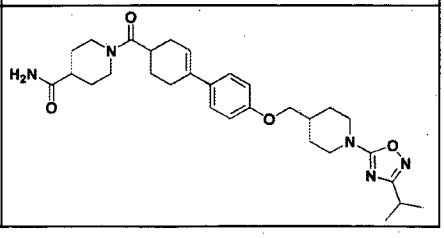
63		208	
64		209	
65		210	
66		211	
67		212	
68		213	
69		214	

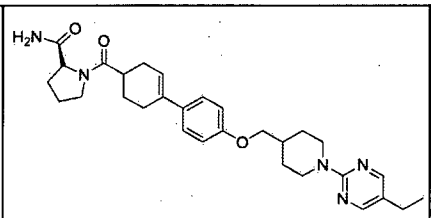
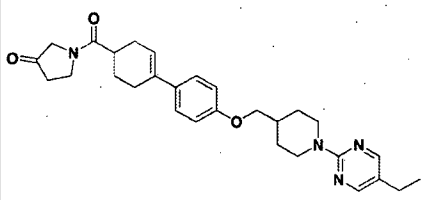
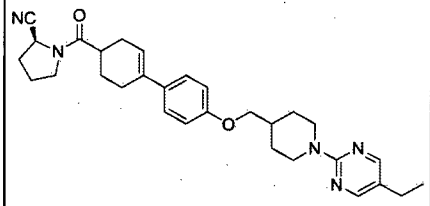
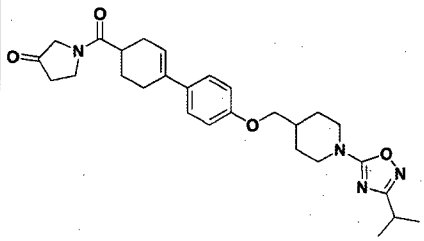
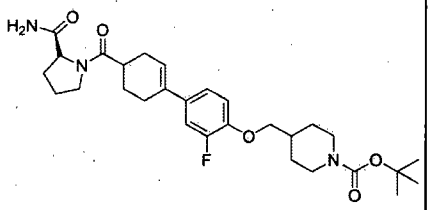
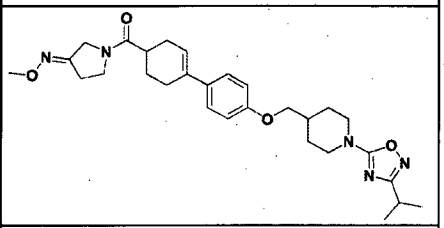
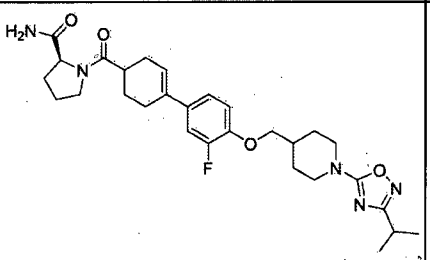
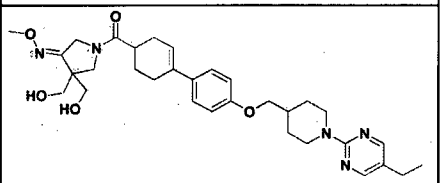
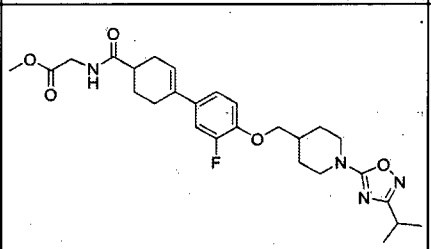
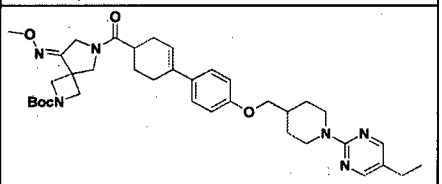
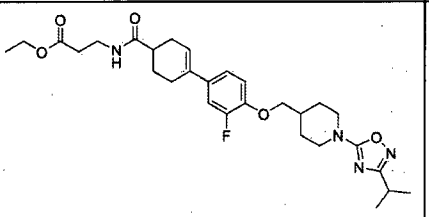
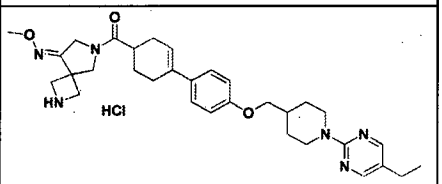
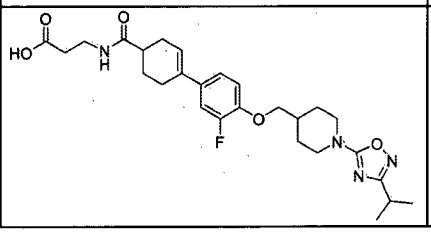
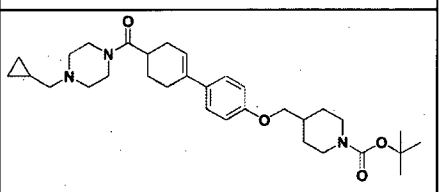
70		215	
71		216	
72		217	
73		218	
74		219	
75		220	
76		221	

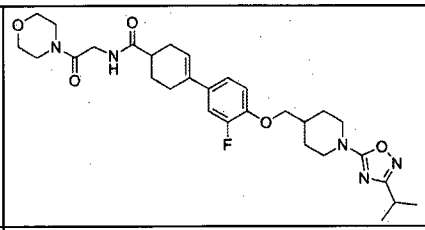
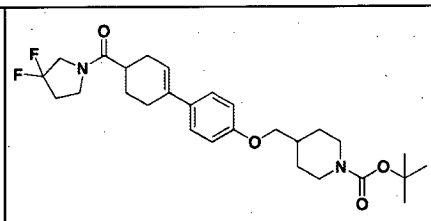
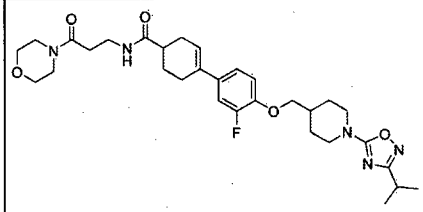
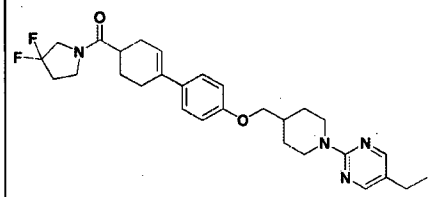
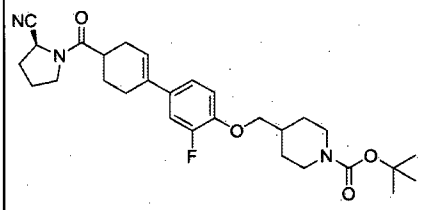
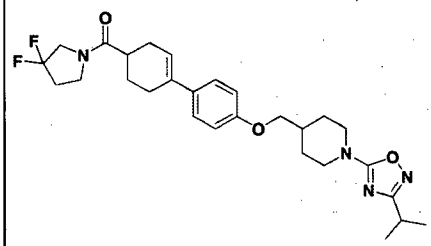
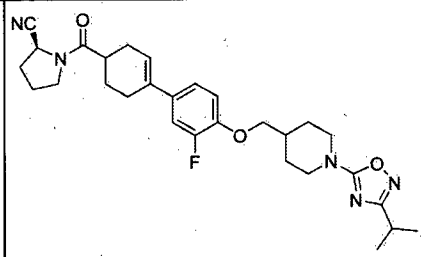
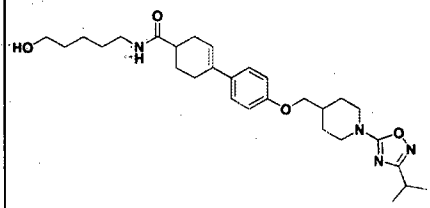
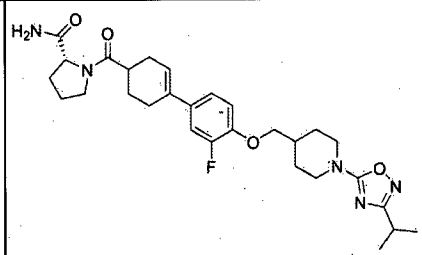
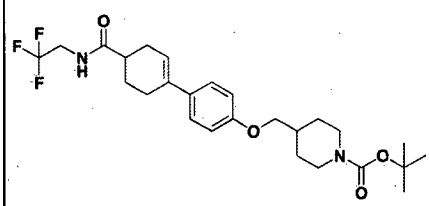
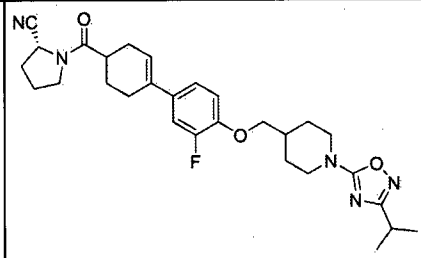
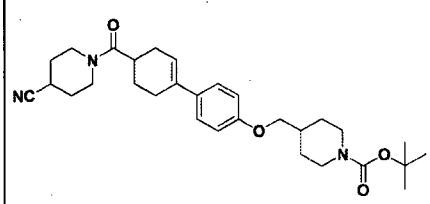
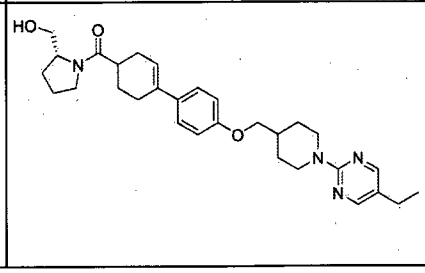
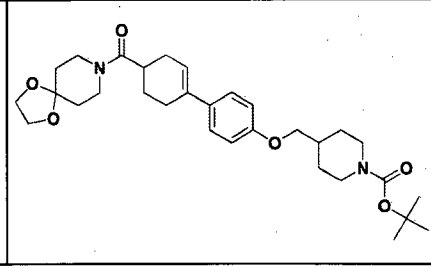
77		222	
78		223	
79		224	
80		225	
81		226	
82		227	
83		228	

