(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월18일
(11) 등록번호 10-2615098
(24) 등록일자 2023년12월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4015* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 207/277 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/4015 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7000303
(22) 출원일자(국제) 2018년06월08일
심사청구일자 2021년06월07일
(85) 번역문제출일자 2020년01월06일
(65) 공개번호 10-2020-0015937
(43) 공개일자 2020년02월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/036635
(87) 국제공개번호 WO 2018/227067
국제공개일자 2018년12월13일
(30) 우선권주장
62/517,259 2017년06월09일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP03075726 A1
WO2014111465 A1

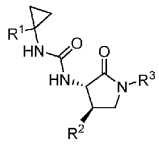
(73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
스몰히어, 조앤 엠.
미국 19067 펜실베이니아주 와인우드 드라이브 야들리 709
우츠, 니콜라스 알.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 13 항 심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 **시클로프로필 우레아 포르밀 펩티드 2 수용체 및 포르밀 펩티드 1 수용체 효능제**

(57) 요 약

개시내용은 포르밀 펩티드 2 (FPR2) 수용체 효능제 및/또는 포르밀 펩티드 1 (FPR1) 수용체 효능제인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 개시내용은 또한 예를 들면, 아테롬성동맥경화증, 심부전, 및 관련 질환의 치료를 위해 상기 화합물을 사용하는 방법 및 조성물을 제공한다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C07D 207/277 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 409/12 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)
C07D 417/12 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)

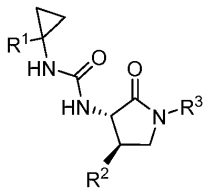
(72) 발명자
발렌테, 메리아 네이셀
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
로시, 카렌 에이.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
킥, 엘렌 케이.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



I

여기서,

R^1은 페닐, 비페닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, (페닐)티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 나프티리디닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 벤질, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 페닐시클로헥실옥시, (트리플루오로알콕시)알콕시, 테트라히드로나프틸알콕시, 비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-7-일알콕시, 나프틸알콕시, 페닐알콕시, 비페닐알콕시, (2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)메톡시, (시클로알킬)알콕시, ((페닐)알콕시)알콕시, 및 페녹시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환되고;

R^2는 페닐, 피리디닐, 또는 디히드로벤조푸라닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알콕시, 듀테로알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환되고;

R^3은 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, (시클로알킬)알킬, 시아노알킬, 아릴알킬 또는 메틸헤테로아릴알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1은 페닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, (페닐)티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 나프티리디닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 및 ((페닐)알콕시)알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환되고;

R^2는 페닐, 피리디닐, 또는 디히드로벤조푸라닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 1-3개의 치환기로 치환되고;

R^3은 수소, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, (시클로알킬)알킬, 시아노알킬, 아릴알킬 또는 메틸헤테로아릴알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1은 페닐, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 나프탈레닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, (페닐)티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 나프티리디닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환되고;

R^2는 페닐, 피리디닐, 또는 디히드로벤조푸라닐이며 할로 및 알콕시로부터 선택된 1-3개의 치환기로 치환되고;

R^3은 수소, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, (시클로알킬)알킬, 시아노알킬, 아릴알킬 또는 메틸헤테로아릴알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^1은 페닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 나프탈레닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, (페닐)티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 벤조티오페닐, 인다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤로피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 나프티리디닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환되고;

R^2는 페닐 또는 디히드로벤조푸라닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 1-3개의 치환기로 치환되고;

R^3은 수소, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, (시클로알킬)알킬, 시아노알킬, 아릴알킬 또는 메틸헤테로아릴알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1은 페닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, (페닐)티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1은 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 나프탈레닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 나프티리디닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R^1은 페닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 나프탈레닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, (페닐)티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 벤조티오페닐, 인다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤로피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 나프티리디닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^2는 페닐 또는 디히드로벤조푸라닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 1-3개의 치환기로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R^3은 수소, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, (시클로알킬)알킬, 시아노알킬, 아릴알킬 또는 메틸헤테로아릴알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, R^3은 수소, 알킬, 또는 히드록시알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 심장 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 심장 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 심장 질환이 협심증, 불안정형 협심증, 심근경색, 심부전, 급성 관상동맥 질환, 급성 심부전, 만성 심부전 및 심장 의인성 손상으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 치료가 심근경색후 치료인 제약 조성물.

청구항 14

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 6월 9일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/517,259의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 배경

[0004] 본 발명은 포르밀 펩티드 2 (FPR2) 수용체 효능제 및/또는 포르밀 펩티드 1 (FPR1) 수용체 효능제인 신규 화합물, 그를 함유하는 조성물 및 예를 들면, 아테롬성동맥경화증, 심부전, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 및 관련 질환의 치료에서의 그를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 포르밀 펩티드 수용체 2 (FPR2)는 주로 포유동물 식세포 백혈구에 의해 발현되고 숙주 방어 및 염증에서 중요한 것으로 공지된 7개의 막횡단 도메인, G 단백질-커플링된 수용체의 작은 그룹에 속한다. FPR2는 FPR1 및 FPR3과 상당한 서열 상동성을 공유한다. 총체적으로, 이들 수용체는 화학 유인물질로 작용하고 식세포를 활성화시키는 N-포르밀 및 비포르밀 펩티드를 비롯한 다수의 구조적으로 다양한 군의 효능제에 결합한다. 내인성 항염증 펩티드 아넥신 A1 및 그의 N-말단 단편 또한 인간 FPR1 및 FPR2에 결합한다. 중요하게는, 작은 해소촉진 매개체(pro-resolution mediators) (SPM)의 새로이 발견된 부류에 속하는 항염증 에이코사노이드 리폭신 A_4가 FPR2에 대한 특이적 효능제로 확인된 바 있다 (문헌 [Ye RD., et al., Pharmacol. Rev., 2009, 61, 119-61]).

[0006] 내인성 FPR2 해소촉진 리간드, 예컨대 리폭신 A_4, 및 아넥신 A1은 수용체에 결합하여 폭넓은 배열의 다양한 세포질 캐스케이드 예컨대 Gi 커플링, Ca^{2+} 가동화 및 β-아레스틴 동원(β-arrestin recruitment)을 유발한다. 리폭신 A_4에 의한 FPR2 활성화는 펩티드성 효능제, 예컨대 혈청 아밀로이드 A (SAA)의 효과를 변경하며, 세포 유형에 따라 인산화 경로에 대한 대안적인 효과를 갖는다. 리폭신은 호중구, 대식세포, T-, 및 B-세포를 포함하는 선천성 및 적응성 면역계 둘 다의 성분을 조절한다. 호중구에서, 리폭신은 그들의 이동성, 세포독성 및 수명을 조정한다. 대식세포에서, 리폭신은 그들의 아폽토시스를 방지하고 에페로시토시스(efferocytosis)를 증진시킨다. 대부분의 염증 세포에서, 리폭신은 또한 몇몇 염증유발 시토카인(pro-inflammatory cytokine) 예컨

대 IL-6, IL-1β 및 IL-8의 발현을 하향-조절할 뿐만 아니라, 항염증성 시토카인 IL-10의 발현을 상향-조절한다 (문헌 [Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N,. J. Inflamm. Res., 2015, 8, 181-92]). 호중구 및 대식세포에 대한 리폭신의 1차 효과는 염증의 종결 및 염증 해소의 개시이다. 후자는 주로 항섬유화 상처 치유 및 손상된 조직의 항상성으로의 복귀를 증진시키는데 기여한다 (문헌 [Romano M., et al., Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63]).

[0007] 만성 염증은 많은 인간 질환의 발병기전의 경로의 부분이며, FPR2 효능제를 사용한 해소 경로의 자극은 보호 및 수복 효과를 둘 다 가질 수 있다. 허혈-재관류(Ischaemia-reperfusion) (I/R) 손상은 높은 이환율 및 사망률과 연관된 여러 질환 예컨대 심근 경색 및 졸중의 공통적인 특색이다. 허혈-재관류 손상으로 인한 심근세포 사멸 및 병리학적 재형성과 연관된 비-생산적 상처 치유는 반흔 형성, 섬유증, 및 점진적인 심장 기능의 상실로 이어진다. FPR2 조정은 손상 후 심근 상처 치유를 증진시키고 유해 심근 재형성을 감소시키는 것으로 제안된다 (문헌 [Kain V., et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 2015, 84, 24-35]). 또한 중추 신경계에서, FPR2 해소촉진 효능제는 다양한 임상적 I/R 상태 예컨대 뇌졸중 (문헌 [Gavins FN., Trends Pharmacol. Sci., 2010, 31, 266-76]) 및 I/R 유발 척수 손상 (문헌 [Liu ZQ, et al., Int. J. Clin. Exp. Med., 2015, 8, 12826-33])의 치료를 위한 유용한 치료제일 수 있다.

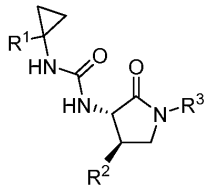
[0008] I/R 유발 손상 치료를 위해 신규 해소촉진 효능제를 사용하여 FPR2를 표적화하는 것의 유익한 효과뿐만 아니라, 이들 리간드의 유용성은 다른 질환에 또한 적용될 수 있다. 심혈관계에서 FPR2 수용체 및 그의 해소촉진 효능제는 아테롬발생-플라크 안정화 및 치유를 담당하는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Petri MH., et al., Cardiovasc. Res., 2015, 105, 65-74; 및 Fredman G., et al., Sci. Trans. Med., 2015, 7(275); 275ra20]). FPR2 효능제는 또한 만성 염증성 인간 질환 예를 들어 감염성 질환, 건선, 피부염, 안구 염증, 패혈증, 통증, 대사성/당뇨병 질환, 암, COPD, 천식 및 알레르기성 질환, 낭성 섬유증, 급성 폐 손상 및 섬유증, 류마티스성 관절염 및 다른 관절 질환, 알츠하이머병, 신장 섬유증, 및 기관 이식의 전임상 모델에서 유익한 것으로 나타났다 (문헌 [Romano M., et al., Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63, Perrett, M., et al., Trends in Pharm. Sci., 2015, 36, 737-755]).

발명의 내용

[0009] 발명의 설명

[0010] 본 발명은 포르밀 펩티드 2 (FPR2) 수용체 효능제 및/또는 포르밀 펩티드 1 (FPR1) 수용체 효능제인 화학식 I의 화합물, 그를 함유하는 조성물 및 예를 들면, 아테롬성동맥경화증, 심부전, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 및 관련 질환의 치료에서의 그의 사용 방법을 포함한다.

[0011] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이고



I

[0012]

[0013] 여기서,

[0014] R^1은 페닐, 비페닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, (페닐)티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 나프티리디닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 벤질, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 페닐시클로헥실옥시, (트리플루오로알콕시)알콕시, 테트라히드로나프틸알콕시, 비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-7-일알콕시, 나프틸알콕시, 페닐알콕시, 비페닐알콕시, (2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)메톡시, (시클로알킬)알콕시, ((페닐)알콕시)알콕시, 및 페녹시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환되고;

[0015] R^2는 페닐, 피리디닐, 또는 디히드로벤조푸라닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알콕시, 듀테로알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환되고;

[0016] R^3은 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, (시클로알킬)알킬, 시아노알킬, 아릴알킬 또는 메틸헤테로아릴알킬이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 측면은

[0018] R^1은 페닐, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 나프탈레닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, (페닐)티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 나프티리디닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환되고;

[0019] R^2는 페닐, 피리디닐, 또는 디히드로벤조푸라닐이며 할로 및 알콕시로부터 선택된 1-3개의 치환기로 치환되고;

[0020] R^3은 수소, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, (시클로알킬)알킬, 시아노알킬, 아릴알킬 또는 메틸헤테로아릴알킬인

[0021] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0022] 본 발명의 또 다른 측면은

[0023] R^1은 페닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 나프탈레닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, (페닐)티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 벤조티오페닐, 아즈인돌릴, 인다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤로피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 나프티리디닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환되고;

[0024] R^2는 페닐 또는 디히드로벤조푸라닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 1-3개의 치환기로 치환되고;

[0025] R^3은 수소, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, (시클로알킬)알킬, 시아노알킬, 아릴알킬 또는 메틸헤테로아릴알킬인

[0026] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0027] 본 발명의 또 다른 측면은

[0028] R^1이 페닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, (페닐)티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0029] 본 발명의 또 다른 측면은 R^1이 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 나프탈레닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 나프티리디닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0030] 본 발명의 또 다른 측면은 R^1이 페닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 나프탈레닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, (페닐)티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 벤조티오페닐, 인다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤로피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 나프티리디닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0031] 본 발명의 또 다른 측면은 R^1이 페닐, 나프틸, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 벤조티오페닐, 벤즈티아졸릴, 벤족사졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 아자인돌릴, 나프티리디닐, 2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔릴, 피롤릴, 푸라닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 또는 티아디아졸릴이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 페닐, 및 SO_2R^3으로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물이

다.

[0032] 본 발명의 또 다른 측면은 R^1이 페닐, 4-메틸페닐, 3,5-디메틸페닐, 3,4-디클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 4-시아노페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 3-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐, 3,5-디-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메톡시페닐, 4-클로로-3-메틸페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-클로로-4-트리플루오로메톡시페닐, 3-클로로-4-메틸페닐, 2-나프틸, 3-클로로-4-트리플루오로메틸페닐, 6-메톡시-2-나프틸, 3-메틸-5-트리플루오로메틸페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-메틸-5-트리플루오로메톡시페닐, 3-클로로-5-트리플루오로메톡시, 2-피리딜, 6-클로로-2-피리딜, 5-클로로-2-피리딜, 6-메틸-2-피리딜, 6-메틸-2-피리딜, 4-메틸-2-피리딜, 5-트리플루오로메틸-2-피리딜, 6-플루오로-2-피리딜, 4,6-디메틸-2-피리디닐, 6-메틸-2-피리딜, 5-메틸-2-피리딜, 6-클로로-4-메틸-2-피리딜, 5-클로로-6-메틸-2-피리딜, 6-클로로-2-피리딜, 2-클로로-4-피리디닐, 1,5-나프티리딘-2-일, 벤족사졸-2-일, 5-메틸-2-옥사졸릴, 4-메톡시-2-벤즈티아졸릴, 2-퀴놀리닐, 4,6-디메틸-2-피리미디닐, 3-이소퀴놀리닐, 3-피리다지닐, 6-메톡시-2-벤즈티아졸릴, 1,7-나프티리딘-2-일, 6-메틸-2-피라지닐, 1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일, 5-벤조티오페닐, 2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일, 2-벤족사졸릴, 6-클로로-2-퀴놀리닐, 2-클로로-4-피리디닐, 6-클로로-2-벤족사졸릴, 2-벤즈티아졸릴, 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일, 1-메틸-1H-인다졸-6-일, 5-클로로-2-벤족사졸릴, 5-페닐-2-티아졸릴, 6-벤즈티아졸릴, 2-메틸-4-티아졸릴, 4-메틸-2-티아졸릴, 1-(2,2-디메틸-2H-크로멘-6-일, 5-트리플루오로메톡시-2-벤족사졸릴, 6-트리플루오로메틸-2-벤족사졸릴, 5-메틸-2-벤족사졸릴, 및 에톡시카르보닐로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0033] 본 발명의 또 다른 측면은 R^2가 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티에닐, 벤조푸라닐, 디히드로벤조푸라닐, 인돌리닐, 인다닐, 인다노닐, 크로마닐이며 시아노, 할로, 알킬, 듀테로알콕시, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 1-3개의 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0034] 본 발명의 또 다른 측면은 R^2가 페닐 또는 디히드로벤조푸라닐이며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택된 1-3개의 치환기로 치환된 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0035] 본 발명의 또 다른 측면은 R^2가 2,6-디플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메톡시-2-피리디닐, 6-플루오로-2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 2,6-디플루오로-4-(메톡시-d3)페닐, 2,6-디플루오로-4-디플루오로메톡시페닐, 4-브로모-2,6-디플루오로페닐, 및 2,4,6-트리플루오로페닐로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0036] 본 발명의 또 다른 측면은 R^3이 수소, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, (시클로알킬)알킬, 시아노알킬, 아릴알킬 또는 메틸헤테로아릴알킬인 화학식 I의 화합물이다;

[0037] 본 발명의 또 다른 측면은 R^3이 수소, 알킬, 히드록시알킬, 또는 알콕시알킬인 화학식 I의 화합물이다;

[0038] 본 발명의 또 다른 측면은 R^3이 수소, 알킬, 또는 히드록시알킬인 화학식 I의 화합물이다;

[0039] 본 발명의 또 다른 측면은 R^3이 수소, 메틸, 프로필, 시클로프로필메틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2-히드록시에틸, 이소부틸, 1,1-디메틸-2-히드록시에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 또는 (5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸인 화학식 I의 화합물이다.

[0040] 화학식 I의 화합물에 대하여, 가변 치환기 예를 들어 R^1, R^2, 및 R^3의 임의의 예의 범주는 가변 치환기의 임의의 다른 예의 범주와 독립적으로 사용될 수 있다. 이에 따라 본 발명은 상이한 측면의 조합을 포함한다.