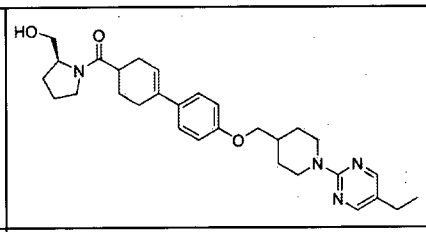
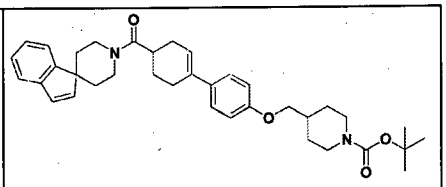
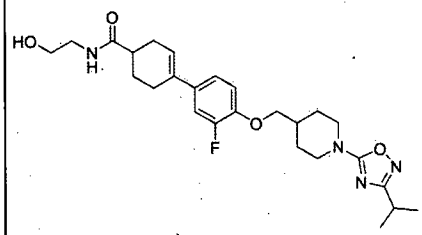
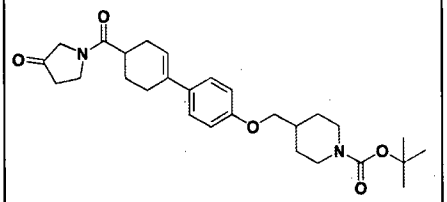
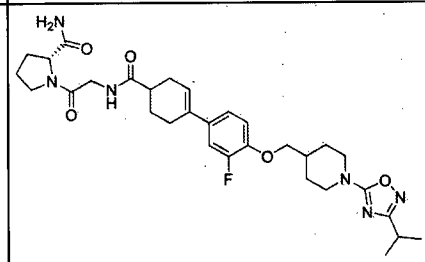
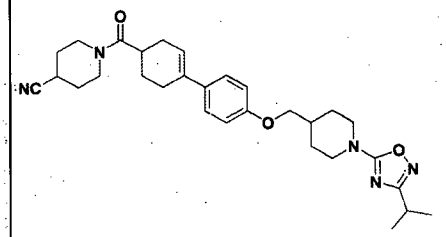
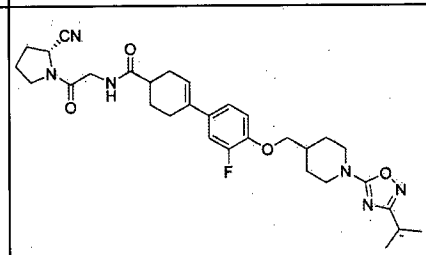
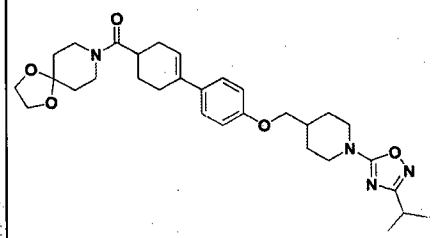
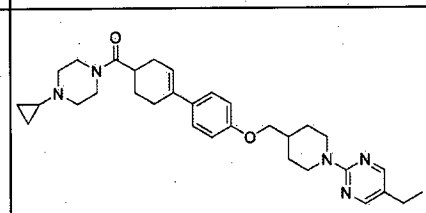
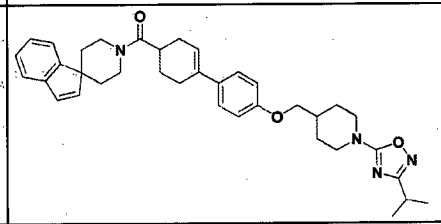
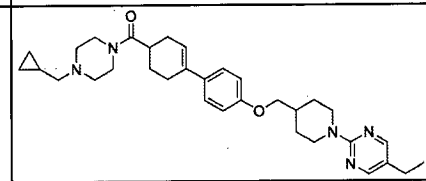
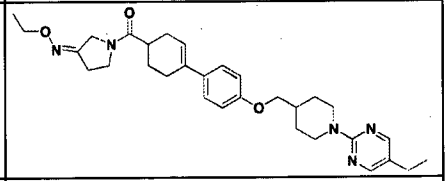
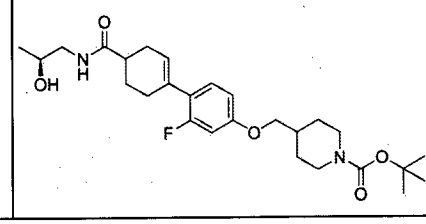
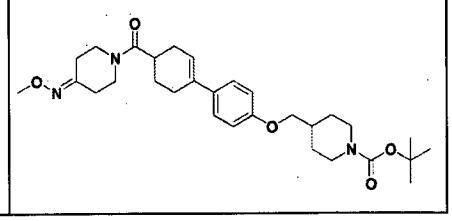
84		229	
85		230	
86		231	
87		232	
88		233	
89		234	
90		235	
91		236	

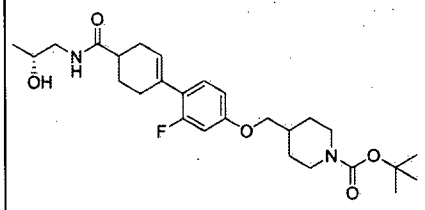
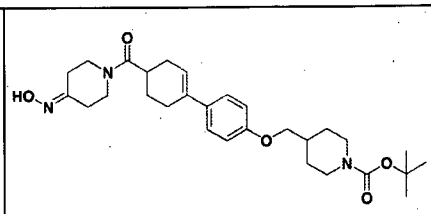
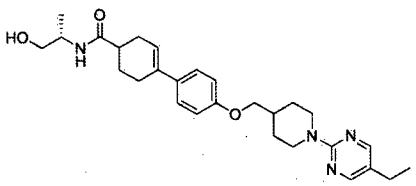
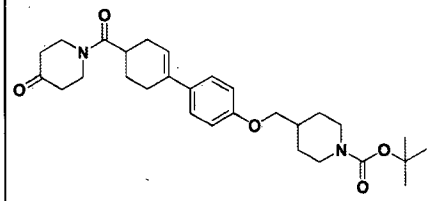
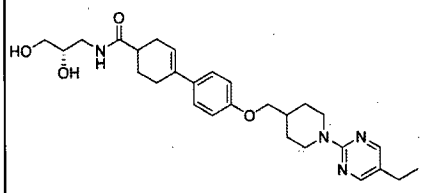
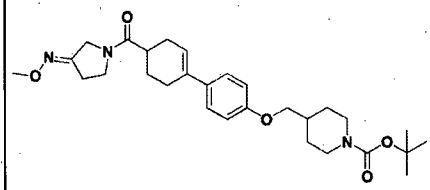
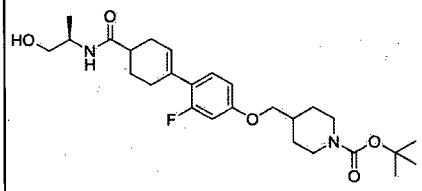
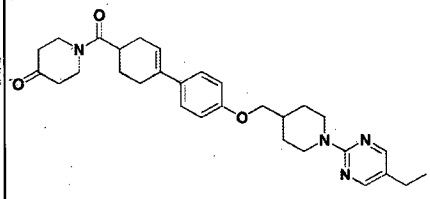
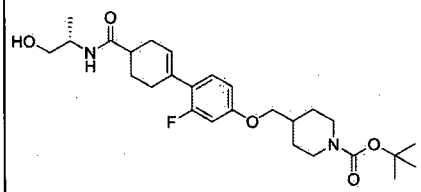
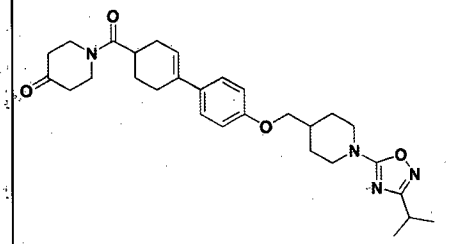
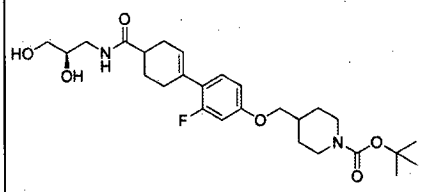
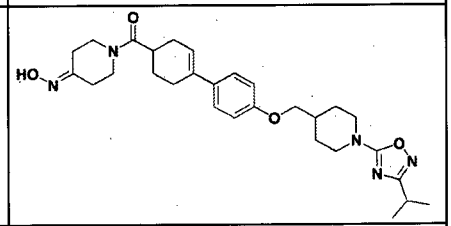
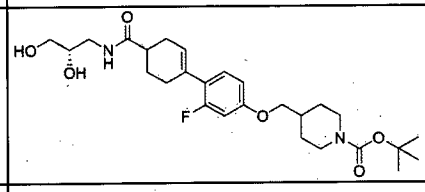
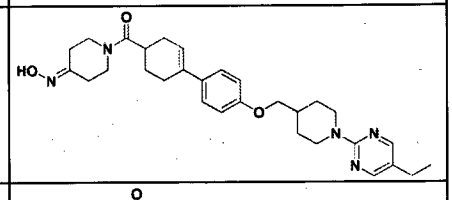
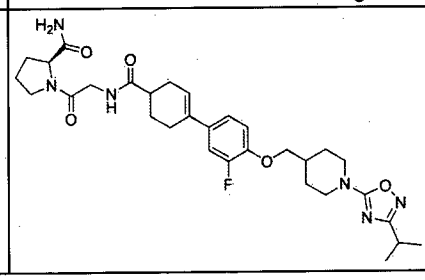
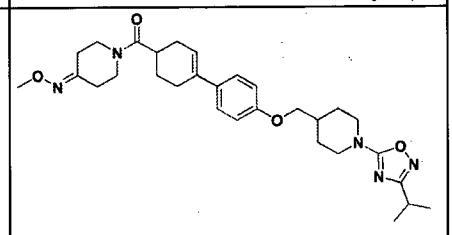
92		237	
93		238	
94		239	
95		240	
96		241	
97		242	

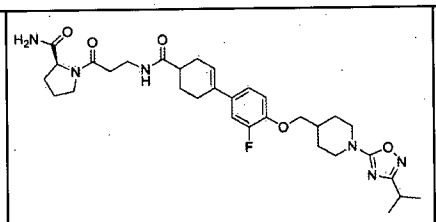
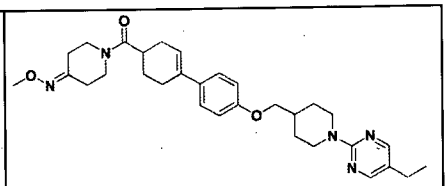
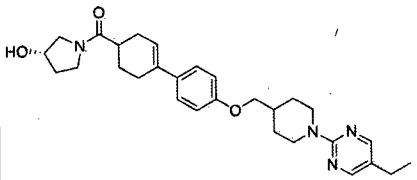
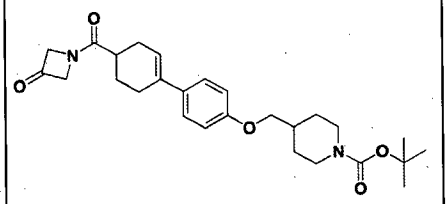
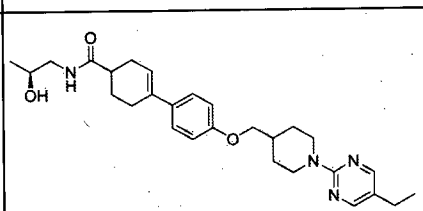
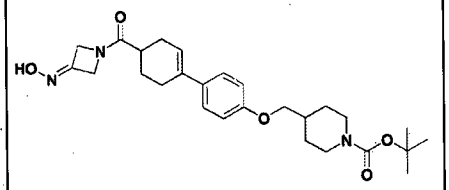
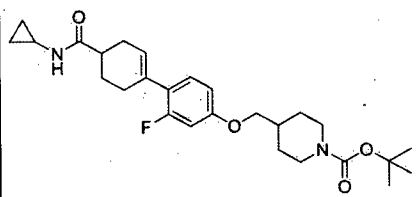
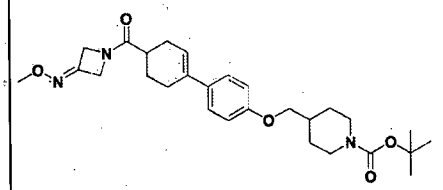
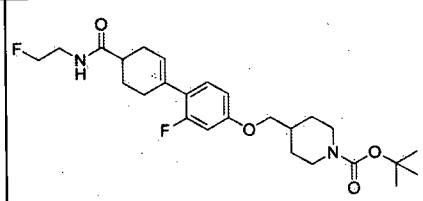
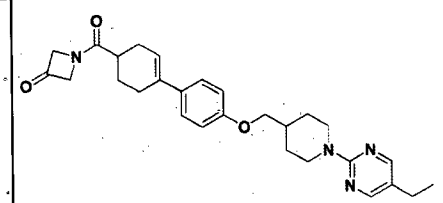
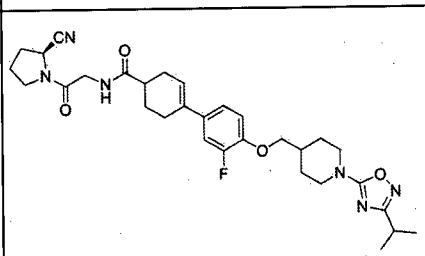
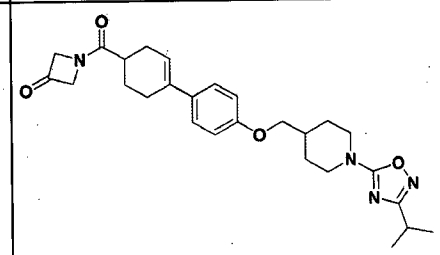
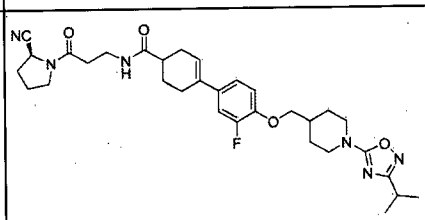
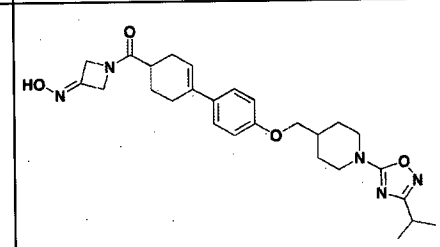
98		243	
99		244	
100		245	
101		246	
102		247	
103		248	
104		249	

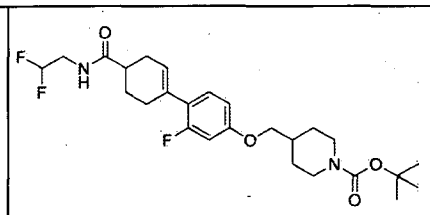
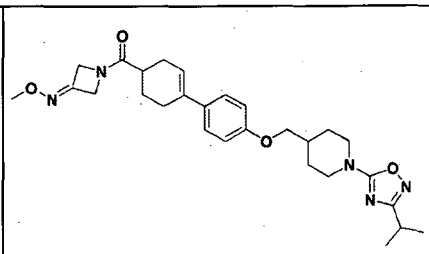
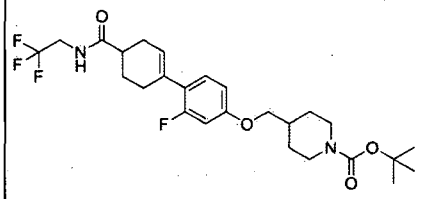
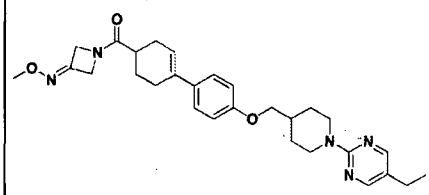
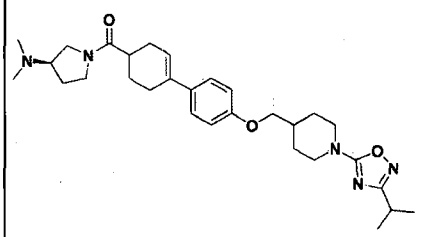
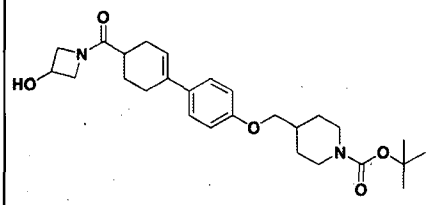
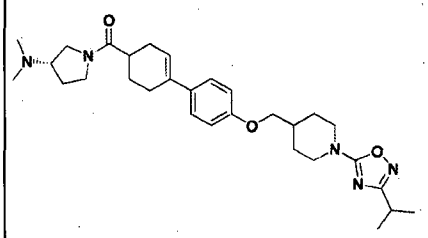
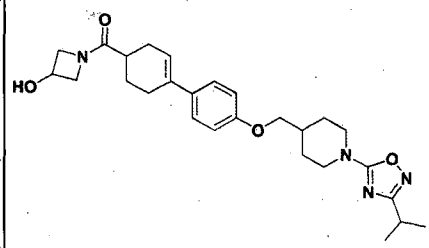
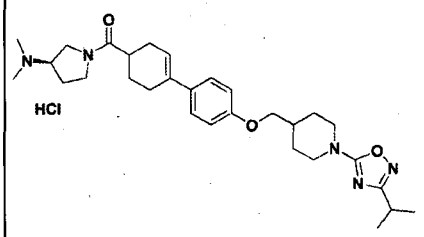
105		250	
106		251	
107		252	
108		253	
109		254	
110		255	
111		256	

112		257	
113		258	
114		259	
115		260	
116		261	
117		262	
118		263	

119		264	
120		265	
121		266	
122		267	
123		268	
124		269	
125		270	

126		271	
127		272	
128		273	
129		274	
130		275	
131		276	
132		277	
133		278	

134		279	
135		280	
136		281	
137		282	
138		283	
139		284	
140		285	

141		286	
142		287	
143		288	
144		289	
145			

<실험예 1> cAMP 활성 평가

본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체들의 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate) 활성화를 확인하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

구체적으로, GPR-119(G protein-coupled receptor 119)의 자극으로 인한 세포 내 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate) 활성화를 측정하기 위하여, GPR-119를 함유하고 있는 햄스터에서 유래된 베타세포인 HIT-T15 세포(한국세포주은행)를 사용하였다. 96-웰 플레이트에 웰 당 60,000개의 HIT-T15 세포를 플레이팅하였다. 플레이팅한 다음날, 상기 세포를, 다양한 농도의 본 발명에 따른 실시예 화합물을 처리하고 1시간 동안 37℃에서 배양하였다. 이때, 처리되는 화합물은 0.0032

내지 10 μM의 범위에서 6가지의 농도로 처리하였다.

cAMP(Cyclic adenosine monophosphate) 활성은 Cis Bio(Bedford, MA)로부터의 cAMP 다이나믹 키트를 사용하여 제조자의 지시에 따라 측정하였다. 세포를 용해하고 D2 표지된 cAMP 및 크립테이트 표지된 항 cAMP 항체를 사용하여 경쟁적 면역분석법에 의해 cAMP 수준을 측정하였다. 형광은 플렉스 스테이션(Flex Station, Molecular Devices)으로 판독하였다. D2와 크립테이트는 매우 근접했을 때 형광공명에너지전이(FRET)를 나타냈으며, 665 nm/620 nm의 형광비로 측정하였다. 세포 용해물 내의 미표지된 cAMP는 크립테이트 표지된 항체에 대하여 D2 표지된 cAMP와 경쟁하였다. 측정된 형광공명에너지전이(FRET) 신호감소는 세포 내 cAMP 수준을 나타내므로, 화합물의 활성을 다이메틸설폭사이드(DMSO)의 양 조절을 통한 형광공명에너지전이(FRET) 신호변화 정도로 계산하였다. 계산된 EC_{50}값을 하기 표 2에 나타내었다.

【표 2】

실시예	EC_{50} (nM)	실시예	EC_{50} (nM)
1	65	111	1500
2	40	112	70
3	34	113	68
4	150	114	14
5	29	115	15
6	38	116	28
7	13	117	11
8	90	118	31
9	75	119	6.8
10	500	120	80
11	110	121	500
12	80	122	130
13	13	123	35
14	650	124	100
15	370	125	70
16	13	126	130
17	85	127	83
18	170	128	200
19	110	129	140
20	90	130	90
21	16	131	150
22	41	132	210
23	160	133	400

24	260	134	350
25	210	135	30
26	250	136	62
27	310	137	60
28	110	138	100
29	95	139	130
30	105	140	120
31	260	141	75
32	650	142	85
33	600	147	6.9
34	21	148	13
35	22	149	23
36	170	150	19
37	300	152	36
38	450	158	25
39	350	159	20
40	500	160	14
41	650	161	6
42	82	162	27
43	85	163	7
44	13	164	16
45	25	165	7
46	500	166	22
47	150	167	14
48	35	168	17
49	26	169	9
50	95	172	38
51	66	173	18
52	55	175	7
53	21	177	38
54	42	181	24
55	100	182	27

56	30	183	12
57	8	186	17
58	17	195	28
59	78	197	18
60	40	199	8
61	45	200	23
62	70	202	24
63	110	203	37
64	50	204	9
65	41	213	24
66	18	217	30
67	60	220	40
68	300	223	25
69	7	224	38
70	45	225	22
71	5.4	226	14
72	25	227	6
73	11	228	8
74	6.2	229	11
75	210	235	24
76	12	236	14
77	12	239	22
78	100	242	21
79	49	243	30
80	89	247	16
81	9	250	12
82	9	251	22
83	75	252	17
84	30	253	9
85	18	254	10

86	130	256	32
87	70	257	8
88	130	258	10
89	21	259	10
90	24	262	7
91	28	263	9
92	64	264	18
93	50	265	32
94	68	266	12
95	16	267	21
96	27	268	17
97	8.4	269	35
98	6.1	270	12
99	160	271	13
100	95	272	33
101	110	273	11
102	52	274	27
103	75	275	28
104	70	276	29
105	43	277	20
106	22	278	18
107	35	279	29
108	55	286	37
109	190	289	32
110	110	비교예2	49

상기 표 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물들은 매우 낮은 농도에서 cAMP를 활성화하는 것으로 나타났다. 본 발명에 따른 화합물 중 대부분의 화합물들은 200nM 이하의 EC_{50}값을 갖는 것으로 나타났으며, 보다 구체적으로는, 실시예 2, 3, 5-7, 13, 16, 21, 22, 34, 35, 44, 45, 48, 49, 53. 54, 56-58, 60, 61, 64-66, 69-74, 76, 77, 79, 81, 82, 84, 85, 89-91, 93, 95-98, 105-107, 114-119, 123, 135, 147-150, 152, 158-169, 172, 173, 175, 177, 181-183, 186, 195, 197, 199, 200, 202-204, 213, 217, 220, 223-229, 235, 236, 239, 242, 243, 247, 250-254, 256-259, 262-279, 286 및 289의 화합물들이 50nM 이하의 우수한 EC_{50}값을 가지는 것으로 나타났다. 이로부터, 본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체는 GPR-119 수용체를 자극함으로써, cAMP를 활성화하는 효과가 우수한 것을 알 수 있다.