[0041] 달리 명시되지 않는 한, 이들 용어는 하기 의미를 갖는다. "알킬"은 1 내지 6개의 탄소로 이루어진 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. "알케닐"은 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소로 이루어진 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. "알키닐"은 적어도 1개의 삼중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. "시클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소로 이루어진 모노시클릭 고리계를 의미한다. 탄화수소 모이어티를 갖는 용어 (예를 들어, 알콕시)는 탄화수소 부분에 대한 직쇄형 및 분지형 이성질체를 포함한다. "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다. "할로알킬" 및 "할로알콕시"는 모노할로 내지 퍼할로의 모든 할로겐화 이성질체를 포함한다. "아릴"은 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소 기를 의미한다. 비시클릭 고리계는 방향족 또는 비-방향족 카르보

시클릭 고리에 융합된 페닐 기로 이루어질 수 있다. 아릴 기의 대표적인 예는 페닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 및 테트라히드로나프틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "헤테로아릴"은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 모노시클릭 또는 8 내지 11원 비시클릭 방향족 고리계를 의미한다. 결합 부착 위치가 규정되지 않은 경우에, 결합은 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해된 바와 같이 임의의 적절한 위치에 부착될 수 있다. 치환기와 결합 패턴의 조합은 단지 관련 기술분야의 기술자에 의해 이해된 바와 같이 안정한 화합물이 되는 것들만이다. 괄호 및 다중괄호 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 결합 관계를 명확하게 하고자 하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 예컨대 ((R)알킬)은 치환기 R로 추가로 치환된 알킬 치환기를 의미한다.

[0042] 헤테로아릴은 N-치환된 피리디노닐을 포함한다:

[0043] 본 발명은 화합물의 모든 제약상 허용되는 염 형태를 포함한다. 제약상 허용되는 염은 반대 이온이 화합물의 생리학적 활성 또는 독성에 현저하게 기여하지 않고, 그 자체로 약리학적 등가물로서 기능하는 것이다. 이들 염은 상업적으로 입수가능한 시약을 사용하여 통상의 유기 기술에 따라 제조될 수 있다. 일부 음이온성 염 형태는 아세테이트, 아시스트레이트, 베실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 글루쿠로네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 아이오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 크시노포에이트를 포함한다. 일부 양이온성 염 형태는 암모늄, 알루미늄, 벤자틴, 비스무트, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 4-페닐시클로헥실아민, 피페라진, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연을 포함한다.

[0044] 본 발명의 화합물의 일부는 입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 비롯한 화합물의 모든 입체이성질체 형태를 포함한다. 입체이성질체의 제조 및 분리 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 본 발명은 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다. 본 발명은 회전장애이성질체 및 회전 이성질체를 포함한다.

[0045] 본 발명은 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 이용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 생물학적 활성을 결정하는데 있어서 표준물 및 시약으로서의, 다양한 잠재적 용도를 가질 수 있다. 안정성 동위원소의 경우에, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적, 또는 약동학적 특성을 유리하게 변형시키는 잠재력을 가질 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 생물학적 방법

[0047] N-포르밀 펩티드 수용체 (FPR)는 염증 동안 백혈구 반응을 촉진하는 화학 유인물질 수용체의 패밀리이다. FPR은 7개의 막횡단 도메인 G 단백질-커플링된 수용체 슈퍼패밀리에 속하고, 억제 G-단백질 (Gi)에 연결된다. 패밀리 구성원 3종 (FPR1, FPR2 및 FPR3)은 인간에서 확인되었고, 다양한 분포로 골수 세포에서 우세하게 발견되며, 또한 다수의 기관 및 조직에서 보고된 바 있다. 효능제 결합 후에, FPR은 다수의 생리학적 경로, 예컨대 세포내 신호전달, Ca^{2+} 가동화 및 전사를 활성화한다. 패밀리는 염증유발 및 해소촉진 하류 반응 둘 다를 활성화하는 단백질, 폴리펩티드 및 지방산 대사물을 포함하는 다양한 세트의 리간드와 상호작용한다.

[0048] FPR2 수용체는 다중 리간드에 결합하여 염증성 및 항염증성 반응을 촉발시킨다. FPR2에 의한 염증 매개체 방출은 내인성 단백질 리간드 예컨대 혈청 아밀로이드 A (SAA) 및 아밀로이드 β (1-42)에 의해 촉진되고, 반면에 염증의 해소는 아라키돈산 대사물, 리폭신 A4 (LXA4) 및 Epi-리폭신 (ATL) 및 도코사헥센산 대사물, 레졸빈 D1 (RvD1)을 포함하는 리간드에 의해 유발된다. 해소촉진 지방산 대사물은 FPR2 수용체를 통하여 대식세포에 의한 아폽토시스 호중구의 식세포작용을 자극함으로써 염증의 억제 및 해소를 매개한다. 아폽토시스 호중구의 제거는 해소촉진 경로를 활성화하는 시토카인의 방출을 유발한다.

[0049] FPR1 수용체는 본래 N-포르밀메티오닌 함유 펩티드, 예컨대 N-포르밀메티오닌-류실-페닐알라닌 (FMLP)에 대한 고친화도 수용체로서 단리되었다. 상기 단백질은 포유동물 식세포 및 혈액 백혈구를 침입 병원체 또는 염증발생 조직의 부위로 향하게 하고, 병원체를 사멸시키고 세포 파편을 제거하기 위해 이들 세포를 활성화한다.

[0050] FPR2 및 FPR1 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP) 검정. 포르스콜린 (FPR2에 대하여 5 μM 최종 또는 FPR1에 대하여 10 μM 최종) 및 IBMX (200 μM 최종)의 혼합물을 1.7 nM 내지 100 μM의 범위의 최종 농도에서 DMSO (1 % 최종) 중의 시험 화합물로 사전에 점찍은(pre-dotted) 384-웰 프록시플레이트(Proxiplate) (퍼킨-엘머(Perkin-Elmer))에 첨가하였다. 인간 FPR1 또는 인간 FPR2 수용체를 과발현하는 차이니즈 햄스터 난소 세포 (CHO)를 10 % 검증 FBS, 250 μg/ml 제오신 및 300 μg/ml 히그로마이신 (라이프 테크놀로지(Life Technologies))이 보충된 F-12 (햄스(Ham's)) 배지에서 배양하였다. 0.1 % BSA (퍼킨-엘머)가 보충된 둘베코의 PBS(Dulbecco's PBS) (칼슘 및 마그네슘과 함께) (라이프 테크놀로지)에 웰 당 2,000 개의 인간 FPR2 세포 또는 웰 당 4000 개의 인간 FPR1 세포를 첨가하여 반응을 개시하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 제조업체의 지침서에 따라 HTRF 하이레인지(HiRange) cAMP 검정 시약 키트 (시스바이오(Cisbio))를 사용하여 세포 내 cAMP 수준을 결정하였다. 크립테이트 접합된 항-cAMP 및 d2 형광단-표지된 cAMP의 용액을 공급된 용해 완충제 중에서 개별적으로 제조하였다. 반응이 완료되면, 동등 부피의 d2-cAMP 용액 및 항-cAMP 용액으로 세포를 용해시켰다. 1시간의 실온 인큐베이션 후, 400 nm 여기(excitation) 및 590 nm 및 665 nm에서의 이중 방출(dual emission)에서 엔비전(Envision) (퍼킨-엘머)을 사용하여 시간-분해 형광 강도를 측정하였다. 보정 곡선은 590 nm 방출로부터의 강도 대비 665 nm 방출로부터의 형광 강도 비를 cAMP 농도에 대해 플로팅함으로써 1 μM 내지 0.1 pM 범위의 농도에서 외부 cAMP 표준물을 사용하여 작성하였다. 그 다음 cAMP 수준 대 화합물 농도의 플롯으로부터 4-파라미터 로지스틱 방정식에 피팅함으로써, cAMP 생성을 억제하는 화합물의 효력 및 활성을 결정하였다.

[0051] 하기 개시된 예시된 실시예를 상기 기재된 FPR2 및 FPR1 cAMP 검정에서 시험하였고, FPR2 및/또는 FPR1 효능제 활성을 갖는 것을 확인하였다. 한 검정에서 ≤ 1 μM (1000 nM)의 IC_{50} 값의 범위가 관찰되었다. 하기 표 1은 하기 실시예에 대해 측정된 FPR2 및 FPR1 cAMP 검정의 EC_{50} 값을 열거한다.

[0052] 표 1.

화합물	hFPR1 cAMP EC50 (μM)	hFPR2 cAMP2 EC50 (μM)
1	0.82	0.0083
2	0.66	0.033
4	1.0	0.11
8	0.066	0.0057
19	2.3	0.049
26	0.32	0.0064
47	0.27	0.0023
48	0.14	0.0097
50	0.20	0.0017
53	0.43	0.012
63	1.5	0.034
67	0.70	0.063
85	1.6	0.012
94	0.026	0.0015
95	0.019	0.0017
96	0.12	0.0020
110	0.15	0.014
115	0.28	0.025
131	1.0	0.004

[0053]

[0054] 하기 실시예를 상기 기재된 hFPR2 검정에서 시험하였고 < 0.01 μM (10 nM)의 EC_{50} 값으로 FPR2 효능제 활성을

갖는 것을 확인하였다: 1, 17, 21, 22, 30, 32, 35, 36, 37, 38, 43, 44, 47, 48, 54, 61, 86, 94-108, 및 128-132.

[0055] 하기 실시예를 상기 기재된 hFPR2 검정에서 시험하였고 0.01 μM 내지 0.1 μM의 EC_{50} 값으로 FPR2 효능제 활성을 갖는 것을 확인하였다: 2, 4, 5, 6, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 24, 25, 28, 31, 34, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 49, 50, 51, 53, 58, 59, 62, 65, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 76, 79, 81, 82, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 92, 109-123 및 133-140.

[0056] 하기 실시예를 상기 기재된 hFPR2 검정에서 시험하였고 0.1 μM 내지 1 μM의 EC_{50} 값으로 FPR2 효능제 활성을 갖는 것을 확인하였다: 3, 7, 8, 9, 12, 15, 20, 23, 26, 27, 29, 33, 52, 55, 56, 60, 63, 64, 69, 70, 71, 75, 78, 80, 81, 91, 93, 124-127 및 141-142.

[0057] 제약 조성물 및 사용 방법

[0058] 본 발명의 화합물은 다양한 상태 및 장애 예를 들어 아테롬성동맥경화증, 심부전, 폐 질환 예를 들어, 천식, COPD, 낭성 섬유증; 신경염증성 질환 예를 들어 다발성 경화증, 알츠하이머병, 졸중; 및 만성 염증성 질환 예컨대 염증성 장 질환, 류마티스 관절염, 건선, 패혈증, 및 신장 섬유증의 치료를 위해 환자에 투여될 수 있다.

[0059] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 제약 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물이다.

[0060] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 적어도 1종의 다른 치료제 및 제약 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물이다.

[0061] 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어는 명시된 의미를 갖는다. 용어 "환자"는 해당 분야의 진료의가 결정하는 바와 같이 요법에 적합한 대상체를 의미하고, 이 분야의 진료의가 이해하는 바와 같이 FPR2 및/또는 FPR1 효능제를 사용한 치료로부터 잠재적으로 이익을 얻을 수 있는 인간을 비롯한 모든 적합한 포유동물 종을 포괄한다. 공통 위험 인자는 연령, 성별, 체중, 가족력, 수면 무호흡, 음주 또는 흡연, 신체적 비활동성 부정맥 또는 인슐린 저항성의 징후, 예컨대 흑색 극세포증, 고혈압, 이상지혈증 또는 다낭성 난소 증후군 (PCOS)을 포함한다. "치료하는" 또는 "치료"는 관련 기술분야의 진료의가 이해하는 바와 같이 환자의 치료를 포괄하고, 질환-상태를 억제하는 것, 즉 질환-상태 발병을 억제하는 것; 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 야기하는 것; 및/또는 환자에서 질환-상태가 발생하는 것을 예방하는 것을 포함한다. "치료 유효량"은 이 분야의 진료의가 이해하는 바와 같이 효과적인 또는 유익한 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0062] "제약 조성물"은 본 발명의 화합물을 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다. "제약상 허용되는 담체"는 관련 기술분야의 진료의가 이해하는 바와 같이 생물학적 활성제를 전달하기 위한 매질, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 퍼퓸제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제를 지칭한다.

[0063] 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 인자에 따라 제제화된다. 이들은 비제한적으로 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물을 투여할 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및 표적으로 하는 치료 적응증을 포함한다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 이들의 선택에 수반되는 인자에 대한 기재는 문헌 [Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)]와 같은 참조문헌에서와 같이 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0064] 고체 조성물은 일반적으로 투여 단위로 제제화되고, 용량당 약 1 내지 1000 mg의 활성 성분 형태를 제공하는 조성물이 바람직하다. 투여량의 일부 예는 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg 및 1000 mg이다.

[0065] 액체 조성물은 통상적으로 투여 단위 범위 내이다. 일반적으로, 액체 조성물은 1-100 mg/mL의 단위 투여량 범위 내일 것이다. 투여량의 일부 예는 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL 및 100 mg/mL이다.

[0066] 본 발명의 또 다른 측면은 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 심장 질환의 치료 방법이다.

[0067] 본 발명의 또 다른 측면은 협심증, 불안정형 협심증, 심근경색, 심부전, 급성 관상동맥 질환, 급성 심부전, 만성 심부전 및 심장 의인성 손상으로 이루어진 군으로부터 선택된 심장 질환의 치료 방법이다.

[0068] 본 발명의 또 다른 측면은 치료가 심근경색후인 심장 질환의 치료 방법이다.

[0069] 본 발명의 또 다른 측면은 심장 질환이 만성 심부전과 연관된 방법이다.

[0070] 본 발명의 또 다른 측면은 치료가 심근 상처 치유를 개선하기 위한 것인 방법이다.

[0071] 본 발명의 또 다른 측면은 치료가 심근 섬유증 감소를 개선하기 위한 것인 방법이다.

[0072] 본 발명은 모든 통상적인 투여 방식을 포괄하고; 경구 및 비경구 방법이 바람직하다. 일반적으로 투여 요법은 임상적으로 사용되는 다른 심혈관제와 유사할 것이다. 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법 및 투여를 위한 방식은 관련 기술분야의 진료의에 의해 공지된 공지된 인자에 따라 달라질 것이고, 수용자의 연령, 성별, 건강, 의학적 상태, 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로 및 목적하는 효과를 포함한다. 전형적으로, 1 일 투여량은 매일 0.1-100 mg/kg 체중일 것이다. 일반적으로, 보다 많은 화합물이 경구로 요구되고, 보다 적은 화합물이 비경구로 요구된다. 구체적 투여 요법은, 그러나, 의사에 의해 타당한 의학적 판단을 사용하여 결정될 것이다.

[0073] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 적어도 1종의 다른 치료제와 조합하여 환자에게 투여하는 것을 포함하는 심장 질환을 치료하는 방법이다.

[0074] 본 발명의 화합물은 상기 언급된 질환 또는 장애의 치료에 유용한 다른 적합한 치료제 예를 들어 항아테롬성동맥경화제, 항이상지혈증제, 항당뇨병제, 항고혈당제, 항고인슐린혈증제, 항혈전 작용제, 항망막병증제, 항신경병증제, 항신병증제, 항허혈제, 항고혈압제, 항비만제, 항고지혈증제, 항고트리글리세리드혈증제, 항고콜레스테롤혈증제, 항재협착제, 항췌장염제, 지질 강하제, 식욕감퇴제, 기억 증진제, 항치매제, 인지 촉진제, 식욕 억제제, 심부전 치료제, 말초 동맥 질환 치료제, 악성 종양 치료제, 및 항염증제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0075] 본 발명의 화합물은 루프 이뇨제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB), 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제 (ARNI), 베타 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 니트록실 공여자, RXFP1 효능제, APJ 효능제 및 강심제로부터 선택된 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종의 심부전제와 함께 사용될 수 있다. 이들 작용제는 푸로세미드, 부메타니드, 토르세미드, 사쿠비트릴-발사르탄, 티아지드 이뇨제, 캅토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 카르베딜롤, 메토폴롤, 비소프롤롤, 세렐락신, 스피로노락톤, 에플레레논, 이바브라딘, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베스타라인, 로사르탄, 올메사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0076] 본 발명의 화합물은 또한 FPR2를 수반하는 시험 또는 검정에서 표준물 또는 참조 화합물로서, 예를 들어 품질 표준물 또는 대조군으로서 유용하다. 이러한 화합물은, 예를 들어 FPR2 활성을 수반하는 제약 연구에 사용하기 위한 상업용 키트에 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 그의 공지된 활성을 비공지된 활성을 갖는 화합물과 비교하기 위한 검정에서 참조물로서 사용될 수 있다. 이는 실험자가 검정을 적절하게 수행하였음을 보장하고, 특히 시험 화합물이 참조 화합물의 유도체였던 경우에 비교의 기준을 제공할 것이다. 새로운 검정 또는 프로토콜을 개발하는 경우에, 본 발명에 따른 화합물은 그의 유효성을 시험하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 FPR2를 수반하는 진단 검정에 사용될 수 있다.