따라서, 본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체는 cAMP를 활성화시키는 효과가 우수하므로, GPR-119를 활성화시킴으로써 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등과 같은 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

<실험예 2> 경구 당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Test; OGTT)

본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체들의 생체 내의 유효효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

구체적으로, 8 내지 10 주령의 수컷 고지방식 모델인 C57BL/6J(C57 black 6) 랫트를 이용하여 최소 7일간의 순화기간을 가진 후에 건강한 개체만을 이용하여 경구 당 부하 검사를 수행하였다. 12-15시간 동안 절식시킨 후에 각 군당 5마리씩 무작위로 군 분리하고, 본 발명에 따른 실시예 1, 14, 48, 69, 80, 118, 139, 147, 148, 169, 190, 199, 200, 204, 227, 277, 비교예 1 및 비교예 2의 화합물을 각각 20 mg/kg 용량으로 투여하였다. 이때, 무처리군으로 부형제(0.5%, Carboxy메틸 Celluluse, CMC)를 투여하였으며, 부형제와 함께 투여된 화합물의 투여량은 10 ml/kg으로 경구 투여하였다. 투여한 지 30분 후에, 글루코스(2 g/kg)를 10 ml/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 혈당은 아큐첵 액티브(Rosche diagnostic Co.)를 이용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코스를 투여한 시간을 기준으로 -30, 0, 20, 40, 60 및 120분에 미정맥을 천자하여 측정하였다. 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

【표 3】

실시예	%AUC
1	28.5
14	21.9
48	21.2
69	19.1
80	19.7
118	23.5
139	25.4
147	23.3
148	22.6
169	21.7
190	20.9
199	20.9
200	24.0
204	24.0
227	26.8
277	19.8
비교예 1	13.5
비교예 2	15.3

상기 표 3에서,

%AUC(Area Under the curve)는 혈당강하 정도를 나타낸다.

상기 표 3에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 화합물들은 무처리군 대비 평균 20.0%의 혈당강하 효과를 가지며 생체 내 유효 효과가 우수한 것을 알 수 있다. 보다 구체적으로, 종래에 GPR-119 단백질 활성화제로 알려져 있는 비교예 1의 경우 13.5%, 비교예 2의 경우 15.3%의 혈당강하 효과가 있는 것으로 확인되지만, 본 발명에 따른 실시예 화합물은 이보다 현저히 우수한 혈당강하 효과(19.1% 이상)가 있는 것으로 나타났다.

따라서, 본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체는 GPR-119 단백질을 활성시키는 효과가 뛰어나 이로 인한 인슐린 분비 촉진 효과가 우수하여 혈당강하 효과가 상당히 뛰어나므로 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 비만, Ⅰ형 당뇨병, Ⅱ형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환의 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

<실험예 3> DIO(Diet-induced obesity) 모델을 통한 체중감소 및 혈당강하 동시 효과 평가

본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체의 체중감소 및 혈당강하 동시 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

구체적으로, 약 4주령의 식이성 비만 모델(diet-induced obesity)인 수컷 SD 랫트(Sprague Dawley rat)에 약 10주간의 고지방 식이(Lab. Diet co.)의 급여를 통해 고지방 식이 비만 랫트 모델(diet-induced obesity, DIO)을 유도하였다. 고지방 식이를 거친 랫트들 중 무작위로 선별하여 각각의 투여를 위한 군 분리(n=8)를 실시하였다. 군 분리가 완료된 DIO 랫트들에 각 군별로 비교예 3, 4 및 실시예 48, 119를 4주간 투여하였다.

4주간의 투여 기간 중 1주 2회의 체중 측정을 수행하여 체중 변화추이를 기록하였으며, 그 결과를 도 1에 나타내었고, 4주간의 투여가 종료되는 시점에 OGTT(oral glucose tolerance test)를 통한 혈당강하 효과를 하기의 방법으로 평가하였다.

구체적으로, 비교예 3(300 mg/kg) 및 실시예 48, 실시예 119(10, 20, 50 mg/kg)의 화합물을 투여 30분 후, 글루코스 2 g/kg을 경구 투여하였다. 혈당은 Accu-chek active strip(Roche diagnostic Co.)를 이용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코스 투여 시기를 기준으로 하여 -30, 0, 20, 40, 60 및 120분에 미정맥을 천자하여 각각 측정하였다. 각 시점의 혈당값을 근거로 한 결과의 각 군별 AUC(%)(area under curve)값을 산출하여 혈당강하 효능 여부를 평가하였으며, 그 결과를 도 2(A) 및 도 2(B)에 나타내었다[도 2(A) : 실시예 48, 도 2(B) : 실시예 119].

도 1은 본 발명에 따른 실시예 48 및 비교예 3, 4의 화합물을 DIO(Diet-induced obesity) 랫트 모델에 4주간 투여하며 체중변화를 측정한 그래프이다(도 1에서 "무처리군(vehicle)"은 고지방 식이 비만 랫트 모델(diet-induced obesity, DIO)의 무처리군을 나타내고; "Lean"은 병태 모델이 아닌 정상 SD 랫트 모델의 무처리군을 나타낸다).

도 2(A)는 본 발명에 따른 실시예 48 및 비교예 3의 화합물을 DIO(Diet-induced obesity) 랫트 모델에 4주간 투여가 종료되는 시점에, 실시예 48 및 비교예 3의 화합물을 투여한 30분 후, 글루코스를 투여하였을 때 시간변화에 따른 혈당강하 효능을 평가한 그래프이다.

도 2(B)는 본 발명에 따른 실시예 119의 화합물을 DIO(Diet-induced obesity) 랫트 모델에 4주간 투여가 종료되는 시점에, 실시예 119의 화합물을 투여한 30분 후, 글루코스를 투여하였을 때 시간변화에 따른 혈당강하 효능을 평가한 그래프이다.

체중감소 효과는 도 1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 48을 각각 10, 20, 50 mg/kg 투여한 경우, 비교예 3(300 mg/kg) 및 비교예 4(5 mg/kg)를 투여한 경우보다 높은 체중감소 효과가 나타나는 것으로 확인되었다. 보다 구체적으로, 비교예 3(300 mg/kg) 및 비교예 4(5 mg/kg)의 경우, 경구 투여한 후 2주 동안 체중감소를 보였지만, 2주 후 체중이 오히려 증가하는 것으로 나타났다. 반면에, 본 발명에 따른 실시예 48(10, 20, 50 mg/kg)의 경우, 경구 투여한 후 4주 동안 지속적인 체중감소가 관찰되었다.

혈당강하 효과는 도 2(A)에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 48을 각각 10, 20, 50 mg/kg 투여하였을 경우, 약 18-25%의 혈당강하 효과가 나타나는 것으로 확인되었다. 보다 구체적으로, 비교예 3을 300 mg/kg 투여량으로 경구 투여한 경우, 약 22%의 혈당강하를 보이지만, 본 발명에 따른 실시예 48을 50 mg/kg 경구 투여한 경우, 약 25%의 혈당강하 효과를 보임으로써, 비교예 3보다 현저히 우수한 혈당강하 효과를 갖는 것으로 확인되었다. 또한, 도 2(B)에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 119를 각각 10, 20, 50 mg/kg 투여하였을 경우, 무처리군의 효과를 0으로 보았을 때 약 10-15%의 혈당강하 효과를 갖는 것으로 확인되었다.

따라서, 본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체는 경구투여 기간 중 체중감소 및 혈당강하 효과가 우수할 뿐만 아니라, 이들 효과가 동시에 발현되므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 비만, Ⅰ형 당뇨병, Ⅱ형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X증후군 등의 대사성 질환의 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

<실험예 4> GLP-1(Glucagon-like peptide-1) 분비촉진 평가

본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체의 GLP-1 분비촉진 효능을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

인간의 장 세포인 NCI-H716 세포를 12 웰에 1×10^6/웰로 플레이팅(plating) 하였다. 48시간 후, 무혈청 배지(serum free media)로 2시간 동안의 차단(starvation)을 한 후에 DPP-IV(Dipeptidyl Peptidase-IV) 억제제인 시프타글립틴(siptagliptin)과 비교예 1(1, 10, 30 μM), 비교예 5(10 μM) 및 실시예 48(1, 10, 30 μM)을 농도별로 처리하였고 1시간 후에 상층액을 회수하여 분비된 GLP-1(Glucagon-like peptide-1)의 양을 측정하였다. GLP-1 측정을 위하여 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)(Millipore, EGLP-35K)를 사용하여 진행하였으며 분비된 GLP-1 양은 pM 단위로 나타내었다. 그 결과를 도 3에 나타내었다.

도 3은 인간의 장 세포인 NCI-H716 세포에 본 발명에 따른 비교예 1, 5 및 실시예 48를 처리하여 GLP-1(Glucagon-like peptide-1)의 분비량을 나타낸 그래프이다.

도 3에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 48을 각각 1, 10, 30 μM 농도로 처리하였을 경우, 약 340-470 pM의 GLP-1이 분비되는 것으로 확인되었다. 보다 구체적으로, 비교예 1과 실시예 48의 처리 농도에 따른 GLP-1 분비량을 비교하였을 경우, 1, 10, 30 μM의 처리 군 모두에서 실시예 48이 비교예 1보다 우수한 GLP-1 분비를 유도하는 것으로 나타났다.

따라서, 본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체는 GPR-119의 활성화에 따른 GLP-1의 분비를 유도하는 효능이 우수하므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 비만, I 형 당뇨병, II 형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환의 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

<실험예 5> 급성 독성 실험

본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체의 급성독성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

생후 7주령된 백내장을 지닌 랫트(Ihara's Cataract Rat, ICR) 암컷 5마리를 나라 바이오텍으로부터 공급받아 사육장에서 수용하며 일반 고형사료와 물을 주며 환경에 적응시켰으며, 8주령이 되었을 때 실험을 수행하였다. 환경조건은 설정온도는 23 ± 3℃, 습도는 55 ± 15%, 조도는 150-300 Lux, 환기 횟수는 10-20 회/시간, 조명시간은 12시간(명암주기: 아침 8시 점등-오후 8시 소등)으로 일정하게 유지하였다. 사료는 방사선조사로 멸균한 실험동물용 고형사료(5L79 Lab Diet, Purina Mills, Rich- mond, IN, USA)를 오리엔트 바이오로부터 공급받아 자유롭게 섭취하도록 하고, 물은 상수도수를 자외선 살균기 및 미세여과장치로 소독한 후, 물병을 이용하여 자유롭게 섭취하도록 하였다. 물과 사료의 오염물질에 대한 검사는 ㈜켐온의 관련 SOP에 따라 실시하였다. 본 발명에 따른 실시예 48 및 119에서 제조한 화합물을 각각 2000 mg/kg의 농도로 부형제(1% PEG)에 희석하여 개체수 5마리에 랫트용 존대(zonde)를 이용해서 시험물질을 하루에 한번, 위 내 투여하고 시험기간 중에 1일 2회씩 동물의 일반상태, 중독증상 및 사망 유무에 대해서 관찰하였다.

그 결과, 상기 ICR 랫트 암컷의 LD_{50}(Lethal Dose 50 percent)값은 2 g/kg 이상으로 확인되었으며, 이로부터, 본 발명에 따른 싸이클

로 헥센 유도체는 독성이 매우 낮은 것을 알 수 있었다.

따라서, 본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체는 GPR-119를 활성화하여, cAMP를 촉진시키는 효과가 우수할 뿐만 아니라 세포독성이 낮아 인체에 안정도가 상당히 우수하므로, GPR-119를 활성화시킴으로써 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등과 같은 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

<제제예 1> 약학적 제제의 제조

1-1. 산제의 제조

화학식 1의 화합물	500 mg
유당	100 mg
탈크	10 mg

상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조한다.

1-2. 정제의 제조

화학식 1의 화합물	500 mg
옥수수전분	100 mg
유당	100 mg
스테아린산 마그네슘	2 mg

상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

1-3. 캅셀제의 제조

화학식 1의 화합물	500 mg
옥수수전분	100 mg
유당	100 mg
스테아린산 마그네슘	2 mg

통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

1-4. 주사제의 제조

화학식 1의 화합물	500 ㎎
주사용 멸균 증류수	적량
pH 조절제	적량

통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2 ㎖) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

1-5. 액제의 제조

화학식 1의 화합물	100 ㎎
이성화당	10 g
만니톨	5 g
정제수	적량

통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬 향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ㎖로 조절한 후 갈색 병에 충진하여 멸균시켜 액체를 제조한다.