[0077] 화학적 방법

[0078] 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: "1x"는 1회, "2x"는 2회, "3x"는 3회, "℃"는 섭씨 온도, "aq"는 수성, "Col"은 칼럼, "eq"는 당량, "g"는 그램, "mg"는 밀리그램, "L"은 리터, "mL"은 밀리리터, "μL"은 마이크로리터, "N"은 노르말, "M"은 몰, "nM"은 나노몰, "mol"은 몰, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "RT"는 체류 시간, "ON"은 밤새, "atm"은 기압, "psi"는 제곱 인치당 파운드, "conc."는 진한, "aq"는 "수성", "sat" 또는 "sat'd"는 포화, "MW"는 분자량, "mw" 또는 "μwave"는 마이크로웨이브, "mp"는 융점, "Wt"는 중량, "MS" 또는 "Mass Spec"는 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광분석법, "HR"은 고해상도, "HRMS"는 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "TLC" 또는 "tlc"는 박층 크로마토그래피, "NMR"은 핵 자기공명 분광분석법, "nOe"는 핵 오버하우저 효과 분광분석법, "^{1}H"는 양성자, "δ"는 델타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"은 넓은, "Hz"는 헤르츠, 및 "α", "β", "R", "S", "E", 및 "Z"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 입체화학 명칭이다.

Ac	아세트
AcOH	아세트산
ACN (또는 MeCN)	아세토니트릴
BINAP	2,2′-비스(디페닐포스피노)-1,1′-비나프틸
Bn	벤질
Boc	*tert*-부틸 카르보닐
Boc_2O	디-*tert*-부틸 디카르보네이트
Bu	부틸
dba ($Pd_2(dba)_3$)	디벤질리덴아세톤
DCM	디클로로메탄
DEAD	디에틸 아조디카르복실레이트
DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
DIEA	디이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DME	디메톡시에탄
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
dppf	1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센
Et	에틸
EtOH	에탄올
EtOAc	에틸 아세테이트
HATU	2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HBTU	2-(1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0079]

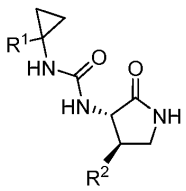
i-Bu	이소부틸
i-Pr	이소프로필
LAH	수소화알루미늄리튬
Me	메틸
MeOH	메탄올
NMM	*N*-메틸모르폴린
NMP	*N*-메틸피롤리돈
Ph	페닐
Pr	프로필
t-Bu	*tert*-부틸
TBDMS-Cl	*t*-부틸디메틸클로로실란
TBDMS	*t*-부틸디메틸실릴
TBDPS	*t*-부틸디페닐실릴
TBDPS-Cl	t-부틸디페닐클로로실란
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
Ts	토실

[0080]

[0081] 본 발명의 화합물은 하기 반응식 및 구체적 실시양태 섹션에서의 방법을 비롯한 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 합성 반응식에 제시된 구조 넘버링 및 가변기 넘버링은 청구범위 또는 명세서의 나머지에서의 구조 또는 가변기 넘버링과 별개이고, 이와 혼동되어서는 안된다. 반응식에서의 가변기는 단지 본 발명의 일부 화합물의 제조 방법만을 예시하는 것으로 한다.

[0082] 본 개시내용은 상기 예시적인 실시예에 제한되지 않고, 실시예는 예시로서 모든 측면에서 고려되지만 제한되지는 않아야 하며, 특허청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변형이 그 안에 포괄되는 것으로 의도된다.

[0083] 화학식 I를 갖는 화합물: 여기서 R^1 및 R^2는 상기 정의된 바와 같고, 하기의 하나 이상의 합성 반응식에 의해 제조될 수 있다.



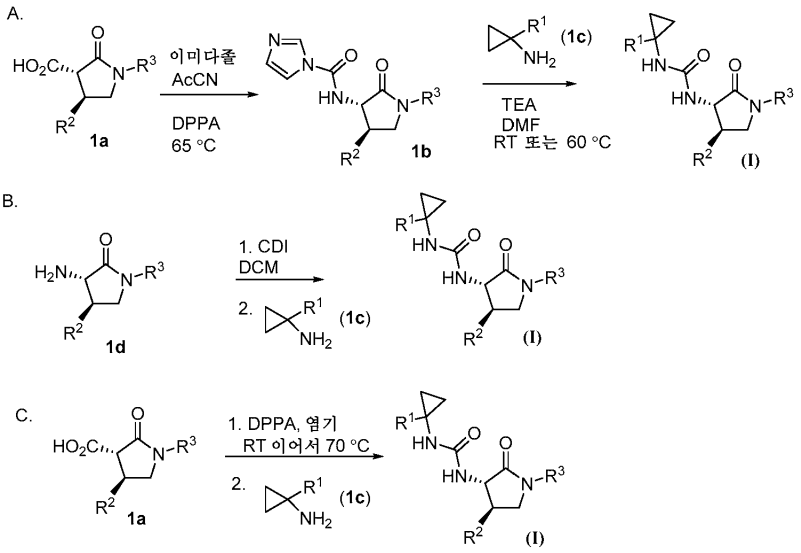
I

[0084]

[0085] 본 발명의 시클로프로필우레아 화합물은 반응식 1에 요약된 일반적 경로에 의해 제조될 수 있다. 화학식 1a의 카르복실산은 이미다졸의 존재 하에 경로 A를 통해 쿠르티우스 재배열을 거쳐 이미다졸카르복스아미드 중간체 1b를 수득할 수 있다. 25-60℃에서 적합한 용매 예컨대 DMF 중 TEA의 존재 하에 1b와 적절한 시클로프로필아민 1c 또는 상응하는 시클로프로필아민 히드로클로라이드의 반응으로 화학식 (I)의 본 발명의 우레아 화합물을 수득한다. 대안적으로 경로 B를 통해, DCM에서 실온에서 교반함으로써 CDI를 사용하여 아민 1d를 활성화시킬 수

있고, 시클로프로필아민 1c를 첨가하여 활성화 아민의 단리 없이 표적 시클로프로필우레아를 형성할 수 있다. 1a의 쿠르티우스 반응에서 형성된 중간체 이소시아네이트는 또한 경로 C에 의해 예시된 바와 같이 시클로프로필아민과 계내 반응하여 표적 우레아를 원 포트에서 수득할 수 있다.

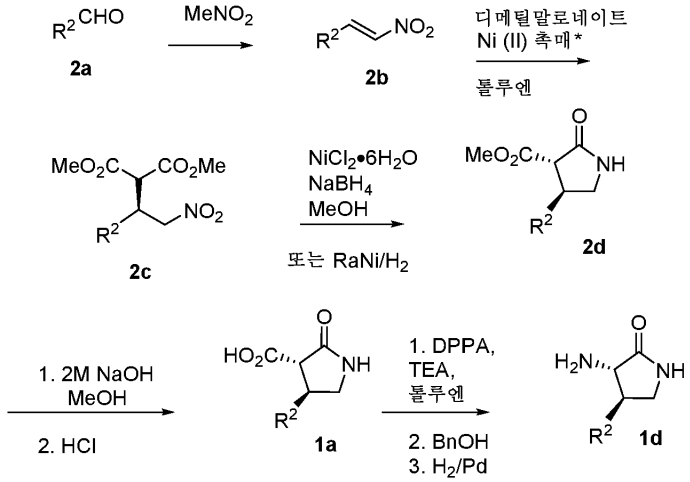
[0086] 반응식 1



[0087]

[0088] 카르복실산 중간체 1a는 반응식 2에 요약되고, 그의 전문이 본원에 포함된 WO2015/079692에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴알데히드를 니트로메탄과 축합시켜 니트로알켄 2b를 수득하고, 이어서 이를 디메틸말로네이트와 축합시켜 중간체 2c를 수득한다. $NiCl/NaBH_4$를 사용한 니트로 기의 환원으로 상응하는 아민을 수득하고 이는 락탐 2d로 고리화한다. 이어서, 에스테르의 가수분해로 산 중간체 1a를 수득한다. 화학식 1a의 산 중간체를 쿠르티우스 재배열을 통해 아민 중간체 1d로 추가로 전환시킬 수 있고, 여기서 중간체 이소시아네이트는 벤질 알콜을 사용하여 계내에서 트랩핑한다. 생성된 벤질카르바메이트의 가수소분해로 아민 중간체, 1d를 수득한다.

[0089] 반응식 2



* 니켈(II) 비스[S,S]-N,N'-디벤질시클로헥산-1,2-디아민]브로마이드

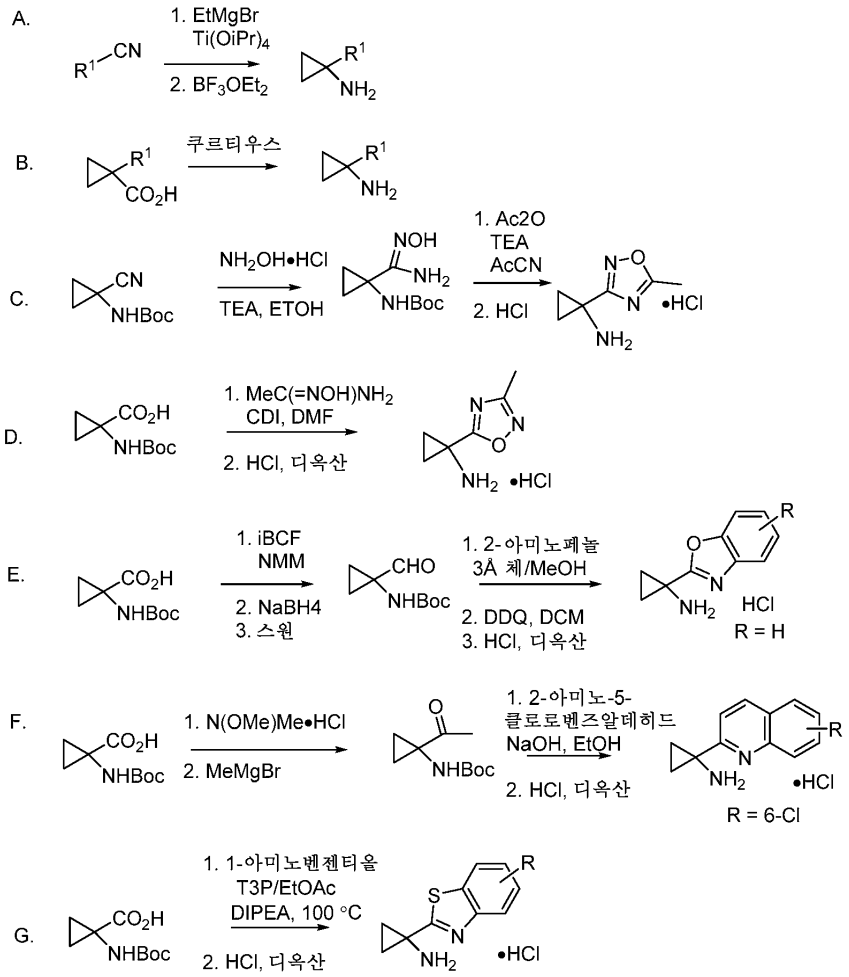
[0090]

[0091] 화학식 1c의 시클로프로필아민은 또한 상업적으로 입수가능하거나 또는 다양한 공지된 방법에 의해 제조될 수 있고, 그의 대표적인 예가 반응식 3에 제시된다. 베르테우스(Bertus) 및 스이모니악(Szymoniak)의 방법 (문헌 [J.Org. Chem. 2003, 68, 7133-7136])에 따라, 티타늄 이소프로폭시드의 존재 하에 아릴 또는 헤테로아릴 니트릴 3a를 에틸마그네슘 브로마이드로 처리하고, 이어서 삼플루오린화붕소 에테레이트로 처리하여 반응식 2, 경로 A에 요약된 바와 같이 필요한 시클로프로필 아민 1c를 수득한다. 아릴 및 헤테로아릴 니트릴 출발 물질은 또한

상업적으로 입수가능하거나, 또는 시안화구리를 사용하는 직접 치환에 의해 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 팔라듐-촉매된 시안화를 통해 상응하는 브로마이드로부터 수득될 수 있다. 상업적으로 입수가능하지 않은 브로마이드는 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 조건 하에 칼륨 또는 구리 브로마이드를 사용하는 샌드마이어 반응에 의해 상응하는 아릴 또는 헤테로아릴아민으로부터 수득될 수 있다.

[0092] 대안적으로, 시클로프로필 아민은 반응식 3, 경로 B에 요약된 바와 같이 쿠르티우스 재배열을 사용하여 화학식 3d의 상응하는 아릴 또는 헤테로아릴 시클로프로필 카르복실산으로부터 수득될 수 있다. 이들 일반적 방법뿐만 아니라, 본 발명의 화합물의 합성에 유용한 추가의 헤테로아릴 시클로프로필아민은 반응식 2, 경로 C-G 및 하기 실시예에 예시된 바와 같이 적합하게 보호된 1-아미노시클로프로필-1-카르복실산 또는 니트릴로부터 출발하여 제조될 수 있다. 이들 변환을 위한 적합한 아민 보호기는 Boc 또는 Cbz를 포함한다.

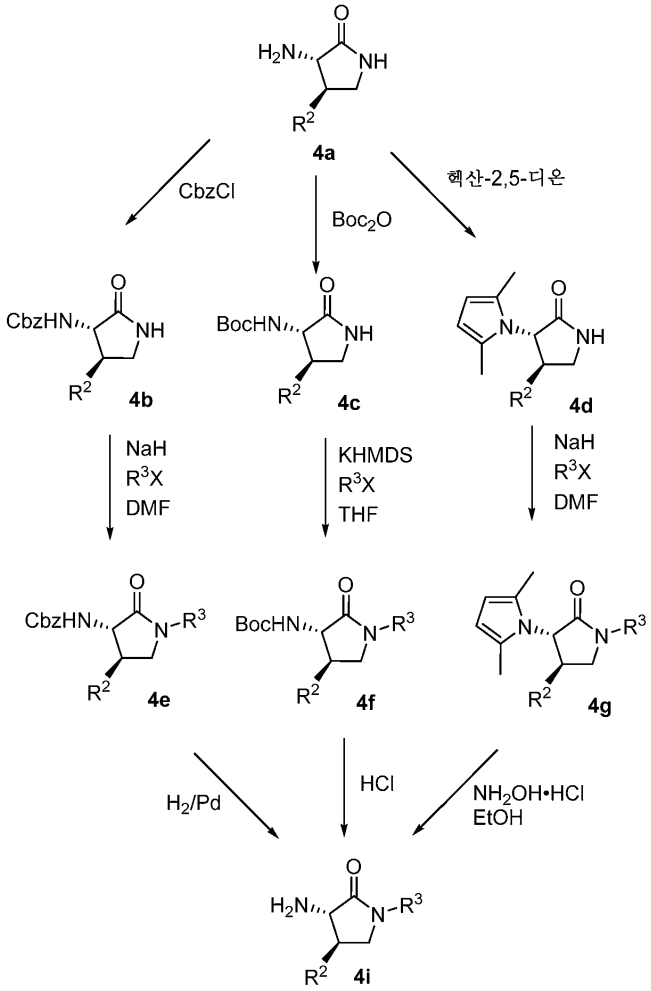
[0093] 반응식 3



[0094]

[0095] R^3이 알킬 또는 치환된 알킬 기인 본 발명의 화합물은 반응식 4에 요약된 바와 같이 제조될 수 있고, 여기서 화학식 4a의 화합물의 아미노 기를 적합한 보호기 예컨대 Boc, Cbz 또는 2,5-디메틸피롤 또는 프탈이미드를 사용하여 먼저 보호하여 각각 화학식 4b, 4c 및 4d의 화합물을 수득한다. 락탐 질소를 0℃ 내지 실온의 온도에서 염기 예컨대 수소화나트륨 또는 칼륨 헥사메틸실라지드의 존재 하에 알킬 브로마이드 또는 클로라이드를 사용하여 알킬화시켜 중간체 4e, 4f 및 4g를 수득한다. 이어서, 보호기의 제거로 아민 중간체 4i를 수득하고, 이는 아민 1d의 화학식 (I)의 화합물로의 전환을 위해 반응식 1에 요약된 단계에 따라 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다.

[0096] 반응식 4



[0097]

[0098] 달리 나타낸 경우를 제외하고는, 하기 방법이 예시된 실시예에 사용되었다. 중간체 및 최종 생성물의 정제는 정상 또는 역상 크로마토그래피를 통해 수행하였다. 정상 크로마토그래피는 달리 나타내지 않는 한 사전패킹된 SiO_2 카트리지를 사용하여 헥산 및 에틸 아세테이트 또는 DCM 및 MeOH의 구배를 사용하여 용리시키면서 수행하였다. 역상 정제용 HPLC를 C18 칼럼과 UV 220nm 또는 정제용 LCMS 검출을 사용하여, 용매 A (90% 물, 10% MeOH, 0.1% TFA) 및 용매 B (10% 물, 90% MeOH, 0.1% TFA)의 구배, 또는 용매 A (95% 물, 5% ACN, 0.1% TFA) 및 용매 B (5% 물, 95% ACN, 0.1% TFA)의 구배, 또는 용매 A (95% 물, 2% ACN, 0.1% HCOOH) 및 용매 B (98% ACN, 2% 물, 0.1% HCOOH)의 구배, 또는 용매 A (95% 물, 5% ACN, 10 mM NH_4OAc) 및 용매 B (98% ACN, 2% 물, 10 mM NH_4OAc)의 구배, 또는 용매 A (98% 물, 2% ACN, 0.1% NH_4OH) 및 용매 B (98% ACN, 2% 물, 0.1% NH_4OH)의 구배로 용리시키면서 수행하였다.

[0099] 실시예의 특징화에 사용된 LC/MS 방법. 역상 분석용 HPLC/MS를 워터스 마이크로매스® ZQ 질량 분광계와 커플링된 워터스 액퀴티 시스템에서 수행하였다.

[0100] 방법 A: 3분에 걸쳐 0에서 100% B의 선형 구배, 100% B에서 0.75분의 유지 시간;

[0101] 220 nm에서의 UV 가시화

[0102] 칼럼: 워터스 BEH C18 2.1 x 50 mm

[0103] 유량: 1.0 mL/분

[0104] 용매 A: 0.1% TFA, 95% 물, 5% 아세토니트릴

[0105] 용매 B: 0.1% TFA, 5% 물, 95% 아세토니트릴

[0106] 방법 B: 3분에 걸쳐 0에서 100% B의 선형 구배, 100% B에서 0.75분의 유지 시간;

[0107] 220 nm에서의 UV 가시화

[0108] 칼럼: 워터스 BEH C18 2.1 x 50 mm

[0109] 유량: 1.0 mL/분

[0110] 용매 A: 10 mM 아세트산암모늄, 95% 물, 5% 아세토니트릴

[0111] 용매 B: 10 mM 아세트산암모늄, 5% 물, 95% 아세토니트릴

[0112] 분석용 HPLC: 실시예의 특징화에 사용된 방법

[0113] 생성물을 역상 분석용 HPLC에 의해 분석하였다: 시마즈 분석용 HPLC: 디스커버리 VP 소프트웨어를 구동하는 시스템 상에서 수행함. RT = 체류 시간.

[0114] 방법 A: 선파이어 C18 칼럼 (3.5 μm C18, 3.0 x 150 mm). 12분 동안 10-100% 용매 B 및 이어서 3분 동안 100% 용매 B로부터의 구배 용리 (1.0 mL/분)를 사용하였다. 용매 A는 95% 물, 5% 아세토니트릴, 0.05% TFA이고, 용매 B는 5% 물, 95% 아세토니트릴, 0.05% TFA, UV 220 nm이다.

[0115] 방법 B: 엑스브리지 페닐 칼럼 (3.5 μm C18, 3.0 x 150 mm). 12분 동안 10-100% 용매 B 및 이어서 3분 동안 100% 용매 B로부터의 구배 용리 (1.0 mL/분)를 사용하였다. 용매 A는 95% 물, 5% 아세토니트릴, 0.05% TFA이고, 용매 B는 5% 물, 95% 아세토니트릴, 0.05% TFA, UV 220 nm이다.

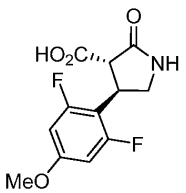
[0116] 방법 C: 아센티스 익스프레스 C18, 2.1 x 50 mm, 2.7-μm 입자; 용매 A: 95% 물, 5% 아세토니트릴, 0.05% TFA; 용매 B: 95% 아세토니트릴, 5% 물, 0.1% TFA; 온도: 50℃; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 1.1 mL/분.

[0117] 방법 D: 아센티스 익스프레스 C18, 2.1 x 50 mm, 2.7-μm 입자; 용매 A: 95% 물, 10 mM 아세트산암모늄을 갖는 5% 아세토니트릴; 용매 B: 95% 아세토니트릴, 10 mM 아세트산암모늄을 갖는 5% 물; 온도: 50℃; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 1.1 mL/분.

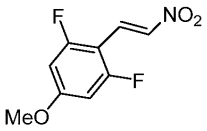
[0118] 실시예의 특징화에 이용되는 NMR. ^{1}H NMR 스펙트럼은 하기와 같은 주파수에서 작동하여 브루커(Bruker) 또는 제올®푸리에(JEOL Fourier) 변환 분광계를 사용하여 수득하였다: ^{1}H NMR: 400 MHz (브루커 또는 제올®) 또는 500 MHz (브루커 또는 제올®). ^{13}C NMR: 100 MHz (브루커 또는 제올®). 스펙트럼 데이터를 하기 포맷으로 보고하였다: 화학적 이동 (다중도, 커플링 상수 및 수소 개수). 물 억제 서열을 사용하여 1H NMR 스펙트럼을 d_6-DMSO에서 수집하였고, 이는 통상적으로 3.30-3.65 ppm의 동일한 영역에서의 물 신호 및 임의의 양성자 피크를 효과적으로 억제하였다. 화학적 이동은 테트라메틸실란 내부 표준 (δ 단위, 테트라메틸실란 = 0ppm)의 ppm 다운필드로 명시되고/거나 용매 피크를 참조로 하였으며, ^{1}H NMR 스펙트럼에서는 CD_2HSOCD_3에 대해 2.49ppm, CD_2HOD에 대해 3.30ppm, CD_3CN에 대해 1.94ppm 및 $CHCl_3$에 대해 7.24ppm에서 나타나고, ^{13}C NMR 스펙트럼에서는 CD_3SOCD_3에 대해 39.7ppm, CD_3OD에 대해 49.0ppm 및 $CDCl_3$에 대해 77.0ppm에서 나타났다. 모든 ^{13}C NMR 스펙트럼은 양성자 탈커플링되었다.

[0119] 하기 실시예는 본 발명의 부분적 범주를 나타내고, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0120] 중간체 1. (3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실산

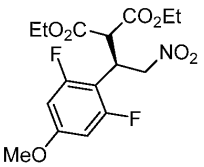
[0121] 

[0122] 단계 A. (E)-1,3-디플루오로-5-메톡시-2-(2-니트로비닐)벤젠:

[0123] 

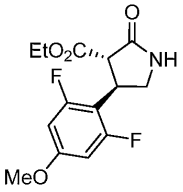
[0124] 물 (1.50 mL) 중 NaOH (0.244 g, 6.10 mmol)의 용액을 MeOH (25 mL) 중 2,6-디플루오로-4-메톡시벤즈알데히드 (1.00 g, 5.81 mmol) 및 니트로메탄 (0.313 mL, 5.81 mmol)의 용액에 -5℃에서 적가하였다. 용액을 -5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5 N HCl (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 10-15분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x200 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 황색 점착성 액체로서 1-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-니트로에탄올 (1.25 g, 5.36 mmol, 92% 수율)을 수득하였다. 이를 건조 DCM (20 mL)에 녹이고, 메탄술포닐 클로라이드 (0.481 mL, 6.18 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이어서 TEA (1.44 mL, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (E)-1,3-디플루오로-5-메톡시-2-(2-니트로비닐)벤젠 (0.9 g, 81% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0125] 단계 B. (R)-디에틸 2-(1-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-니트로에틸)말로네이트:

[0126] 

[0127] 건조 톨루엔 (15 mL) 중 단계 A (1.10 g, 5.11 mmol)의 화합물의 용액에 0℃에서 디에틸 말로네이트 (0.936 mL, 6.14 mmol), 및 니켈 (II) 비스 [S,S]-N,N'-디벤질시클로헥산-1,2-디아민] 브로마이드 (0.411 g, 0.511 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-디에틸 2-(1-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-니트로에틸)말로네이트 (1.70 g, 4.53 mmol, 89% 수율)를 점착성 액체로서 수득하였다.

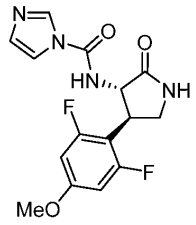
[0128] 단계 C. (3S,4R)-에틸 4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트:

[0129] 

[0130] 건조 MeOH (250 mL) 중 단계 B (19.0 g, 50.6 mmol)의 화합물의 용액을 오토클레이브 플라스크에 충전하고, 라니 니켈 (13.0 g, 152 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 Kg 수소 압력 하에 두고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 고체를 MeOH로 세척하였다. 이어서, 여과물을 증발시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3S,4R)-에틸 4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트 (11.2 g, 74% 수율)를 회백색 점착성 고체로서 수득하였다.

[0131] 중간체 1. EtOH (80 mL) 및 THF (32 mL) 중 단계 C (8.00 g, 26.7 mmol)의 화합물의 용액에 0℃에서 1M NaOH (1.28 g, 32.1 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 추가의 3-4시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하였다. 수용액을 MTBE (2x200 mL)로 세척한 다음 1.5N HCl로 0℃에서 pH 1로 산성화하였다. 침전된 백색 고체를 수집하고, 건조시켜 표제 화합물 (5.00 g, 66% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

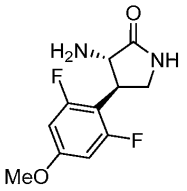
[0132] 중간체 2. N-((3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-카르복스아미드

[0133] 

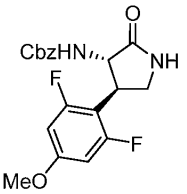
[0134] 중간체 1 (300 g, 1.11 mol)에 21℃ 내지 26℃에서 아세토니트릴 (900 mL) 및 이미다졸 (226 g, 3.32 mol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 32℃에서 가열하여 균질 용액을 수득하였다. 수득된 균질 용액을 아세토니트릴 (450 mL) 중 디페닐 포스포릴 아지드 (548 g, 1.99 mol)의 용액에 65℃에서 2시간 50분에 걸쳐 적가하였다. 적가를 완료한 후, 적하 깔때기의 벽을 아세토니트릴 (150 mL)로 세척하고, 세척 용액을 반응 용액에 첨가하고, 반응 용액을 65℃에서 50분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 트리에틸아민 (448 g, 4.43 mol)을 여기에 28℃ 내지 30℃에서 첨가하였다. 그 안에 결정이 생성된 후, 혼합물을 28℃ 내지 29℃에서 30분 동안 교반하였다. 물 (1.50 L)을 수득된 혼합물에 28℃ 내지 29℃에서 첨가하고, 혼합물을 28℃ 내지 29℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 3℃ 내지 10℃에서 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 필터 상에서 단리시키고, 물 (1.50 L)로 세척하고, 용매를 제거하였다. 수득된 습윤 결정을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 분말 (304 g, 82%)로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 337 (M+H).

[0135] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.38 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.54 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 11.1, 8.4 Hz), 6.76 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.1 Hz), 7.61 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.19 (1H, t, J = 1.1 Hz), 8.33 (1H, s), 8.92 (1H, d, J = 8.4 Hz).

[0136] 중간체 3. (3S,4R)-3-아미노-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-2-온

[0137] 

[0138] 단계 A. (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]카르밤산 벤질 에스테르:

[0139] 

[0140] 트리에틸아민 (4.0 mL) 및 디페닐포스포릴아지드 (6.2 mL)를 톨루엔 (128 mL) 중 중간체 1 (6.04 g)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하고, 이어서 80℃에서 30분 동안 가열하였다. 벤질 알콜 (13.3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (6.3 g)로서 수득하였다.

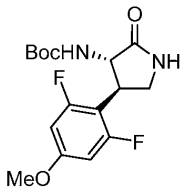
[0141] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.36 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.49-3.70 (2H,m), 3.80 (3H, s), 4.42 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 5.07 (2H, s),20 5.16 (1H, brs), 5.98 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H,d, J = 7.9 Hz), 7.20-7.40 (5H, m). $[\alpha]_D^{27}$=-79(c 0.17, EtOH).

[0142] 중간체 3. 탄소 상 10% 팔라듐 (81 mg)을 에탄올 (30 mL) 중 단계 A의 화합물 (810 mg)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트 상에서 여과에 의해 제거하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체

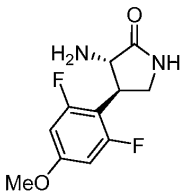
(520 mg)로서 수득하였다.

[0143] ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 3.22 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.34-3.43 (2H,m), 3.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.76 (3H, s), 6.74 (2H, d, J = 11.020 Hz), 7.88 (1H, s). $[\alpha]_D^{24}$ = -90 (c 0.11, EtOH).

[0144] 중간체 4. tert-부틸 ((3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트

[0145] 

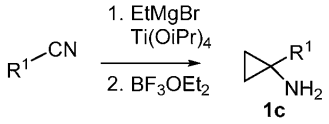
[0146] 단계 A. (3S,4R)-3-아미노-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-2-온

[0147] 

[0148] 중간체 2 (2.78 g, 8.29 mmol)를 1 N HCl (16.6 mL, 16.6 mmol) 중에 용해시키고, 용액을 70℃에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체 NaCl 5.6 g을 첨가하고, 이어서 단지 염을 용해시키는데 충분한 물을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 NaOH 용액의 첨가에 의해 알칼리성으로 만들었다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 아민 생성물 (1.73 g, 86%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0149] 중간체 4. 단계 A의 화합물 (1.25 g, 5.15 mmol)을 THF (20 ml) 중에 용해시키고 TEA (1.44 ml, 10.3 mmol) 및 Boc_2O (1.79 ml, 7.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc로 재추출하고, 합한 추출물을 5% 수성 시트르산 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 4 (1.53 g, 87%)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 243.4 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 6.85 - 6.62 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 1.74 (br s, 2H).

[0150] 아릴 또는 헤테로아릴니트릴로부터 시클로프로필 아민 1c의 합성에 대한 일반적 절차:

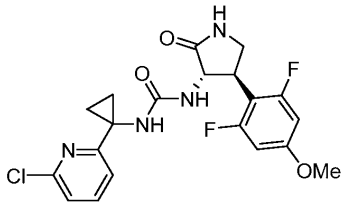


1c

[0151] R^1 = 아릴 또는 헤테로아릴

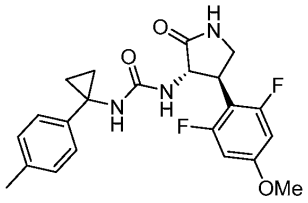
[0152] 아릴 또는 헤테로아릴니트릴 (1 당량)을 Et_2O 중에 용해시키고, 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -50℃로 냉각시킨 다음, 에테르 (2.2 당량) 중 3.0 M 에틸마그네슘 브로마이드의 용액을 적가하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 삼플루오린화붕소 에테레이트 (2.2 당량)를 조심스럽게 적가하고, 교반을 실온에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 추가의 Et_2O로 희석하고, 약 10 mL 1M HCl로 켄칭하고 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 상을 분리하고, 에테르 층을 추가의 1M HCl로 세척하였다. 합한 수성 층을 10% 수성 NaOH를 사용하여 pH 12로 조정한 다음, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 아민을 추가 정제 없이 전형적으로 사용하였다.

[0153] 실시예 1. 3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아

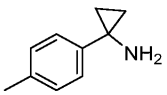
[0154] 

[0155] DMF (0.5 mL) 중 1-(6-클로로피리딘-2-일)시클로프로판아민, HCl (36.6 mg, 0.178 mmol) 및 중간체 2 (30.0 mg, 0.0890 mmol)의 혼합물을 DMF (0.5 mL)에서 60℃에서 밤새 교반하였다. RP HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (25.9 mg, 67%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 437.3 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (br. s., 1H), 7.66 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.02 (br. s., 1H), 6.73 (d, J=10.9 Hz, 2H), 6.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.52 - 3.32 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (br. s., 2H). 분석용 HPLC 체류 시간: 1.38분 (방법 B).

[0156] 실시예 2. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(4-메틸페닐)시클로프로필]우레아

[0157] 

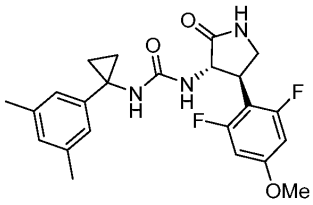
[0158] 2A. 1-(p-톨릴)시클로프로판아민

[0159] 

[0160] DMF (0.284 mL) 중 1-(p-톨릴)시클로프로판카르복실산 (100 mg, 0.567 mmol)의 현탁액에 TEA (0.870 mL, 0.624 mmol)에 이어서 디페닐포스포릴 아지드 (0.135 mL, 0.624 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 물 (12 mL) 및 1N HCl (2.5 mL)을 적가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 추출하였다. 수성 층을 수산화나트륨 10% 용액을 사용하여 pH 10으로 중화시킨 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 2A (20 mg, 24%)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 148 (M+H).

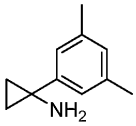
[0161] 실시예 2. 실시예 2를 실시예 1에 대해 기재된 바와 같은 절차를 사용하여 중간체 2 및 2A로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 416.3 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (br. s., 1H), 6.98 (d, J=7.4 Hz, 2H), 6.92 - 6.77 (m, 3H), 6.72 (d, J=10.8 Hz, 2H), 6.19 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.15 - 0.92 (m, 4H). 분석용 HPLC 체류 시간: 1.46분 (방법 D).

[0162] 실시예 3. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(3,5-디메틸페닐)시클로프로필]우레아



[0163]

[0164] 3A. 1-(3,5-디메틸페닐)시클로프로판아민

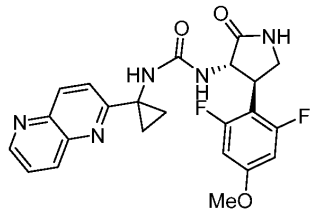


[0165]

[0166] 질소 하에 -50℃에서 Et_2O (8.74 mL) 중 3,5-디메틸벤조니트릴 (250 mg, 1.91 mmol) 및 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (0.614 mL, 2.10 mmol)의 용액에 Et_2O (1.40 mL, 4.19 mmol) 중 EtMgBr의 3M 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 1시간 동안 가온하였다. 이어서, $BF_3.OEt_2$ (0.483 mL, 3.81 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 약10 mL의 1N HCl의 적가에 의해 켄칭하였다. 에테르 (150 mL)를 추출물 수성 층에 첨가하였다. 유기 층을 다시 1N HCl로 세척하였다. 합한 수성 층을 10wt% NaOH를 사용하여 pH = 12로 중화시킨 다음, EtOAc로 추출하였다. 용매를 제거하여 3A를 황색 오일 (179 mg, 58%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 162.1 (M+H).