【산업상 이용가능성】

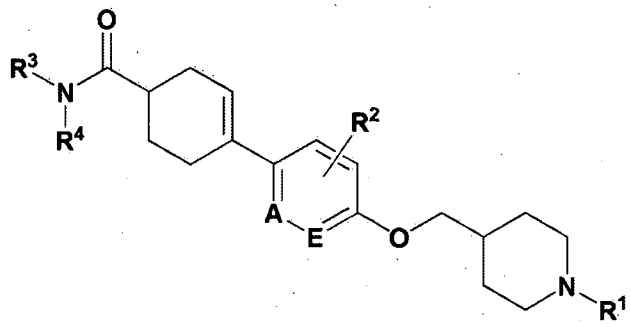
본 발명에 따른 싸이클로 헥센 유도체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 GPR-119(G protein-coupled receptor 119)를 활성화시켜 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)의 세포 내 활성을 증가시키고, 신경 내분비 단백질인 GLP-1(Glucagon-like peptide-1) 방출을 유도하여 체중감소 및 혈당강하 효과가 동시에 나타나므로, 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등과 같은 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용할 수 있다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



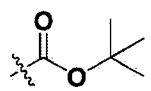
(상기 화학식 1에서,

R^1은 -H, -OH, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10원자 헤테로아릴이고,

여기서, 상기 치환된 5-10원자 헤테로아릴은 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 하나 이상 치환된 5-10원자 헤테로아릴이고;

R^2는 -H, -OH, 할로겐, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

R^3는 -H, 비치환 또는 하나 이상의 -OH 또는 할로겐이 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 5-10원자 헤테로아릴 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, $-(CH_2)_nNR^5R^6$, $-(CH_2)_mC(=O)OR^7$, 또는 $-(CH_2)_pC(=O)NR^8R^9$이고,

R^5 및 R^6는 독립적으로 -H, -Boc(), 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

R^7은 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

R^8 및 R^9는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬을 형성할 수 있

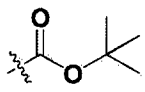
고,

여기서, 상기 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬은 -CN, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 -$C(=O)NR^{10}R^{11}$로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬이고, 상기 R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

n, m 및 p는 독립적으로 1-10의 정수이고;

R^4는 -H, 비치환 또는 하나 이상의 -OH가 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

상기 R^3 및 R^4는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알케닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환, 치환, 또는 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬을 형성할 수 있고,

여기서, 상기 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬은 -OH, -CN, =O, 할로겐, 비치환 또는 하나 이상의 -OH가 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}R^{15}$, $=NR^{16}$으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환되거나; 비치환된 C_{6-10}의 아릴이 융합된(fused) C_{5-10}의 싸이클로알케닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 하나 이상의 -Boc()가 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이 스피로(Spiro) 형태로 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이고,

상기 R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 독립적으로 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 상기 R^{16}은 -H, -OH, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고,

여기서, 상기 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬은 비치환된 C_{6-10}의 아릴이 융합된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이고,

상기 비치환, 치환, 또는 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬에 있어서, 치환과 융합은 동시에 일어날 수 있고;

A 및 E는 독립적으로 -CH=, 또는 -N=이다).

【청구항 2】

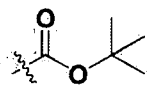
제1항에 있어서,

R^1은 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10원자 헤테로아릴이고,

여기서, 상기 치환된 5-10원자 헤테로아릴은 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 하나 이상 치환된 5-10원자 헤테로아릴이고;

R^2는 -H 또는 할로겐이고;

R^3는 비치환 또는 하나 이상의 -OH 또는 할로겐이 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 5-10원자 헤테로아릴 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, $-(CH_2)_nNR^5R^6$, $-(CH_2)_mC(=O)OR^7$, 또는 $-(CH_2)_pC(=O)NR^8R^9$이고,

R^5 및 R^6는 독립적으로 -H 또는 -Boc()이고,

R^7은 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

R^8 및 R^9는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬을 형성할 수 있고,

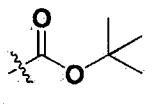
여기서, 상기 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬은 -CN 및 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 5-10원자 헤테로싸이클로알킬이고, 상기 R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 -H이고,

n, m 및 p는 독립적으로 1-5의 정수이고;

R^4는 -H, 또는 비치환 또는 하나 이상의 -OH가 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

상기 R^3 및 R^4는 이들이 연결된 질소 원자와 함께 연결되어 N, O

및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알케닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환, 치환, 또는 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬을 형성할 수 있고,

여기서, 상기 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬은 -OH, -CN, =O, 할로겐, 비치환 또는 하나 이상의 -OH가 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환된 C_{3-10}의 싸이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}R^{15}$, $=NR^{16}$으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환되거나; 비치환된 C_{6-10}의 아릴이 융합된(fused) C_{5-10}의 싸이클로알케닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 하나 이상의 -Boc()가 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이 스피로(Spiro) 형태로 치환된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이고,

상기 R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 독립적으로 -H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 상기 R^{16}은 -OH, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고,

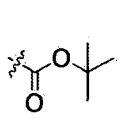
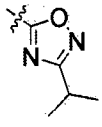
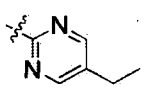
여기서, 상기 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬은 비치환된 C_{6-10}의 아릴이 융합된 3-10원자 헤테로싸이클로알킬이고,

상기 비치환, 치환, 또는 융합된(fused) 3-10원자 헤테로싸이클로알킬에 있어서, 치환과 융합은 동시에 일어날 수 있고;

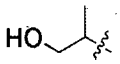
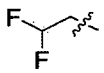
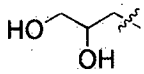
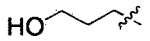
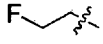
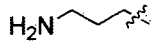
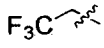
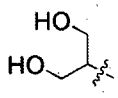
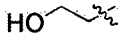
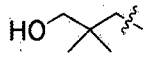
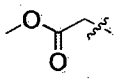
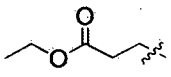
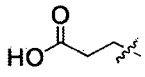
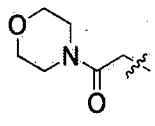
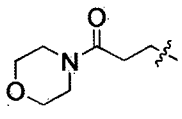
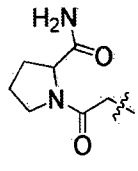
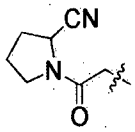
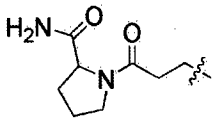
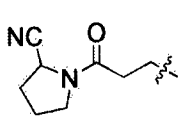
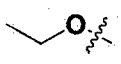
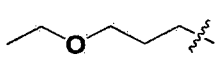
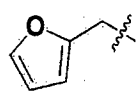
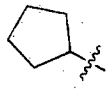
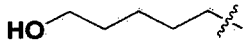
A 및 E는 독립적으로 -CH=, 또는 -N=인 것을 특징으로 하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

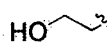
【청구항 3】

제1항에 있어서,

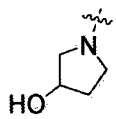
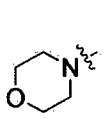
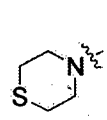
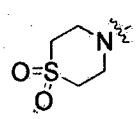
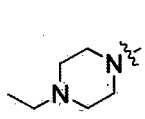
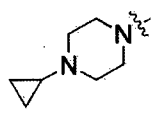
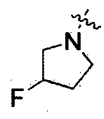
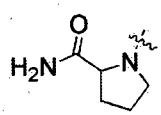
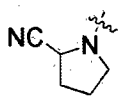
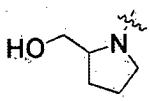
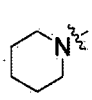
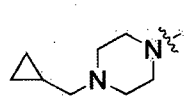
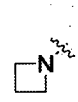
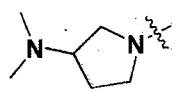
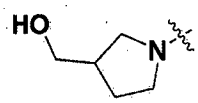
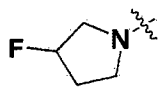
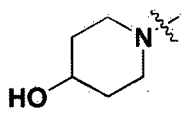
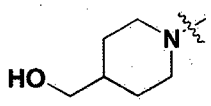
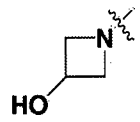
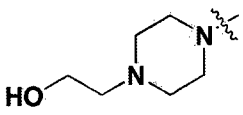
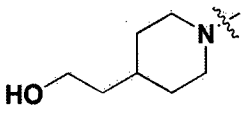
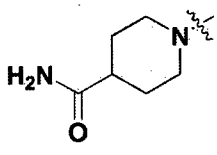
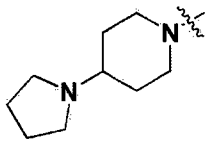
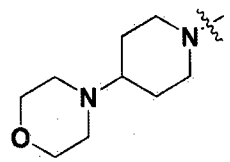
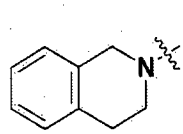
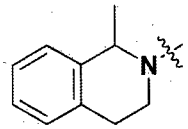
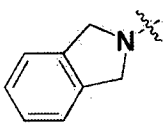
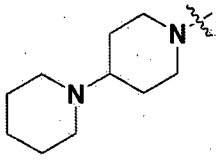
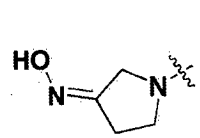
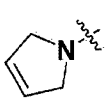
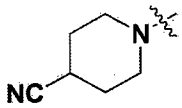
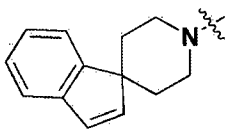
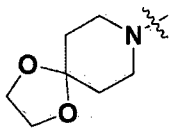
R^1은  ,  또는  이고;

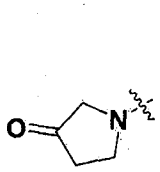
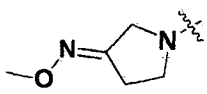
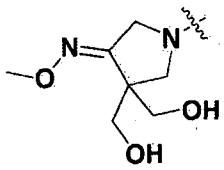
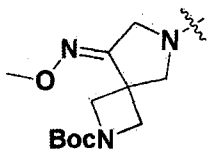
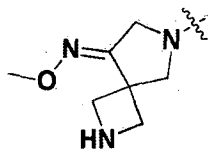
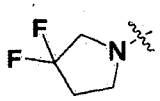
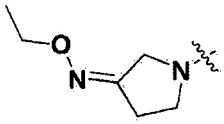
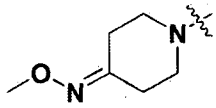
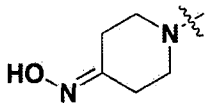
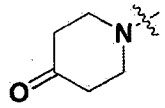
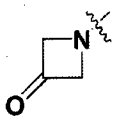
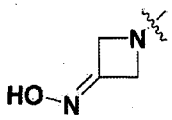
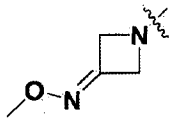
R^2는 -H 또는 -F이고;

R^3는  , ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , 또는  이고;

R^4는 -H, 메틸, 에틸 또는  이고,

여기서, 상기 R^3 및 R^4는 이들이 연결된 질소 원자와 함께

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .













또는

를 형성할 수 있고;

A 및 E는 독립적으로 -CH=, 또는 -N=인 것을 특징으로 하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 4】

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

(1) tert-부틸 4-((4-(4-((R)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(2) tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(3) tert-부틸 4-((4-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(4) tert-부틸 4-((4-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(5) tert-부틸 4-((4-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(6) tert-부틸 4-((4-(4-((3-히드록시프로필)(메틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(7) tert-부틸 4-((4-(4-(모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(8) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(9) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-히드록시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(10) tert-부틸 4-((6-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(11) tert-부틸 4-((6-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)

싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(12) N-((R)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(13) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메타논;

(14) tert-부틸 4-((6-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-3-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(15) N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(16) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메타논;

(17) N-((R)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(18) N-((S)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(19) N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(20) N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(21) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(22) N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(23) N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(24) tert-부틸 4-((5-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(25) tert-부틸 4-((5-(4-((R)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(26) tert-부틸 4-((5-(4-((S)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(27) tert-부틸 4-((5-(4-((R)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(28) N-((R)-2-히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스

아마이드;

(29) N-((S)-2-히드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(30) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((R)-2-히드록시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(31) N-(2-히드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(32) tert-부틸 4-((5-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(33) tert-부틸 4-((5-(4-((S)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(34) N-(2-히드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(35) N-에틸-N-(2-히드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(36) N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(37) N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(38) N-((R)-2-히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(39) N-((S)-2-히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(40) N-((R)-2,3-디히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(41) N-((S)-2,3-디히드록시프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(42) tert-부틸 4-((5-(4-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(43) tert-부틸 4-((5-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(44) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-3-히드록시피롤리딘-

1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(45) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(46) N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(47) N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(48) ((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(49) ((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(50) N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(51) N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(52) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피롤리딘-1-일)메타논;

(53) ((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(54) ((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(55) (4-에틸피페라진-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(56) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피페리딘-1-일)메타논;

(57) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(58) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(59) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(60) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이

트;

(61) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((S)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(62) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-((R)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(63) tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(64) tert-부틸 4-((4-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(65) 아제티딘-1-일(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(66) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메타논;

(67) tert-부틸 4-((4-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(68) tert-부틸 4-((5-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(69) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(70) tert-부틸 4-((5-(4-(모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(71) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(싸이오모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(72) tert-부틸 4-((5-(4-(싸이오모르폴린-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(73) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(싸이오모르폴린-1,1-디옥사이드-4-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(74) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(싸이오모폴리노)메타논;

(75) N-(2-플루오로에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(76) tert-부틸 3-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로필카바메이트;

(77) N-(3-아미노프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(78) 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(79) (4-에틸피페라진-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(80) N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(81) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(82) tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(83) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(84) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(85) tert-부틸 4-((4-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(86) tert-부틸 4-((5-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(87) tert-부틸 4-((5-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(88) tert-부틸 4-((5-(4-(2-플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(89) (4-싸이클로프로필피페라진-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(90) tert-부틸 4-((5-(4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(91) tert-부틸 4-((5-(4-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)피리딘-2-일옥시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(92) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(93) N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(94) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(95) (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논;

(96) (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논;

(97) (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메타논;

(98) (4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(싸이오모폴리노)메타논;

(99) N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(100) (4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔일)(모폴리노)메타논;

(101) ((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(102) ((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)(4-(5-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-2-일)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(103) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(104) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-플루오로에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(105) (2S)-1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(106) (2S)-1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카르보니트릴;

(107) tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2-카바모일피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(108) (2S)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(109) (메틸 2-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미

도)아세테이트;

(110) 에틸 3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노에이트;

(111) 3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노익 엑시드;

(112) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-모폴리노-2-옥소에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(113) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-모폴리노-3-옥소프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(114) tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2-시아노피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)-2-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(115) (2S)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카르보니트릴;

(116) (2R)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(117) (2R)-1-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-2-카르보니트릴;

(118) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(119) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(120) 4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-히드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(121) (2R)-1-(2-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)아세틸)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(122) N-(2-((R)-2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(123) (4-싸이클로프로필피페라진-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(124) (4-(싸이클로프로필메틸)피페라진-1-일)(4-(4-((1-(5-에

틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(125) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((S)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(126) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((R)-2-히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(127) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(128) N-((S)-2,3-디히드록시프로필)-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(129) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((R)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(130) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-((S)-1-히드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(131) tert-부틸 4-((4-(4-((R)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(132) tert-부틸 4-((4-(4-((S)-2,3-디히드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(133) (2S)-1-(2-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)아세틸)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(134) (2S)-1-(3-(4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아미도)프로파노일)피롤리딘-2-카복스아마이드;

(135) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메타논;

(136) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-((S)-2-히드록시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(137) tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(138) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-(2-플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(139) N-(2-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(140) N-(3-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필)-4-(3-플루오로-4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(141) tert-부틸 4-((4-(4-(2,2-디플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)-3-플루오로페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(142) tert-부틸 4-((3-플루오로-4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(143) ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(144) ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(145) ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드;

(146) ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드;

(147) ((R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(148) ((S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(149) ((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(150) ((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(151) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(152) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(153) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논;

(154) ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(155) ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타

논;

(156) ((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드;

(157) ((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논 하이드로클로라이드;

(158) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(159) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(160) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논;

(161) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(162) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피롤리딘-1-일)메타논;

(163) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피페리딘-1-일)메타논;

(164) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메타논;

(165) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메타논;

(166) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피롤리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(167) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(피페리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(168) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(169) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메타논 하이드로클로라이드;

(170) 아제티딘-1-일(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(171) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논;

(172) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)메타논;

(173) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)메타논;

(174) N-에톡시-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(175) N-에틸-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-하이드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(176) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(2-하이드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(177) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(178) 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드;

(179) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-메톡시프로필)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(180) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(퓨란-2-일메틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(181) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N,N-비스(2-하이드록시에틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(182) (4-하이드록시피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(183) (4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(184) N-싸이클로프로필-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(185) N-(3-하이드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(186) (4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(187) (4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(188) 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘

-4-일)메톡시)페닐)-N-(메톡시메틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(189) N-싸이클로프로필-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(190) tert-부틸 4-((4-(4-(2-하이드록시에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(191) tert-부틸 4-((4-(4-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(192) tert-부틸 4-((4-(4-(메톡시메틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(193) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(194) tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로부틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(195) tert-부틸 4-((4-(4-(싸이클로펜틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(196) tert-부틸 4-((4-(4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(197) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(198) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(199) tert-부틸 4-((4-(4-(에틸(2-하이드록시에틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(200) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(201) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(202) tert-부틸 4-((4-(4-(피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(203) tert-부틸 4-((4-(4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(204) tert-부틸 4-((4-(4-(피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(205) tert-부틸 4-((4-(4-(3-에톡시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(206) tert-부틸 4-((4-(4-(비스(2-하이드록시에틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(207) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드;

(208) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(피롤리딘-1-일)피페리

딘-1-일)메타논;

(209) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메타논;

(210) N-싸이클로펜틸-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(211) N-싸이클로부틸-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(212) (3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(213) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메타논;

(214) 이소인돌린-2-일(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(215) 1,4'-바이피페리딘-1'-일(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(216) tert-부틸 4-((4-(4-(1,4'-바이피페리딘-1'-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(217) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-(하이드록시이미노)피롤리딘-1-일)메타논;

(218) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)메타논;

(219) 1,4'-바이피페리딘-1'-일(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(220) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메타논;

(221) tert-부틸 4-((4-(4-(퓨란-2-일메틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(222) tert-부틸 4-((4-(4-(메톡시카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(223) tert-부틸 4-((4-(4-(메톡시(메틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(224) tert-부틸 4-((4-(4-(2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(225) tert-부틸 4-((4-(4-(4-하이드록시피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(226) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(227) 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카보나이트릴;

(228) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(스피로[인덴-1,4'-피페리딘]-1'-일)메타논;

(229) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메타논;

(230) N-싸이클로펜틸-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(231) N-싸이클로부틸-4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(232) (3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(233) tert-부틸 4-((4-(4-(5-하이드록시펜틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(234) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(5-하이드록시펜틸)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(235) (2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(236) tert-부틸 4-((4-(4-((2-하이드록시에틸)(메틸)카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(237) tert-부틸 4-((4-(4-(1,3-디하이드록시프로판-2-일카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(238) tert-부틸 4-((4-(4-(3-하이드록시프로필카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(239) tert-부틸 4-((4-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(240) tert-부틸 4-((4-(4-(이소인돌린-2-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(241) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(이소인돌린-2-일)메타논;

(242) 4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-(3-하이드록시프로필)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(243) N-(3-하이드록시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(244) N-(퓨란-2-일메틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이

드;

(245) N-(3-에톡시프로필)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(246) 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(247) 4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-N-메톡시-N-메틸싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(248) N,N-비스(2-하이드록시에틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(249) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드;

(250) 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피롤리딘-3-온;

(251) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드;

(252) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카복스아마이드;

(253) (Z)-(3,3-비스(하이드록시메틸)-4-(메톡시이미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(254) (Z)-tert-부틸 6-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)-8-(메톡시이미노)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복시레이트;

(255) (Z)-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(8-(메톡시이미노)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)메타논 하이드로클로라이드;

(256) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(싸이클로프로필메틸)피페라진-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(257) tert-부틸 4-((4-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트

(258) (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(259) (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(260) N-(5-하이드록시펜틸)-4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥

사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카복스아마이드;

(261) tert-부틸 4-((4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(262) tert-부틸 4-((4-(4-(4-시아노싸이클로헥산카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(263) tert-부틸 4-((4-(4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(264) tert-부틸 4-((4-(4-(스피로[인덴-1,4'-피페리딘]-1'-일카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(265) tert-부틸 4-((4-(4-(3-옥소피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(266) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-카보나이트릴;

(267) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메타논;

(268) (2,3-디하이드로스피로[인덴-1,4'-피페리딘]-1'-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(269) (3-(에톡시이미노)피롤리딘-1-일)(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(270) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(메톡시이미노)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(271) tert-부틸 4-((4-(4-(4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(272) tert-부틸 4-((4-(4-(4-옥소피페리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(273) tert-부틸 4-((4-(4-(3-(메톡시이미노)피롤리딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(274) 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-온;

(275) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)피페리딘-4-온;

(276) (4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(277) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(하이드록시이미노)피페리딘-1-일)메타논;

(278) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리

딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(메톡시이미노)피페리딘-1-일)메타논;

(279) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(4-(메톡시이미노)피페리딘-1-일)메타논;

(280) tert-부틸 4-((4-(4-(3-옥소아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(281) tert-부틸 4-((4-(4-(3-(하이드록시이미노)아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(282) tert-부틸 4-((4-(4-(3-(메톡시이미노)아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트;

(283) 1-(4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)아제티딘-3-온;

(284) 1-(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔카보닐)아제티딘-3-온;

(285) (3-(하이드록시이미노)아제티딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논;

(286) (4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-(메톡시이미노)아제티딘-1-일)메타논;

(287) (4-(4-((1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)(3-(메톡시이미노)아제티딘-1-일)메타논;

(288) tert-부틸 4-((4-(4-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)싸이클로헥스-1-엔일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복시레이트; 및

(289) (3-하이드록시아제티딘-1-일)(4-(4-((1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)싸이클로헥스-3-엔일)메타논.