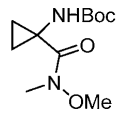
[0167] 실시예 3. 실시예 3을 실시예 1에 대해 기재된 바와 같이 중간체 2 및 3A로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 430.1 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br. s., 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75 - 6.64 (m, 3H), 6.61 (s, 2H), 6.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.58 (br s, 1H), 3.40 (br t, J=9.0 Hz, 1H), 3.27 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.05 (br. s., 4H). 분석용 HPLC 체류 시간: 1.66분 (방법 D).

[0168] 실시예 4. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(1,5-나프티리딘-2-일)시클로프로필]우레아



[0169]

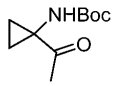
[0170] 4A. tert-부틸 (1-(메톡시(메틸)카르바모일)시클로프로필)카르바메이트



[0171]

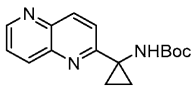
[0172] DMF (5.0 ml) 중 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로판카르복실산 (0.50 g, 2.5 mmol), HATU (1.13 g, 2.98 mmol), N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (0.267 g, 2.73 mmol) 및 DIPEA (2.17 mL, 12.4 mmol)의 혼합물을 질소 하에 실온에서 약 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 1M NaOH에 부었다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4A를 무색의 결정질 고체로서 수득하였다. (0.472 g, 78%). MS (ESI) m/z 245.5 (M+H).

[0173] 4B. tert-부틸 (1-아세틸시클로프로필)카르바메이트

[0174] 

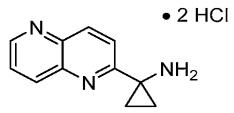
[0175] 4A (0.245 g, 1.00 mmol)를 THF 중에 용해시키고, 용액을 질소 하에 얼음/염수 조에서 0℃로 냉각시켰다. 에테르 (1.00 mL, 3.01 mmol) 중 메틸마그네슘 브로마이드, 3M의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 대략 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 이어서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4B를 백색 결정질 고체, (0.128 g, 64% 수율)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 200.4 (M+H).

[0176] 4C. tert-부틸 (1-(1,5-나프티리딘-2-일)시클로프로필)카르바메이트

[0177] 

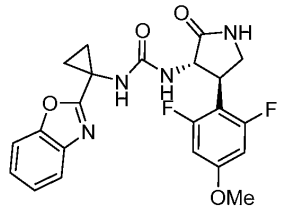
[0178] 새로이 분말 NaOH (10.6 mg, 0.265 mmol)를 에탄올 (1.0 mL) 중에 용해시키고 실온에서 질소 하에 교반하였다. 에탄올 (1.0 mL) 중 tert-부틸 (1-아세틸시클로프로필)카르바메이트 (23.0 mg, 0.115 mmol) 및 3-아미노피콜린알데히드 (14.4 mg, 0.118 mmol)의 용액을 이어서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4C (22 mg, 67%) MS (ESI) m/z 286.5 (M+H)을 수득하였다.

[0179] 4D. 1-(1,5-나프티리딘-2-일)시클로프로판아민, 2 HCl

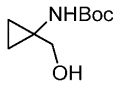
[0180] 

[0181] 4C (22 mg, 0.077 mmol)를 디옥산 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 (0.50 mL, 2.0 mmol) 중 4N HCl의 용액을 첨가하였다. 농후한 젤라틴성 침전물이 형성되었으며, 이는 혼합물의 교반을 방해하였다. 반응물을 약간의 MeOH (약1mL)로 희석하여 투명한 용액을 수득하고, 이어서 이를 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약간의 추가의 MeOH로 희석하고, 증발시켜 4D를 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 밤새 진공 하에 건조시켰고, 추가 정제 없이 사용하였다 (20 mg, 100%). MS (ESI) m/z 186.4 (M+H). 실시예 4를 실시예 1에 대해 기재된 바와 같이 중간체 2 및 4D로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z: 454.4 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 8.20 (t, J=8.54 Hz, 2 H), 7.92 (br s, 1 H), 7.69 (dd, J=8.54, 3.97 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H), 6.72 (br d, J=10.99 Hz, 2 H), 6.46 (br d, J=8.54 Hz, 1 H), 4.47 (br t, J=9.77 Hz, 1 H), 3.57 - 3.65 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H), 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 3.30 (br t, J=9.46 Hz, 1 H), 1.59 (br d, J=18.01 Hz, 2 H), 1.19 (br s, 2 H). 분석용 HPLC 체류 시간: 0.96분 (방법 A).

[0182] 실시예 5. 3-[1-(1,3-벤족사졸-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아

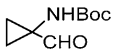
[0183] 

[0184] 5A. tert-부틸 (1-(히드록시메틸)시클로프로필)카르바메이트:

[0185] 

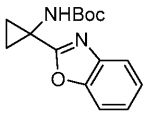
[0186] 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로판카르복실산 (1.00 g, 4.97 mmol)을 DME (10 mL) 중에 질소 하에 교반하면서 용해시켰다. N-메틸모르폴린 (0.546 mL, 4.97 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -15℃로 냉각시켰다. 이소부틸 클로로포르메이트 (0.653 mL, 4.97 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 얼음/염수 조에서 냉각된 100 mL 플라스크로 여과하였다. 고체를 2개의 작은 부분의 DME로 세척한 다음, 물 (2.0 mL) 중 $NaBH_4$ (0.282 g, 7.45 mmol)의 용액을 교반 혼합물에 급속하게 첨가하였다. 교반을 0℃에서 약 20분 동안 계속한 다음, 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 방치하여 결정화된 투명한 오일 (0.86 g, 92% 수율)로서 5A를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 188.4 (M+H).

[0187] 5B. tert-부틸 (1-포르밀시클로프로필)카르바메이트:

[0188] 

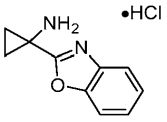
[0189] DCM (2.4 mL) 중 DMSO (0.391 mL, 5.51 mmol)의 용액을 DCM (12 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.482 mL, 5.51 mmol)의 용액에 질소 하에 -70℃에서 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, DCM (2.4 mL) 중 5A (0.860 g, 4.59 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 15분 동안 교반한 다음, TEA (3.20 mL, 23.0 mmol)를 첨가하였다. -70℃에서 추가의 5분 후, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온되도록 하였다. 교반을 1시간 동안 계속하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, DCM에 부었다. 상을 분리하고, 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5B를 백색 결정질 고체 (0.513 g, 60 %)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 186.4 (M+H).

[0190] 5C. tert-부틸 (1-(벤조[d]옥사졸-2-일)시클로프로필)카르바메이트:

[0191] 

[0192] 가압(pressure-rated) 바이알에 들은 MeOH (2.5 mL) 중 5B (0.15 g, 0.81 mmol) 및 2-아미노페놀 (0.093 g, 0.85 mmol)의 혼합물에 3A 분자체 (약10-12개의 펠릿)를 첨가하였다. 바이알을 질소로 플러싱하고, 마개를 막고 완만하게 교반하면서 45℃에서 파이 블록에서 밤새 가열하였다. 여과에 의해 체를 제거하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 DCM (2.5 mL)에 녹이고, DDQ (0.20 g, 0.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소 하에 1시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하여 켄칭하고, 추가의 DCM으로 희석하였다. 이 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 상을 분리하였다. 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5C를 암갈색 오일 (0.053 g, 24% 수율)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 275.5 (M+H).

[0193] 5D. 1-(벤조[d]옥사졸-2-일)시클로프로판아민, HCl:

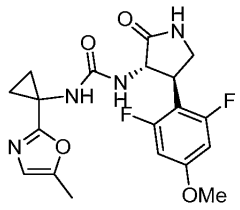
[0194] 

[0195] 5C (0.053 g, 0.19 mmol)를 디옥산 (1.0 mL)에 녹이고, 디옥산 (1.0 mL) 중 4N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 약간의 MeOH로 희석하고 증발 건조시켜 5D를 수득하고 이를 진공 하에 건조시키고, 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. (ESI) m/z 175.4 (M+H).

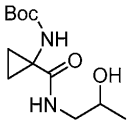
[0196] 실시예 5. DMF (0.85 mL) 중 중간체 2 (25 mg, 0.074 mmol), 5D (16 mg, 0.074 mmol) 및 TEA (0.031 mL, 0.22

mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.3 mg, 21%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 443.3 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1 H), 7.46 - 7.63 (m, 2 H), 7.26 - 7.36 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 6.67 (br d, J=10.99 Hz, 2 H), 6.49 (br d, J=8.24 Hz, 1 H), 4.45 (br t, J=9.61 Hz, 1 H), 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 3.32 - 3.45 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H), 3.26 (br t, J=9.46 Hz, 1 H), 1.51 (br s, 2 H), 1.18 - 1.33 (m, 2 H). 분석용 HPLC 체류 시간: 1.39분 (방법 C).

[0197] 실시예 6. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)시클로프로필]우레아

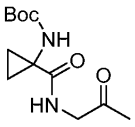
[0198] 

[0199] 6A. tert-부틸 (1-((2-히드록시프로필)카르바모일)시클로프로필)카르바메이트:

[0200] 

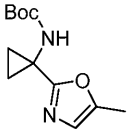
[0201] 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로판카르복실산 (0.200 g, 0.994 mmol)을 질소 하에 교반하면서 DMF (5 mL)에 용해시키고, TBTU (0.383 g, 1.19 mmol) 및 TEA (0.180 mL, 1.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 1-아미노프로판-2-올 (0.084 mL, 1.1 mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (2x), 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물 6A를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다 (0.119 g, 46%). MS (ESI) m/z 257.5 (M+H).

[0202] 6B. tert-부틸 (1-((2-옥소프로필)카르바모일)시클로프로필)카르바메이트

[0203] 

[0204] 6A (0.119 g, 0.461 mmol)를 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, 데스-마르틴 퍼아이오디난 (0.293 g, 0.691 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 켄칭하고, 추가의 DCM을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 6B (0.118 g, 100%)를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 257.5 (M+H).

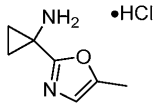
[0205] 6C. tert-부틸 (1-(5-메틸옥사졸-2-일)시클로프로필)카르바메이트

[0206] 

[0207] 6B (0.118 g, 0.460 mmol)를 5 mL 마이크로웨이브 바이알에 THF (2.0 ml) 중에 용해시키고, 버지스 시약 (0.132 g, 0.552 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 질소로 플러싱하고, 마개를 막았다. 바이알을 예열된 파이-블록에 100℃에 두고, 5-10분 동안 가열하였다. 추가의 분취량의 버지스 시약 (0.132 g, 0.552 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 다시 막고 100℃에서 추가의 10-15분 동안 다시 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰

다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 6C (63 mg, 57% 수율)를 수득하였다. MS (ES) m/z 239.1 (M+H).

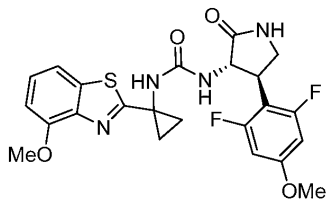
[0208] 6D 1-(5-메틸옥사졸-2-일)시클로프로판아민, HCl

[0209] 

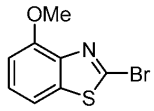
[0210] 6D를 50D에 대해 기재된 바와 같은 절차를 사용하여 6C로부터 제조하였다. MS (ES) m/z 139.1 (M+H).

[0211] 실시예 6을 실시예 1에 대해 기재된 바와 같이 중간체 2 및 6D로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 407.1 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.69 (br d, J=10.99 Hz, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 6.33 (br d, J=8.24 Hz, 1 H), 4.44 (br t, J=9.61 Hz, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H), 3.33 - 3.46 (m, 1 H), 3.25 (br t, J=9.61 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.18 - 1.32 (m, 2 H), 0.94 - 1.12 (m, 2 H). 분석용 HPLC 체류 시간: 1.24분 (방법 B).

[0212] 실시예 7. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(4-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)시클로프로필]우레아

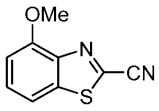
[0213] 

[0214] 7A. 2-브로모-4-메톡시벤조[d]티아졸

[0215] 

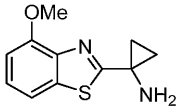
[0216] 10℃에서 아세토니트릴 (20 mL) 중 4-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민 (0.620 g, 3.40 mmol) 및 p-TSA 1수화물 (1.96 g, 10.3 mmol)의 현탁액에 물 (5 mL) 중 $NaNO_2$ (0.475 g, 6.88 mmol) 및 KBr (1.13 g, 9.46 mmol)의 용액을 25분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 10℃에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하고, 2.0시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 중탄산나트륨 (pH 9.0까지), 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 물, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 7A (0.56 g, 67% 수율)를 미황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 244.0/246.0 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, $CCCl_3$) δ 7.40 - 7.37 (m, 2H), 6.92 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

[0217] 7B. 4-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르보니트릴

[0218] 

[0219] 마이크로웨이브 바이알에 DMF (0.45 mL) 중 시안화구리 (I) (89 mg, 0.99 mmol) 및 7A (220 mg, 0.91 mmol)를 충전하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 200℃로 30분 동안 가열하였다. 생성된 흑색 용액을 EtOAc (약100 mL)로 희석하고, 여과하고, 여과물을 물 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 7B (68 mg, 40%)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 191.0 (M+H).

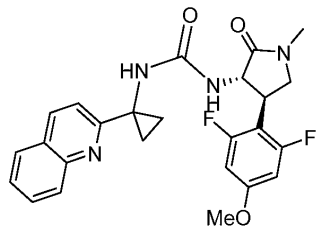
[0220] 7C. 1-(4-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)시클로프로판아민

[0221] 

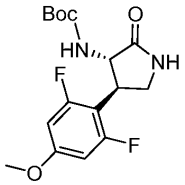
[0222] 상기 기재된 시클로프로필 아민의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 7B로부터 7C를 제조하였다. -50℃에서 질소 하에 Et_2O (1640 μl) 중 7B (68.0 mg, 0.360 mmol) 및 $Ti(OiPr)_4$ (115 μl, 0.393 mmol)의 용액에 Et_2O (262 μl, 0.786 mmol) 중 EtMgBr의 3M 용액을 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 1시간 동안 가온하였다. 이어서, $BF_3.OEt_2$ (91.0 μl, 0.720 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응물을 약10 mL의 1N HCl의 적가에 의해 켄칭하였다. 추가의 에테르를 첨가하여 수성 층을 추출하였다. 유기 층을 다시 1N HCl로 세척하였다. 합한 수성 층을 10% 수성 NaOH를 사용하여 pH = 12로 중화시킨 다음, EtOAc로 추출하였다. 후자의 추출물로부터 용매를 제거하여 7C를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다, (28.5 mg, 36% 수율). MS (ESI) m/z 221.0 (M+H).

[0223] 실시예 7. 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차를 사용하여 중간체 2 및 7C로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 489.06 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.48 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.71 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.50 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.44 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.33 - 1.17 (m, 2H). 분석용 HPLC 체류 시간: 1.32분 (방법 D).

[0224] 실시예 8. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아

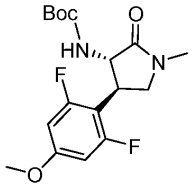
[0225] 

[0226] 8A. tert-부틸 ((3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트

[0227] 

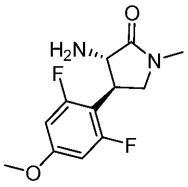
[0228] 중간체 3 (0.40 g, 1.6 mmol)을 THF (8.3 mL) 중에 용해시키고, TEA (0.92 mL, 6.6 mmol) 및 Boc_2O (0.54 g, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 5% 수성 시트르산 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 8A를 백색 발포체로서 수득하였다. (0.51 g, 90%). MS (ESI) m/z 343.3 (M+H).

[0229] 8B. tert-부틸 ((3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트.

[0230] 

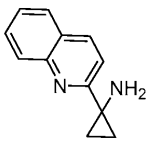
[0231] 8A (0.51 g, 1.5 mmol)를 THF (7.5 mL) 중에 질소 하에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. THF (1.5 mL, 1.5 mmol) 중 1M KHMDS의 용액을 교반하면서 적가하고, 약 5분 후에 MeI (0.14 mL, 2.2 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 약 1시간 동안 교반하고 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 약간의 디메틸화 생성물로 오염된 8B (0.39 g, 73%)를 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 357.3 (M+H).

[0232] 8C. (3S,4R)-3-아미노-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-메틸피롤리딘-2-온

[0233] 

[0234] 8B (0.16 g, 0.45 mmol)를 디옥산 (1.0 mL) 및 디옥산 (1.0 mL, 4.0 mmol) 중 4N HCl의 혼합물에 용해시켰다. 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 증발시켰다. 잔류물을 DCM에 재용해시키고, 1.5 M 수성 K_2HPO_4 용액과 1시간 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 8C를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 257.2 (M+H).