【청구항 5】

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

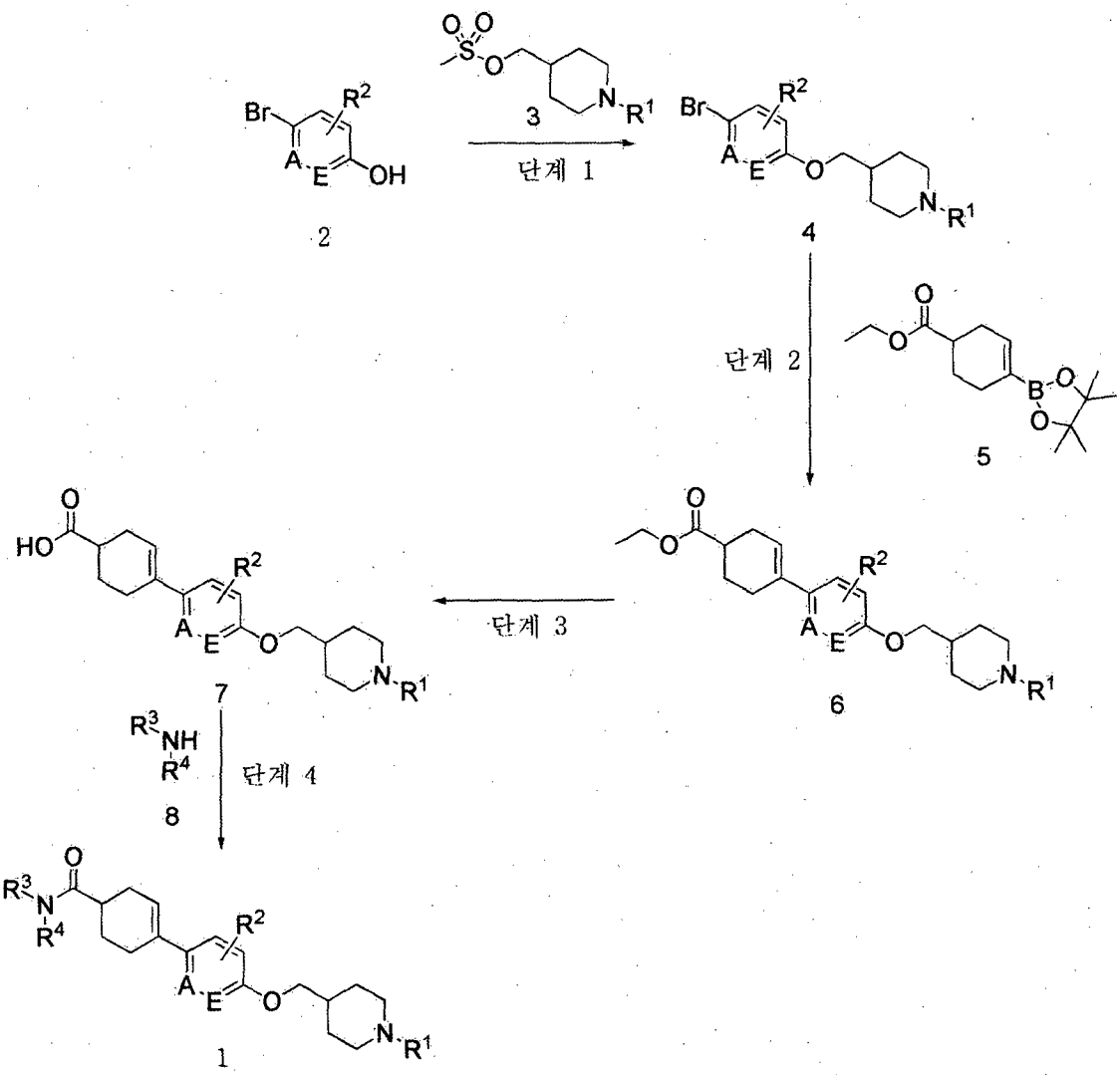
상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물을 염기와 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3); 및

상기 단계 3에서 제조한 화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 8로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 4);를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제

조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

R^1, R^2, R^3, R^4, A 및 E는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

【청구항 6】

제5항에 있어서,

상기 단계 3의 염기는 세슘카보네이트(Cs_2CO_3), 포타슘하이드록사이드(KOH), 소듐하이드록사이드(NaOH) 및 리튬하이드록사이드(LiOH)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법.

【청구항 7】

제1항의 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 8】

제7항에 있어서,

상기 화합물은 GPR-119(G protein-coupled receptor 119)를 활성화시켜 cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)의 세포 내 활성을 증가시키고, 신경 내분비 단백질인 GLP-1(Glucagon-like peptide-1) 방출을 유도하는 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 9】

제7항에 있어서,

상기 대사성 질환은 비만, Ⅰ형 당뇨병, Ⅱ형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증 및 X 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 10】

제1항의 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GPR-119(G protein-coupled receptor 119) 활성화제.

【청구항 11】

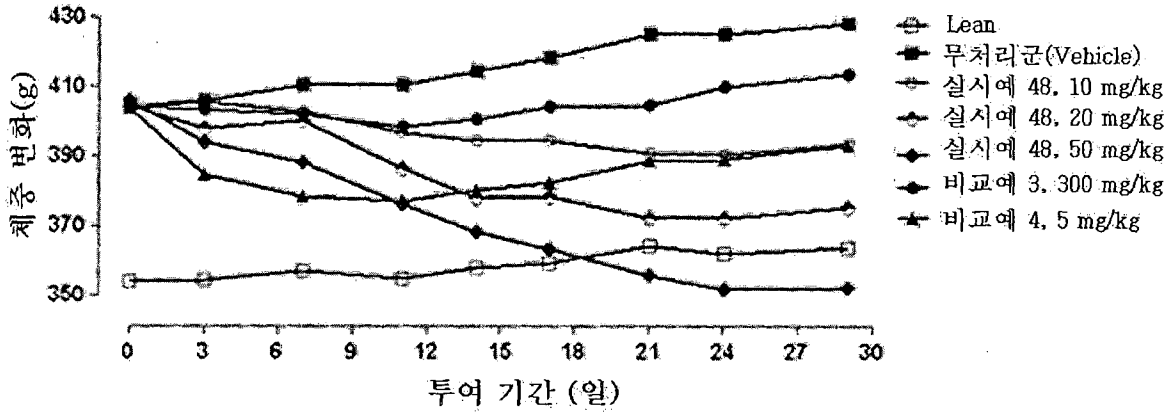
제1항의 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

【청구항 12】

제11항에 있어서,

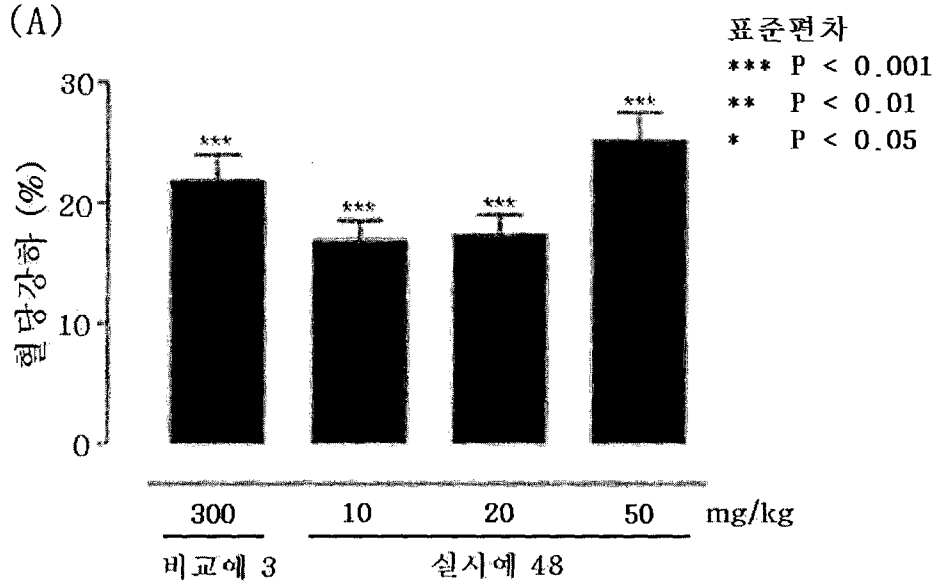
상기 대사성 질환은 비만, Ⅰ형 당뇨병, Ⅱ형 당뇨병, 부적합한 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증 및 X 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

【도 1】

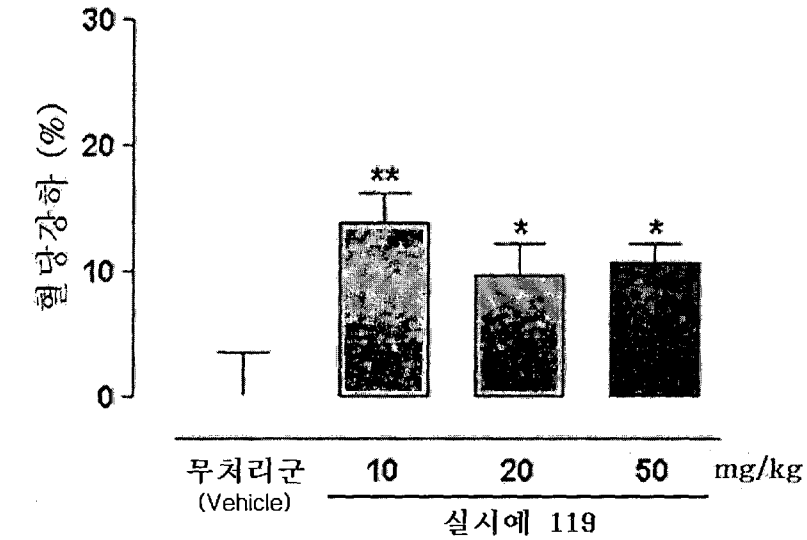

430
410
390
370
350
체중 변화(g)
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
투여 기간 (일)
Lean
무처리군(Vehicle)
실시예 48, 10 mg/kg
실시예 48, 20 mg/kg
실시예 48, 50 mg/kg
비교예 3, 300 mg/kg
비교예 4, 5 mg/kg

【도 2】

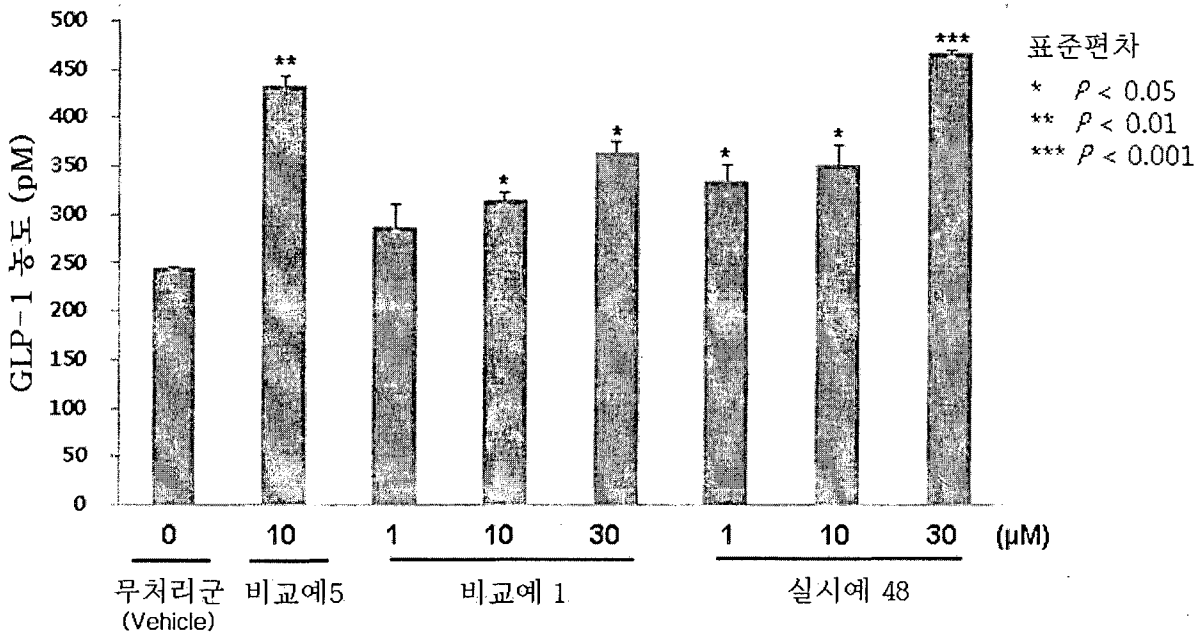
(A)