[0235] 8D. 1-(퀴놀린-2-일)시클로프로판아민

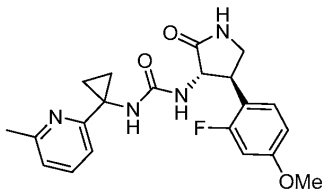
[0236] 

[0237] 질소 하에 -50℃에서 Et_2O (7.4 mL) 중 퀴놀린-2-카르보니트릴 (250 mg, 1.62 mmol) 및 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (0.523 mL, 1.78 mmol)의 용액에 Et_2O (0.119 mL, 3.57 mmol) 중 3M EtMgBr의 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 1시간 동안 가온하였다. $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.411 mL, 3.24 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 약 10 mL의 1N HCl의 적가에 의해 켄칭하고, 에테르 150 mL를 첨가하여 수성 층을 추출하였다. 유기 층을 다시 1N HCl로 세척하였다. 합한 수성 층을 10wt% NaOH를 사용하여 pH = 12로 중화시킨 다음, EtOAc로 추출하였다. 용매를 증발시켜 조 생성물 8D를 암갈색 오일 잔류물 (235 mg, 79%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 185.2 (M+H).

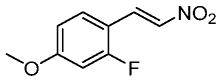
[0238] 실시예 8. CDI (14 mg, 0.086 mmol)를 DCM (0.2 mL) 중 8C (20 mg, 0.078 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 질소 하에 약 5분 동안 교반하였다. DCM (0.10 mL) 중 8D (16 mg, 0.087 mmol)의 용액을 헹굼액으로서의 추가의 0.10 mL DCM과 함께 첨가하였다. 교반을 실온에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.0 mg, 16%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 467.0 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (br s, 2 H) 1.47 - 1.66 (m, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 3.28 - 3.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.55 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.48 (br t, J=9.21 Hz, 1 H) 6.52 (br d, J=8.25 Hz, 1 H) 6.75 (br d, J=10.94 Hz, 2 H) 7.19 (br s, 1 H) 7.43 (br d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.49 (br t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.67 (br t, J=7.66 Hz, 1 H) 7.80 (br d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.90 (br d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.17 (br d, J=8.50 Hz, 1

H). 분석용 HPLC 체류 시간: 1.11분 (방법 C).

[0239] 실시예 9. 1-[(3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아

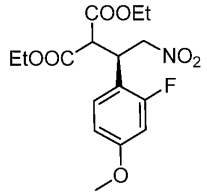
[0240] 

[0241] 9A. (E)-2-플루오로-4-메톡시-1-(2-니트로비닐)벤젠

[0242] 

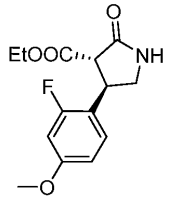
[0243] 2-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드 (10 g, 65 mmol)를 2-히드록시에탄아미늄 포르메이트 (7.0 g, 65 mmol) 중에 용해시키고, 니트로메탄 (11 mL, 0.20 mol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 석유 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 9A (8.0 g, 63% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0244] 9B. (R)-디에틸 2-(1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-2-니트로에틸)말로네이트

[0245] 

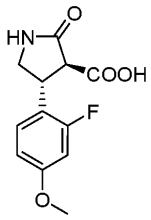
[0246] 건조 톨루엔 (10 mL) 중 9A (2.00 g, 10.1 mmol)의 용액에 디에틸 말로네이트 (1.55 mL, 10.1 mmol) 및 (3aS,3'aS,7aS,7'aS)-1,1',3,3'-테트라벤질-2,2-디브로모-헥사데카히드로-2,2'-스피로비[시클로헥사[d]1,3-디아자-2-니켈라시클로펜탄] (0.407 g, 0.507 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 9B (3.0 g, 66% 수율)를 수득하였다.

[0247] 9C. (3S,4R)-에틸 4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트

[0248] 

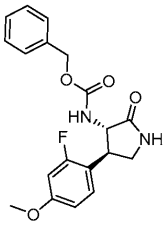
[0249] 메탄올 (20 mL) 중 9B (2.8 g, 7.8 mmol)의 용액에 알루미늄-니켈 합금 (2.0 g, 24 mmol)을 조심스럽게 첨가하고, 반응 혼합물을 284 psi 수소에서 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 고체를 MeOH (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 9C (2.0 g, 73% 수율)를 무색 액체로서 수득하였다.

[0250] 9D. (3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실산

[0251] 

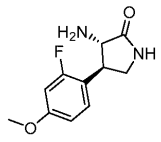
[0252] EtOH (20 mL) 및 THF (6 mL) 중 9C (2.0 g, 7.1 mmol)의 용액에 0℃에서 NaOH (7.1 mL, 7.1 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안에 이어서 실온에서 3-4시간 동안 교반하였다. 용매를 완전히 제거하고, 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 수성 층을 MTBE (2x20 mL)로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 0℃에서 1.5 N HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시켰다. 침전된 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 15시간 동안 건조시켜 9D (1.2 g, 4.6 mmol, 65% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 254.1 (M+H).

[0253] 9E. 벤질 ((3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트

[0254] 

[0255] 톨루엔 (30 mL) 중 9D (0.80 g, 3.2 mmol)의 용액에 TEA (0.48 mL, 3.5 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드 (0.75 mL, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반한 다음, 80℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 벤질 알콜 (1.6 mL, 16 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트를 반응 용액에 첨가하고, 혼합물을 1 M HCl, 물, 및 염수로 연속적으로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 9E (0.35g, 26%)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 359.2 (M+H).

[0256] 9F. (3S,4R)-3-아미노-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-2-온

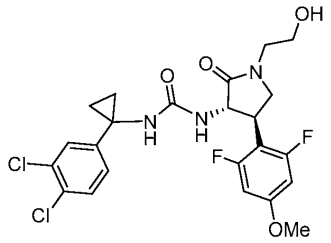
[0257] 

[0258] 에탄올 (5 mL) 중 9E (350 mg, 0.98 mmol)의 질소 퍼징된 용액에 Pd/C (35 mg, 0.33 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 수소 풍선 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 고체를 메탄올로 세척하였다. 여과물을 증발시켜 9F (190 mg, 87%)를 회백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 225.2 (M+H).

[0259] 실시예 9. THF (3 mL) 중 1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로판아민 (60 mg, 0.40 mmol) 및 TEA (0.34 mL, 2.4 mmol)의 0℃ 냉각된 용액에 THF (2mL) 중 트리포스겐 (48 mg, 0.16 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. DCM (2 mL) 중 9F (50 mg, 0.22 mmol) 및 DIPEA (0.14 mL, 0.81 mmol)의 용액을 적가하고, 0℃에서 추가의 15분 동안에 이어서 실온에서 3시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.9 mg, 2.3%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 399.0 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.72 (m, 3H), 6.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=11.1, 8.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.02 (s, 2H). 분석용 HPLC 체류 시간: 1.11분 (방법 B).

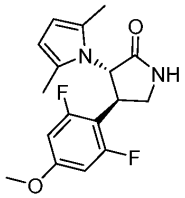
[0260] 실시예 10. 3-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-(2-히드록

시에틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아



[0261]

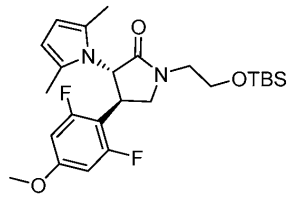
[0262] 10A. (3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-3-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)피롤리딘-2-온



[0263]

[0264] 중간체 3 (0.300 g, 1.24 mmol)을 MeOH (8.0 mL) 중에 용해시키고, 용액을 실온에서 질소 하에 교반하면서 2,5-헥산디온 (0.146 mL, 1.24 mmol) 및 아세트산 (0.071 mL, 1.2 mmol)을 적가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 50℃에서 가열하였다. 반응 용액을 증발시켜 MeOH를 제거하였다. 1M NaOH를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 10A를 백색 발포체로서 수득하였다. (0.318 g, 80%). MS (ESI) m/z 321.5 (M+H).

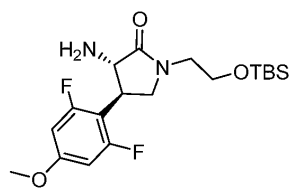
[0265] 10B. (3S,4R)-1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-3-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)피롤리딘-2-온



[0266]

[0267] 10A (0.100 g, 0.312 mmol)를 DMF (1.1 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 DMF (0.5 mL) 중 NaH (오일 중 60%, 14.0 mg, 0.343 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 0-5℃로 재냉각시켰다. (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (80.0 μL, 0.375 mmol)을 적가하고, 교반을 0-5℃에서 30분 동안에 이어서 실온에서 3일 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (2x) 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 10B (0.129 g, 86% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 479.7 (M+H).

[0268] 10C. (3S,4R)-3-아미노-1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-2-온



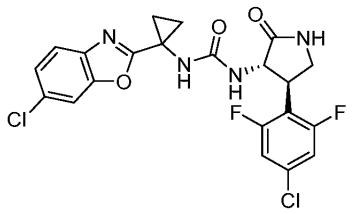
[0269]

[0270] 에탄올 (2.0 mL) 및 물 (0.2 mL) 중 10B (0.123 g, 0.257 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.179 g, 2.57 mmol) 및 TEA (0.179 mL, 1.29 mmol)의 혼합물을 교반하고 78℃에서 밤새 가열하였다. 추가의 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.179 g, 2.57 mmol) 및 TEA (0.179 mL, 1.29 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 78-80

℃에서 다시 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하고, 상을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 진공 하에 건조시켜 10C (94 mg, 91% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 401.6 (M+H).

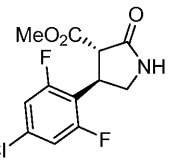
[0271] 실시예 10. 10C (20.0 mg, 0.050 mmol)를 DCM (0.2 mL) 중에 용해시키고, CDI (8.9 mg, 0.055 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5-10분 동안 교반한 다음, DCM (0.2 mL) 중 1-(3,4-디클로로페닐)시클로프로판아민 (12 mg, 0.060 mmol, 일반적 절차 1에 따라 3,4-디클로로벤조니트릴로부터 제조됨)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 다음, 증발시켰다. 조 우레아 생성물 (31 mg, 0.050 mmol)을 THF (0.20 mL, 0.20 mmol) 중 1M TBAF에 녹이고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.6 mg, 10%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 514.4(M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.22 (m, 4 H) 2.86 - 2.96 (m, 1 H) 3.17 - 3.27 (m, 2 H) 3.33 - 3.43 (m, 2 H) 3.52 (br d, J=14.65 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.79 - 3.93 (m, 1 H) 4.51 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 6.33 (br d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.69 (br d, J=10.68 Hz, 2 H) 6.94 (br d, J=7.93 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.40 (br d, J=8.24 Hz, 1 H). HPLC 체류 시간: 1.50분 (방법 A).

[0272] 실시예 83. 3-[1-(6-클로로-1,3-벤족사졸-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아



[0273]

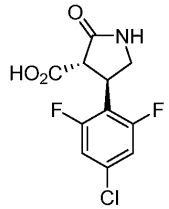
[0274] 83A. 메틸 (3S,4R)-4-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트



[0275]

[0276] 디메틸 (R)-2-(1-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-니트로에틸)말로네이트 (0.643 g, 중간체 1, 단계 A 및 B에 대해 기재된 바와 같이 4-클로로-2,6-디플루오로벤즈알데히드로부터 제조됨, 1.83 mmol)을 MeOH (25 mL) 중에 용해시키고, 용액을 질소 하에 교반하면서 0℃로 냉각시켰다. 니켈(II) 클로라이드 6수화물 (0.348 g, 1.46 mmol)을 첨가하고, 이어서 $NaBH_4$ (0.277 g, 7.31 mmol)의 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결되면, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 고체를 MeOH로 세척하였다. 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc와 포화 NH_4Cl 사이에 분배하고, 상을 분리하였다. 유기 층을 추가의 포화 NH_4Cl 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 83A (0.386 g, 73% 수율)을 백색 결정질 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 290.0 (M+H).

[0277] 83B. (3S,4R)-4-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실산

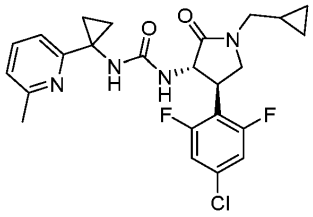


[0278]

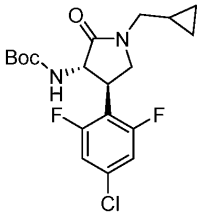
[0279] 83B (0.347 g, 1.259 mmol, 96% 수율)을 중간체 1에 대해 기재된 절차에 따라 84A로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 276.0 (M+H)

[0280] 실시예 83. TEA (0.013 mL, 0.091 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드 (0.018 mL, 0.084 mmol)를 톨루엔 (0.7 mL) 중 83B (0.021 g, 0.076 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1-(6-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)시클로프로판-1-아민, HCl (20.5 mg, 0.0840 mmol, 5C에 대해 기재된 절차를 사용하여 2-아미노-5-클로로페놀로부터 제조됨)을 첨가하고, 이어서 약 0.5 mL 톨루엔 중 TEA (0.013 mL, 0.091 mmol)를 즉시 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 29% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.02 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 1 H) 7.29 (br d, J=8.54 Hz, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 6.54 (br d, J=7.93 Hz, 1 H) 4.48 (br t, J=9.31 Hz, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 3.29 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 1.52 (br s, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H). MS (ESI) m/z: 481.0 (M+H). 분석용 HPLC 체류 시간: 1.58분 (방법 C).

[0281] 실시예 94. 1-((3S,4R)-1-(시클로프로필메틸)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)-3-(1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필)우레아

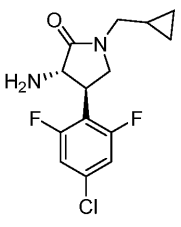
[0282] 

[0283] 94A. tert-부틸 (시클로프로필메틸)((3S,4R)-1-(시클로프로필메틸)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트

[0284] 

[0285] 중간체 4 (100 mg, 0.292 mmol)를 DMF (2 ml) 중에 용해시키고, NaH, 오일 중 60% (12.8 mg, 0.321 mmol)를 0-5℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 0-5℃로 재냉각시켰다. (브로모메틸)-시클로프로판을 적가하고, 교반을 빙조에서 30분 동안에 이어서 실온에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 10% LiCl로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 재추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 94A를 수득하였다. (77.6 mg, 67.0%) MS (ESI) m/z 397.3 (M+H).

[0286] 94B. (3S,4R)-3-아미노-1-(시클로프로필메틸)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-2-온, TFA

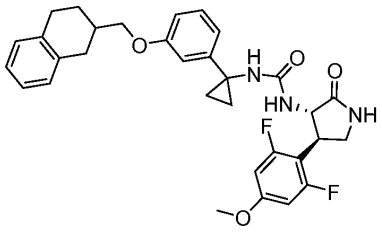
[0287] 

[0288] 94A (77 mg, 0.19 mmol)를 DCM (0.97 mL) 및 TFA (75 μl, 0.97 mmol)의 혼합물 중에 용해시키고, 반응 혼합물

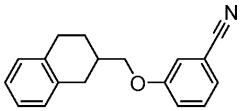
을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 고체를 진공 하에 건조시켜 94B (58mg, 75 %)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 297.2 (M+H).

[0289] 실시예 94. 94B (28 mg, 0.094 mmol) 및 TEA (0.013 mL, 0.094 mmol)를 THF (0.5 mL) 중에 용해시키고, 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (19.0 mg, 0.094 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로판-1-아민 (14.0 mg, 0.094 mmol) 및 TEA (0.026 mL, 0.189 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 RP 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 56% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 471.3 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 4H), 3.40 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.19 (m, 1H), 3.07 (dd, J=13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.27 - 1.05 (m, 2H), 0.90 - 0.78 (m, 2H), 0.76 - 0.66 (m, 1H), 0.33 - 0.22 (m, 2H), 0.02 (dd, J=11.3, 4.6 Hz, 2H). 분석용 HPLC 체류 시간: 2.14분 (방법 D).

[0290] 실시예 128. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-(1-{3-[(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)메톡시]페닐}시클로프로필)-우레아

[0291] 

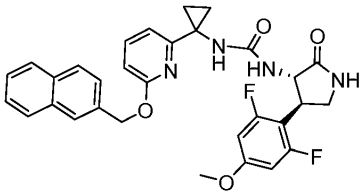
[0292] 128A. 3-((1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)메톡시)벤조니트릴

[0293] 

3-히드록시벤조니트릴 (0.100 g, 0.839 mmol) 및 (1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)메탄올 (0.204 g, 1.26 mmol)을 THF (4.20 ml) 중에 질소 하에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 교반하고, 트리페닐포스핀 (0.440 g, 1.68 mmol)을 첨가하고, 이어서 DIAD (0.326 ml, 1.68 mmol)를 적가하였다. 교반을 실온에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 128A (0.170 g, 77%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 264.0 (M+H).

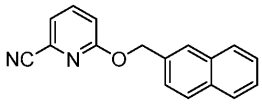
[0294] 실시예 128. 니트릴 128A를 상기 기재된 일반적 절차를 사용하여 시클로프로필 아민으로 전환시키고, 아민을 실시예 1에 대해 기재된 바와 같이 중간체 2와 축합시켰다. RP HPLC에 이어서 키랄 SFC (키랄팩 AD 칼럼, 0.1% DEA 함유 65% CO_2/35% IPA로 용리됨)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제1 용리 부분입체이성질체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 562.3 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (br s, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 7.07 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 2H), 6.66 - 6.56 (m, 3H), 6.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.42 (t, J=9.4 Hz, 1H), 3.90 (br d, J=6.2 Hz, 2H), 3.76 (br d, J=9.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (t, J=9.4 Hz, 1H), 2.93 - 2.86 (m, J=16.5, 4.7 Hz, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.16 (br d, J=4.7 Hz, 1H), 2.02 (br d, J=14.2 Hz, 1H), 1.57 - 1.40 (m, 1H), 1.16 - 1.00 (m, 4H). 락탐 상의 1개의 양성자는 물 억제에 의해 가려지지 않았다. 분석용 HPLC 체류 시간: 2.15분 (방법 C).

[0295] 실시예 130. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-(1-{6-[(나프탈렌-2-일)메톡시]피리딘-2-일}시클로프로필)우레아



[0296]

[0297] 130 A. 6-(나프탈렌-2-일메톡시)피콜리노니트릴.



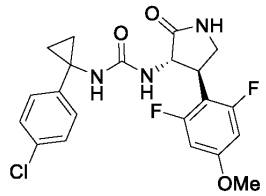
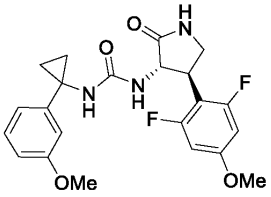
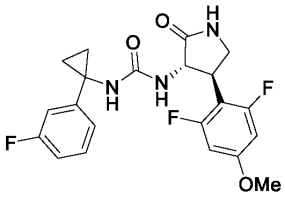
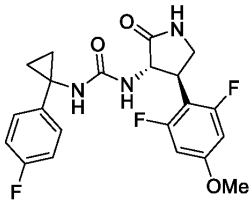
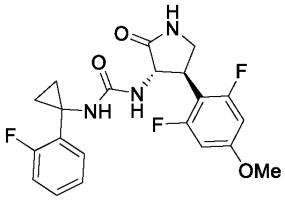
[0298]

[0299] 나프탈렌-2-일메탄올 (0.23 g, 1.4 mmol)을 THF (4.0 mL) 중에 용해시키고, NaH, 오일 중 60% (0.032 g, 0.79 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10-15분 동안 교반한 후, 용액을 0℃로 냉각시키고, THF (3.0 mL) 중 6-클로로피콜리노니트릴 (0.10 g, 0.72 mmol)의 용액을 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 66℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 재추출하고 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 130A를 백색 고체 (78 mg, 41.5%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 283.0 (M+Na).

[0300] 실시예 130. 130A를 상기 요약된 일반적 절차를 사용하여 상응하는 시클로프로필아민으로 전환시켰다. 생성된 아민을 실시예 1에 대해 기재된 바와 같이 중간체 2와 축합시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 559.4 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 - 7.82 (m, 5H), 7.50 (br t, J=7.2 Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.71 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.60 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.32 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.44 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.29 (t, J=9.5 Hz, 1H), 1.42 - 1.28 (m, 2H), 1.06 - 0.91 (m, 2H). 1개의 양성자는 물 억제로 인해 관찰되지 않았다. HPLC 체류 시간: 2.15분 (방법 C).

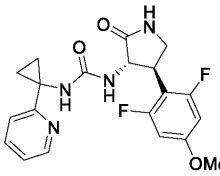
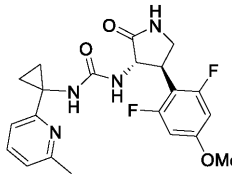
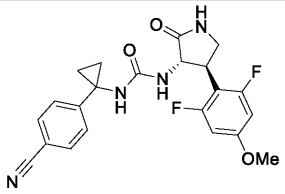
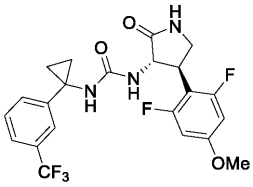
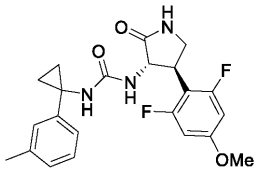
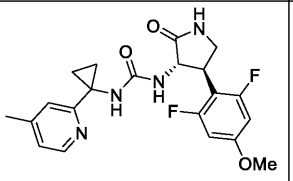
[0301] 하기 표 2에 제시된 화합물의 추가적인 실시예를 상기 반응식에 기재된 절차 및 실시예의 조합 또는 유기 합성의 관련 기술분야의 숙련된 기술자에게 공지된 그의 변형을 사용하여 제조하였다.

[0302] 표 2.

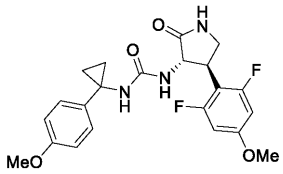
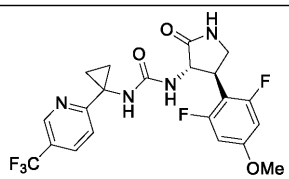
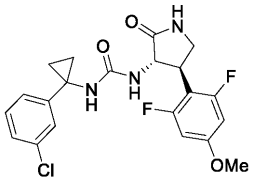
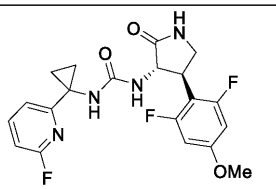
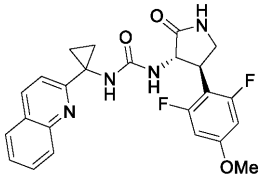
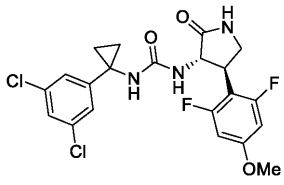
Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
11		3-[1-(4-클로로페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	436.1	1.51 (D)
12		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(3-메톡시페닐)시클로프로필]우레아	432.2	1.46 (D)
13		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(3-플루오로페닐)시클로프로필]우레아	420.3	1.41 (D)
14		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(4-플루오로페닐)시클로프로필]우레아	420.3	1.49 (D)
15		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(2-플루오로페닐)시클로프로필]우레아	420.2	1.4 (D)

[0303]

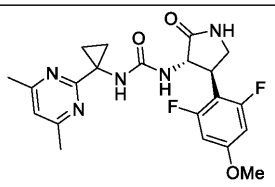
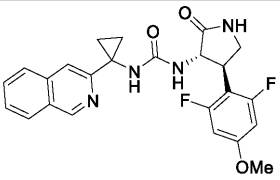
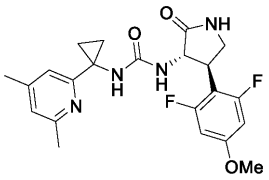
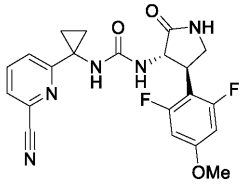
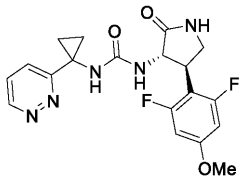
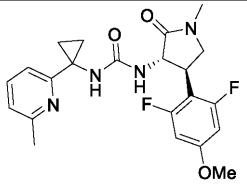
[0304]

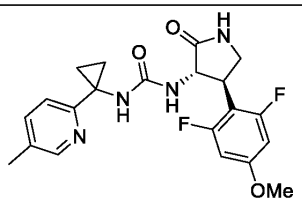
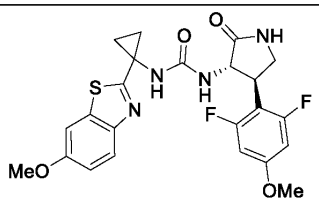
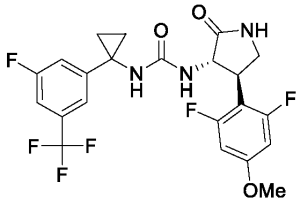
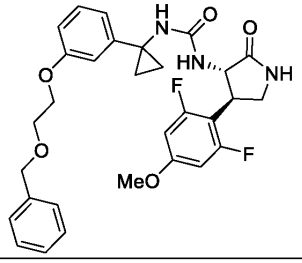
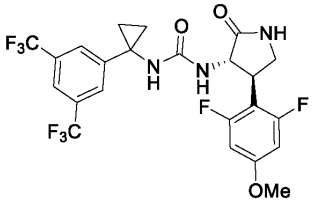
Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
16		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	403.2	0.81 (C)
17		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	417.1	1.38 (D)
18		3-[1-(4-시아노페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-우레아	427.3	1.22 (C)
19		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]시클로프로필}우레아	470.3	1.56 (C)
20		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(3-메틸페닐)시클로프로필]우레아	416	1.45 (D)
21		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(4-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	417	1.41 (D)

[0305]

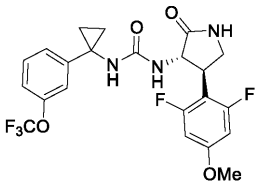
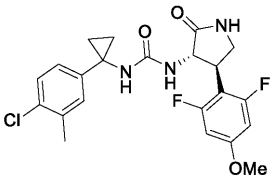
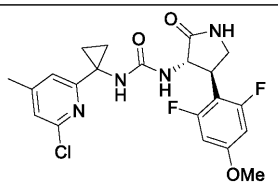
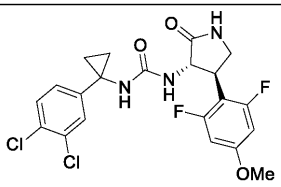
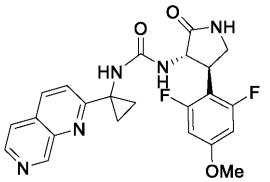
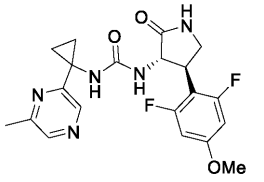
Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
22		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(4-메톡시페닐)시클로프로필]우레아	431.9	1.37 (D)
23		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]시클로프로필}우레아	471.2	1.5 (D)
24		3-[1-(3-클로로페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	436.2	1.48 (D)
25		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-플루오로피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	421.2	1.24 (D)
26		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	453.2	0.99 (C)
27		3-[1-(3,5-디클로로페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	470.3	1.65 (C)

[0306]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
28		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)시클로프로필]우레아	431.9	1.01 (C)
29		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(이소퀴놀린-3-일)시클로프로필]우레아	453.1	1.02 (C)
30		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(4,6-디메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	430.9	1.36 (D)
31		3-[1-(6-시아노피리딘-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	428.2	1.34 (C)
32		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(피리다진-3-일)시클로프로필]우레아	404.2	0.86 (D)
33		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	431.4	0.97 (C)

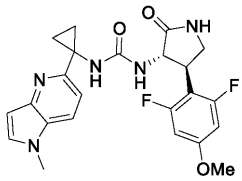
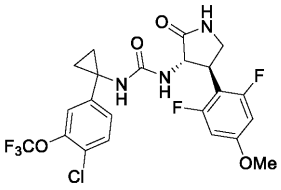
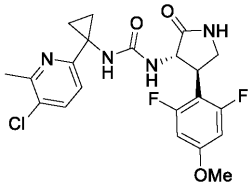
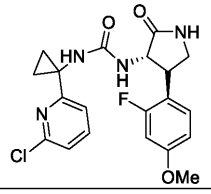
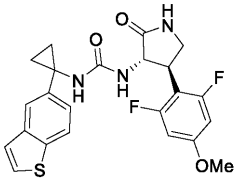
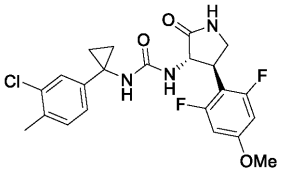
Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
34		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(5-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	417.3	0.86 (C)
35		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)시클로프로필]우레아	489.4	1.33 (C)
36		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]시클로프로필}우레아	489.1	1.68 (D)
37		1-(1-(3-(2-(벤질옥시)에톡시)페닐)시클로프로필)-3-((3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)우레아	552.3	1.78 (C)
38		3-{1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]시클로프로필}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	537.8	1.87 (D)

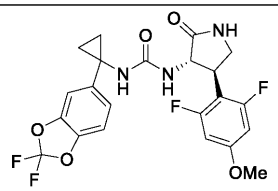
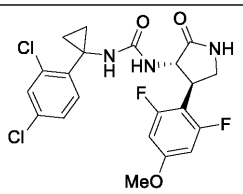
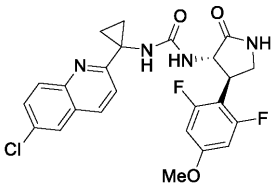
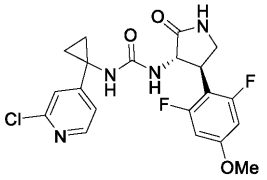
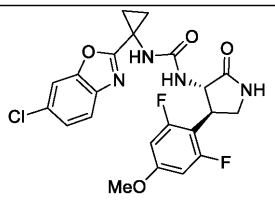
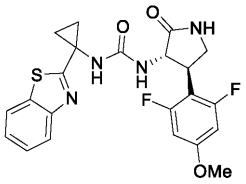
[0307]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
39		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]시클로프로필}우레아	486.3	1.62 (D)
40		3-[1-(4-클로로-3-메틸페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	450.3	1.6 (D)
41		3-[1-(6-클로로-4-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	451.2	1.45 (D)
42		3-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	470.2	1.55 (D)
43		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(1,7-나프티리딘-2-일)시클로프로필]우레아	453.9	1.1 (D)
44		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피라진-2-일)시클로프로필]우레아	418.3	1.1 (C)

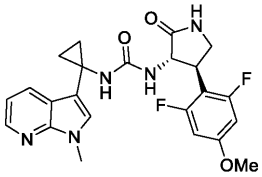
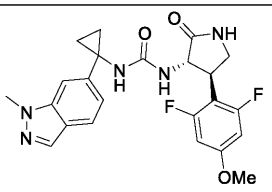
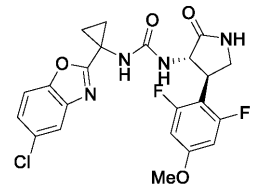
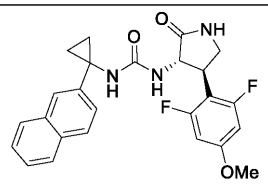
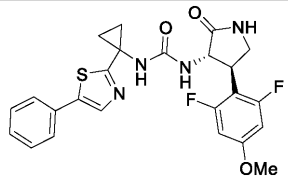
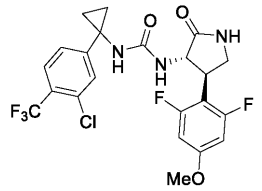
[0308]

[0309]

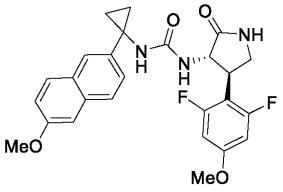
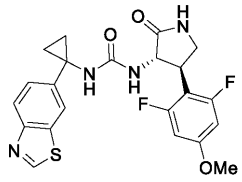
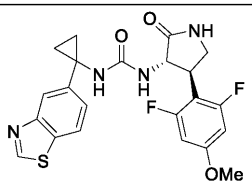
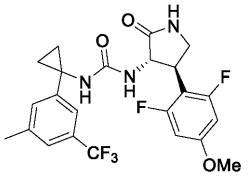
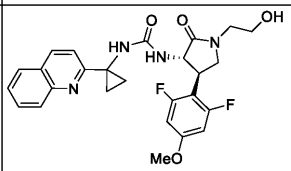
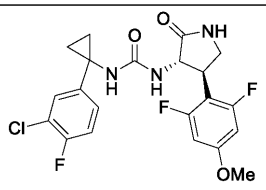
Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
45		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-(1-{1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일}시클로프로필)우레아	456.4	1.13 (D)
46		3-{1-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]시클로프로필}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	520.3	1.77 (D)
47		3-[1-(5-클로로-6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	451.2	1.47 (D)
48		3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	419	(Method)
49		3-[1-(1-벤조티오펜-5-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	457.9	1.55 (D)
50		3-[1-(3-클로로-4-메틸페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	449.8	1.64 (D)

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
51		3-[1-(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	482.1	1.62 (D)
52		3-[1-(2,4-디클로로페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	470.1	1.67 (D)
53		3-[1-(6-클로로퀴놀린-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	487.4	1.46 (C)
54		3-[1-(2-클로로피리딘-4-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	437	1.33 (D)
55		3-[1-(6-클로로-1,3-벤족사졸-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	477.3	1.53 (C)
56		3-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	459.2	1.37 (C)

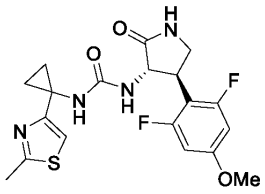
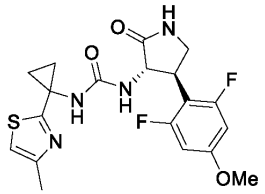
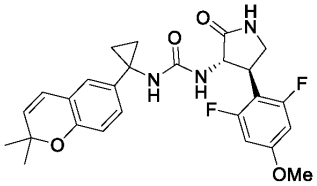
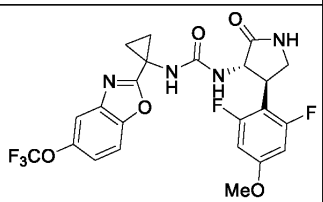
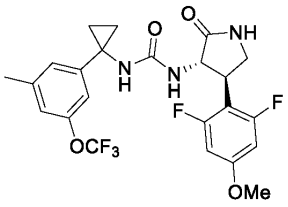
[0310]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
57		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-(1-{1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}시클로프로필)우레아	456.2	1.14 (D)
58		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)시클로프로필]우레아	455.9	1.19 (D)
59		3-[1-(5-클로로-1,3-벤족사졸-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	477.1	1.47 (D)
60		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(나프탈렌-2-일)시클로프로필]우레아	452.1	1.6 (D)
61		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(5-페닐-1,3-티아졸-2-일)시클로프로필]우레아	484.9	1.48 (D)
62		3-{1-[3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로프로필}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	503.8	1.71 (D)