표준편차
*** P < 0.001
** P < 0.01
* P < 0.05
혈당강하 (%)
30
20
10
0
***
300
10
20
50
mg/kg
비교예 3
실시예 48

(B)


혈당강하 (%)
30
20
10
0
**
*
*
무처리군
(Vehicle)
10
20
50
mg/kg
실시예 119

【도 3】


GLP-1 농도 (pM)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
**
*
*
*
*
***
표준편차
* P < 0.05
** P < 0.01
*** P < 0.001
0
10
1
10
30
1
10
30
(μM)
무처리군
(Vehicle)
비교예5
비교예 1
실시예 48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2015/004449

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 211/06(2006.01)i, C07D 211/02(2006.01)i, A61K 31/4406(2006.01)i, A61K 31/435(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i, A61P 9/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 211/06; C07D 211/30; A61K 31/445; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 211/22; C07D 211/02; A61K 31/4406; A61K 31/435; A61P 3/10; A61P 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), Keywords & STN: cyclohexene, metabolic syndrome, GPR-119, diabetes, obesity, insulin, dyslipidemia

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008-070692 A2 (SMITHKINE BEECHAM CORPORATION et al.) 12 June 2008 See abstract, claim 1, example 25, pages 2, 7, 34, 35.	1-12
X	WO 2013-187646 A1 (CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.) 19 December 2013 See abstract, claims 1, 8, 9, pages 21, 48, 49.	1-12
X	WO 2009-106565 A1 (BIOVITRUM AB. (PUBL) et al.) 03 September 2009 See abstract, pages 25, 41, 57, claims 1, 15.	1-12
X	WO 2008-025798 A1 (BIOVITRUM AB. (PUBL) et al.) 06 March 2008 See abstract, examples 105, 106, claims 1, 27, pages 58-62.	1-12
A	WO 91-03243 A1 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 21 March 1991 See abstract, claim 1, table 17.	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 AUGUST 2015 (21.08.2015)	**21 AUGUST 2015 (21.08.2015)**
Name and mailing address of the ISA/**KR** Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2015/004449

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2008-070692 A2	12/06/2008	AT 528300 T	15/10/2011
		AU 2007-329395 A1	12/06/2008
		AU 2007-329395 B2	31/05/2012
		BR PI0719941A2	22/04/2014
		CA 2671749 A1	12/06/2008
		CA 2671749 C	09/07/2013
		CN 101657471 A	24/02/2010
		CN 101657471 B	03/07/2013
		CO 6210752 A2	20/10/2010
		CR 10852 A	12/08/2009
		DO P2009000134 A	15/10/2009
		EA 015835 B1	30/12/2011
		EA 200900623 A1	30/12/2009
		EP 2094683 A2	02/09/2009
		EP 2094683 B1	12/10/2011
		EP 2325182 A1	25/05/2011
		ES 2374952 T3	23/02/2012
		HK 1130261 A1	22/06/2012
		IL 198922 D0	17/02/2010
		JP 05-330260 B2	30/10/2013
		JP 2010-512334 T	22/04/2010
		KR 20090097184 A	15/09/2009
		MA 30983B1	01/12/2009
		MX 2009005935 A	30/06/2009
		NO 20092034 A	30/06/2009
		NZ 577219 A	25/11/2011
		UA 97817 C2	26/03/2012
		US 2010-0029650 A1	04/02/2010
		US 2012-077812 A1	29/03/2012
		US 8101634 B2	24/01/2012
		WO 2008-070692 A3	21/08/2008
		WO 2008-070692 A8	24/12/2008
WO 2013-187646 A1	19/12/2013	AU 2013-275090 A1	19/12/2013
		CA 2867114 A1	19/12/2013
		CN 104364246 A	18/02/2015
		EP 2858986 A1	15/04/2015
		KR 10-1535954 B1	10/07/2015
		KR 20130139176 A	20/12/2013
		PH 12014502567 A1	21/01/2015
		US 2015-0166480 A1	18/06/2015
WO 2009-106565 A1	03/09/2009	NONE	
WO 2008-025798 A1	06/03/2008	AU 2007-291252 A1	06/03/2008
		AU 2007-291254 A1	06/03/2008
		CA 2660699 A1	06/03/2008
		CA 2661371 A1	06/03/2008
		EP 2059516 A1	20/05/2009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 2059517 A1	20/05/2009
		JP 2010-501629 A	21/01/2010
		JP 2010-501629 T	21/01/2010
		JP 2010-501630 A	21/01/2010
		JP 2010-501630 T	21/01/2010
		US 2008-0058339 A1	06/03/2008
		US 2008-0103123 A1	01/05/2008
		US 2008-0103141 A1	01/05/2008
		WO 2008-025799 A1	06/03/2008
		WO 2008-025800 A1	06/03/2008
WO 91-03243 A1	21/03/1991	AU 6354890 A	08/04/1991
		AU 645502 B2	20/01/1994
		CA 2064219 A1	09/03/1991
		EP 0490962 A1	24/06/1992
		EP 0490962 A1	26/02/1997
		EP 0490962 A4	03/03/1993
		FI 920689 A0	18/02/1992
		FI 920689 D0	18/02/1992
		HU 64746 A2	28/02/1994
		HU 9200772 D0	28/05/1992
		HU T64746 A	28/02/1994
		IE 903268 A1	13/03/1991
		IL 95640 D0	30/06/1991
		JP 5505172 T	05/08/1993
		KR 10-1992-0702223 A	03/09/1992
		NZ 235242 A	26/08/1993
		US 05109002 A	28/04/1992
		US 05243048 A	07/09/1993
		US 05266572 A	30/11/1993
		US 05296479 A	22/03/1994

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2015/004449

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 211/06(2006.01)i, C07D 211/02(2006.01)i, A61K 31/4406(2006.01)i, A61K 31/435(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i, A61P 9/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
C07D 211/06; C07D 211/30; A61K 31/445; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 211/22; C07D 211/02; A61K 31/4406; A61K 31/435; A61P 3/10; A61P 9/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), 키워드 & STN : 사이클로헥센, 대사성 질환, GPR-119, 당뇨, 비만, 인슐린, 이상지질혈증

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2008-070692 A2 (SMITHKINE BEECHAM CORPORATION 등) 2008.06.12 요약, 청구항 1, 실시예 25, 페이지 2, 7, 34, 35 참조.	1-12
X	WO 2013-187646 A1 (CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.) 2013.12.19 요약, 청구항 1, 8, 9, 페이지 21, 48, 49 참조.	1-12
X	WO 2009-106565 A1 (BIOVITRUM AB (PUBL) 등) 2009.09.03 요약, 페이지 25, 41, 57, 청구항 1, 15 참조.	1-12
X	WO 2008-025798 A1 (BIOVITRUM AB (PUBL) 등) 2008.03.06 요약, 실시예 105, 106, 청구항 1, 27, 페이지 58-62 참조.	1-12
A	WO 91-03243 A1 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 1991.03.21 요약, 청구항 1, 표 17 참조.	1-12

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2015년 08월 21일 (21.08.2015)	2015년 08월 21일 (21.08.2015)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관
윤소라
전화번호 +82-42-481-3367

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2015/004449

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2008-070692 A2	2008/06/12	AT 528300 T	2011/10/15
		AU 2007-329395 A1	2008/06/12
		AU 2007-329395 B2	2012/05/31
		BR PI0719941A2	2014/04/22
		CA 2671749 A1	2008/06/12
		CA 2671749 C	2013/07/09
		CN 101657471 A	2010/02/24
		CN 101657471 B	2013/07/03
		CO 6210752 A2	2010/10/20
		CR 10852 A	2009/08/12
		DO P2009000134 A	2009/10/15
		EA 015835 B1	2011/12/30
		EA 200900623 A1	2009/12/30
		EP 2094683 A2	2009/09/02
		EP 2094683 B1	2011/10/12
		EP 2325182 A1	2011/05/25
		ES 2374952 T3	2012/02/23
		HK 1130261 A1	2012/06/22
		IL 198922 D0	2010/02/17
		JP 05-330260 B2	2013/10/30
		JP 2010-512334 T	2010/04/22
		KR 20090097184 A	2009/09/15
		MA 30983B1	2009/12/01
		MX 2009005935 A	2009/06/30
		NO 20092034 A	2009/06/30
		NZ 577219 A	2011/11/25
		UA 97817 C2	2012/03/26
		US 2010-0029650 A1	2010/02/04
		US 2012-077812 A1	2012/03/29
		US 8101634 B2	2012/01/24
		WO 2008-070692 A3	2008/08/21
		WO 2008-070692 A8	2008/12/24
WO 2013-187646 A1	2013/12/19	AU 2013-275090 A1	2013/12/19
		CA 2867114 A1	2013/12/19
		CN 104364246 A	2015/02/18
		EP 2858986 A1	2015/04/15
		KR 10-1535954 B1	2015/07/10
		KR 20130139176 A	2013/12/20
		PH 12014502567 A1	2015/01/21
		US 2015-0166480 A1	2015/06/18
WO 2009-106565 A1	2009/09/03	없음	
WO 2008-025798 A1	2008/03/06	AU 2007-291252 A1	2008/03/06
		AU 2007-291254 A1	2008/03/06
		CA 2660699 A1	2008/03/06
		CA 2661371 A1	2008/03/06
		EP 2059516 A1	2009/05/20

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EP 2059517 A1	2009/05/20
		JP 2010-501629 A	2010/01/21
		JP 2010-501629 T	2010/01/21
		JP 2010-501630 A	2010/01/21
		JP 2010-501630 T	2010/01/21
		US 2008-0058339 A1	2008/03/06
		US 2008-0103123 A1	2008/05/01
		US 2008-0103141 A1	2008/05/01
		WO 2008-025799 A1	2008/03/06
		WO 2008-025800 A1	2008/03/06
WO 91-03243 A1	1991/03/21	AU 6354890 A	1991/04/08
		AU 645502 B2	1994/01/20
		CA 2064219 A1	1991/03/09
		EP 0490962 A1	1992/06/24
		EP 0490962 A1	1997/02/26
		EP 0490962 A4	1993/03/03
		FI 920689 A0	1992/02/18
		FI 920689 D0	1992/02/18
		HU 64746 A2	1994/02/28
		HU 9200772 D0	1992/05/28
		HU T64746 A	1994/02/28
		IE 903268 A1	1991/03/13
		IL 95640 D0	1991/06/30
		JP 5505172 T	1993/08/05
		KR 10-1992-0702223 A	1992/09/03
		NZ 235242 A	1993/08/26
		US 05109002 A	1992/04/28
		US 05243048 A	1993/09/07
		US 05266572 A	1993/11/30
		US 05296479 A	1994/03/22