[0311]

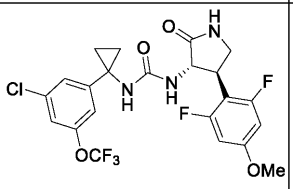
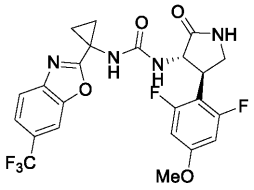
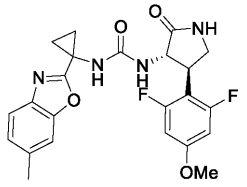
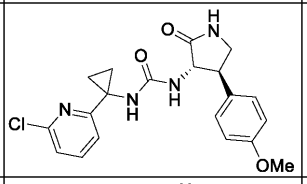
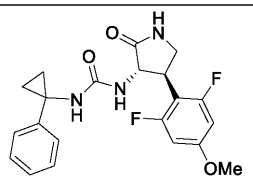
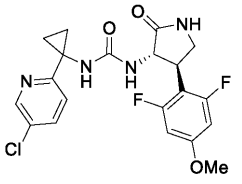
Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
63		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)시클로프로필]우레아	482.1	1.54 (D)
64		3-[1-(1,3-벤조티아졸-6-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	458.9	1.16 (D)
65		3-[1-(1,3-벤조티아졸-5-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	459	1.21 (D)
66		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]시클로프로필}우레아	484.1	1.69 (C)
67		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-(2-히드록시에틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	497.4	4.60 (C)
68		3-[1-(3-클로로-4-플루오로페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	454.1	1.67 (C)

[0312]

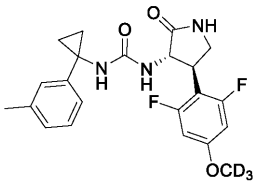
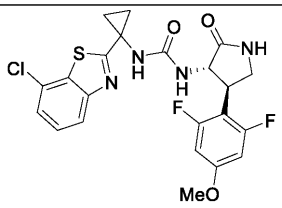
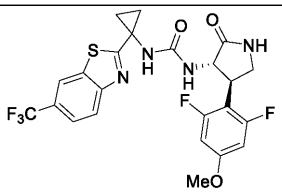
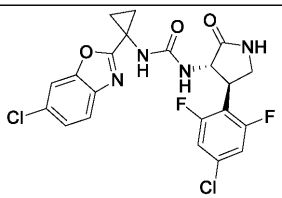
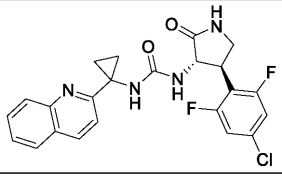
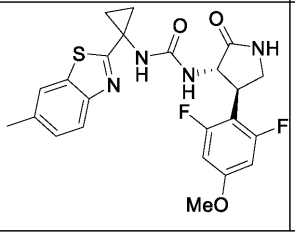
Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
69		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)시클로프로필]우레아	423.0	1.13 (D)
70		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)시클로프로필]우레아	423.1	1.12 (D)
71		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(2,2-디메틸-2H-크로멘-6-일)시클로프로필]우레아	483.9	1.67 (D)
72		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[5-(트리플루오로메톡시)-1,3-벤족사졸-2-일]시클로프로필}우레아	527.1	1.61 (D)
73		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)페닐]시클로프로필}우레아	500.1	1.77 (D)

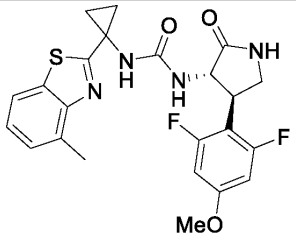
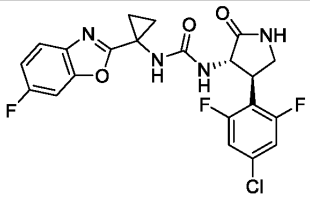
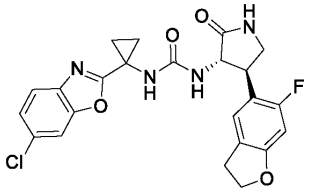
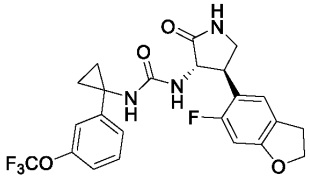
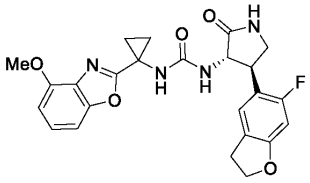
[0313]

[0314]

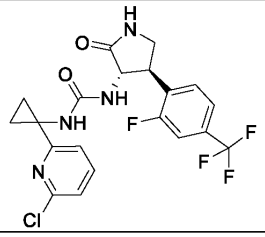
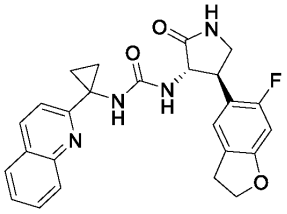
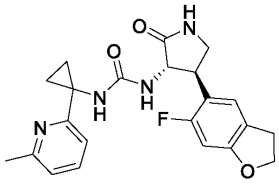
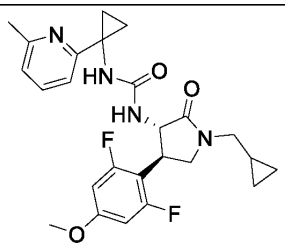
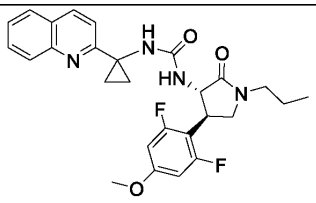
Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
74		3-{1-[3-클로로-5-(트리플루오로메톡시)페닐]시클로프로필}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	519.9	1.82 (D)
75		-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[6-(트리플루오로메틸)-1,3-벤족사졸-2-일]시클로프로필}우레아	511.1	1.57 (D)
76		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸-1,3-벤족사졸-2-일)시클로프로필]우레아	457.1	1.40 (D)
77		1-(1-(6-클로로피리딘-2-일)시클로프로필)-3-((3S,4R)-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)우레아	401.1	1.27 (D)
78		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-(1-페닐시클로프로필)우레아	402	1.37 (C)
79		3-[1-(5-클로로피리딘-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	437.2	1.34 (D)

[0315]

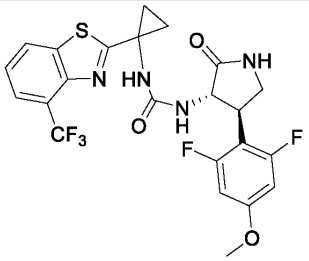
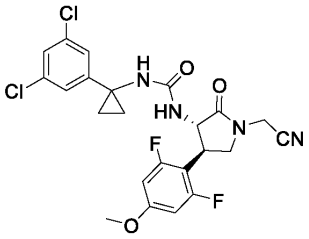
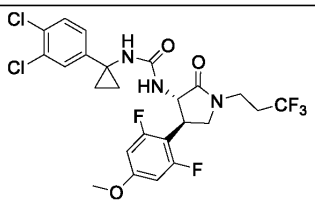
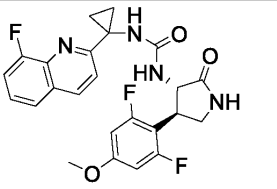
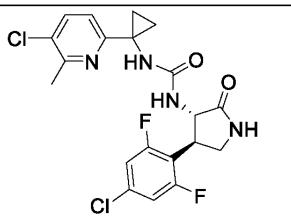
Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
80		1-((3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-(메톡시-d3)페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)-3-(1-(m-톨릴)시클로프로필)우레아	419.1	1.46 (D)
81		3-[1-(7-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	493.0	1.49 (D)
82		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[6-(트리플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-2-일]시클로프로필}우레아	527.1	1.68 (D)
83		3-[1-(6-클로로-1,3-벤족사졸-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	481.0	1.58 (C)
84		1-[(3S,4R)-4-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	457.2	1.09 (C)
85		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸-1,3-벤조티아졸-2-일)시클로프로필]우레아	473.2	1.44 (C)

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
86		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(4-메틸-1,3-벤조티아졸-2-일)시클로프로필]우레아	472.9	1.59 (C)
87		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-플루오로-1,3-벤족사졸-2-일)시클로프로필]우레아	461.0	1.36 (D)
88		3-[1-(6-클로로-1,3-벤족사졸-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(6-플루오로-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	471.2	1.43 (D)
89		1-[(3S,4R)-4-(6-플루오로-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]시클로프로필}우레아	480.0	1.58 (D)
90		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(4-메톡시-1,3-벤족사졸-2-일)시클로프로필]우레아	473.3	1.33 (D)

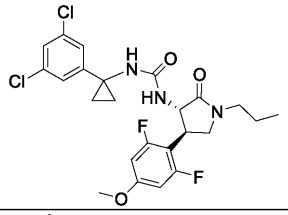
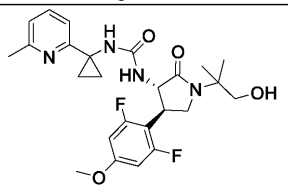
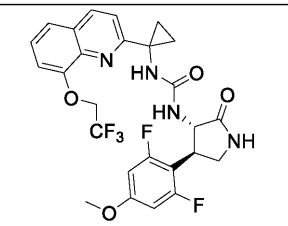
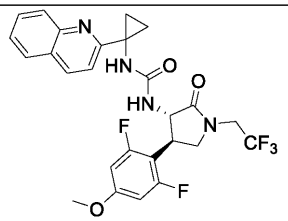
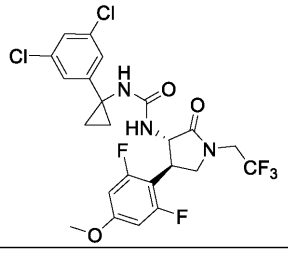
[0316]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
91		3-[1-(6-클로로피리딘-2-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	457.2	1.56 (D)
92		1-[(3S,4R)-4-(6-플루오로-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	447.3	0.98 (C)
93		1-[(3S,4R)-4-(6-플루오로-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	411.2	1.22 (D)
94		1-[(3S,4R)-1-(시클로프로필메틸)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	471.3	1.29 (C)
95		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소-1-프로필피롤리딘-3-일]-3-[1-(퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	495.0	1.38 (C)

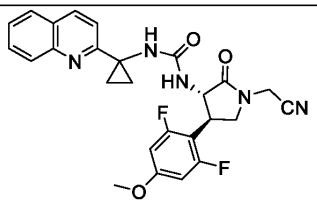
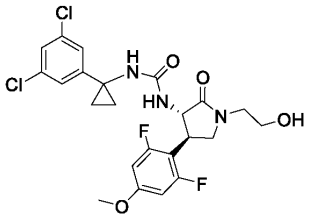
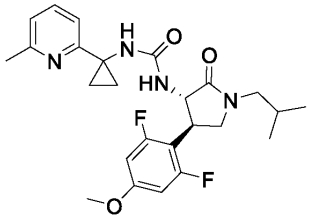
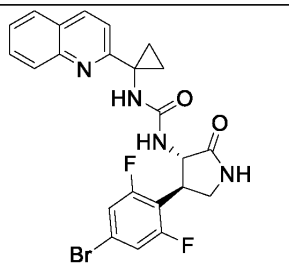
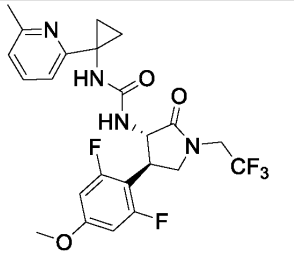
[0317]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
96		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[4-(트리플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-2-일]시클로프로필}우레아	527.2	1.75 (D)
97		1-[(3S,4R)-1-(시아노메틸)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(3,5-디클로로페닐)시클로프로필]우레아	509.2	1.88 (C)
98		3-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피롤리딘-3-일]우레아	566.2	1.97 (C)
99		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(8-플루오로퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	471.2	1.42 (C)
100		1-[(3S,4R)-4-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(5-클로로-6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	455.2	2.07 (D)

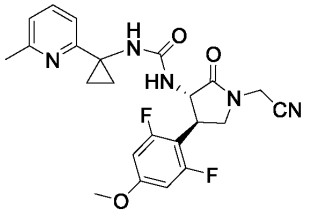
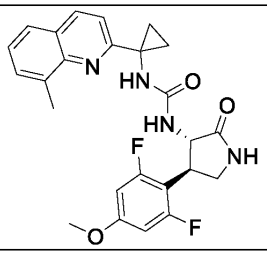
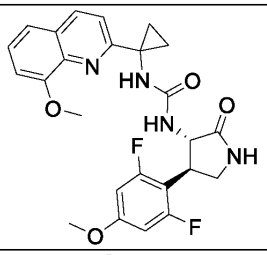
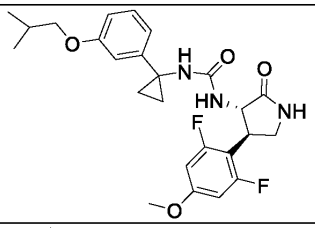
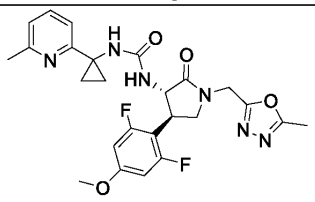
[0318]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
101		3-[1-(3,5-디클로로페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소-1-프로필피롤리딘-3-일]우레아	512.1	2.07 (D)
102		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	489.3	1.12 (C)
103		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[8-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-2-일]시클로프로필}우레아	551.2	1.70 (D)
104		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일]-3-[1-(퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	535.3	1.43 (C)
105		3-[1-(3,5-디클로로페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일]우레아	552.2	2.07 (C)

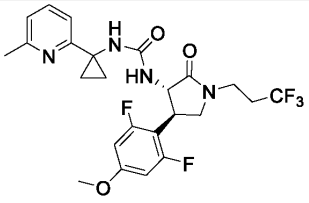
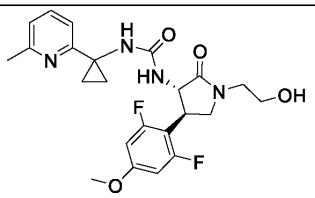
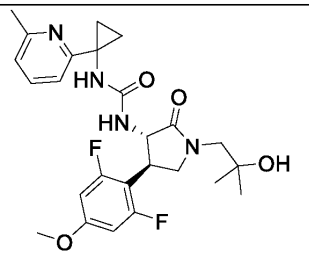
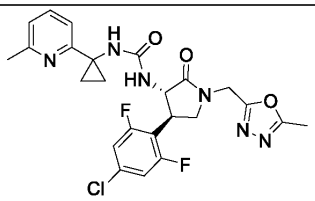
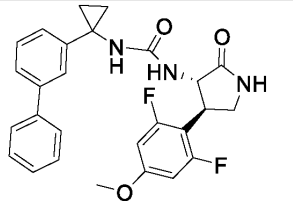
[0319]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
106		1-[(3S,4R)-1-(시아노메틸)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	492.3	1.69 (D)
107		3-[1-(3,5-디클로로페닐)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-(2-히드록시에틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	514.2	1.71 (D)
108		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-(2-메틸프로필)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	473.3	1.40 (C)
109		1-[(3S,4R)-4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	501.0	1.60 (D)
110		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	499.4	1.71 (D)

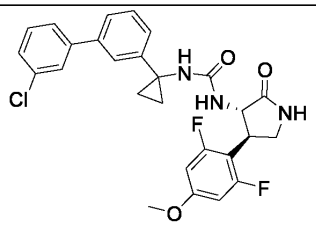
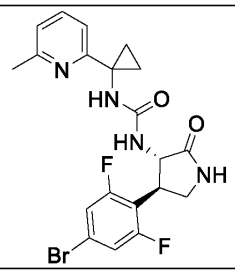
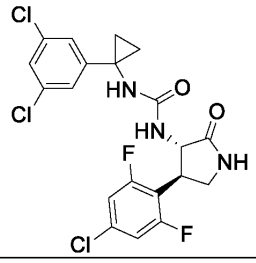
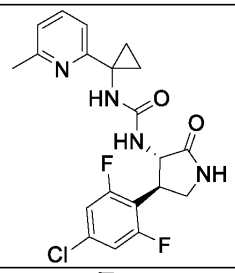
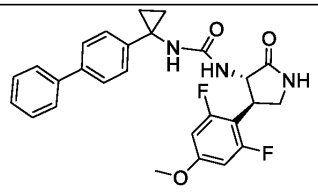
[0320]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
111		1-[(3S,4R)-1-(시아노메틸)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	456.2	1.46 (D)
112		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(8-메틸퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	467.1	1.40 (C)
113		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(8-메톡시퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	483.2	1.08 (C)
114		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[3-(2-메틸프로폭시)페닐]시클로프로필}우레아	474.3	1.77 (D)
115		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-[(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸]-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	513.3	0.95 (C)

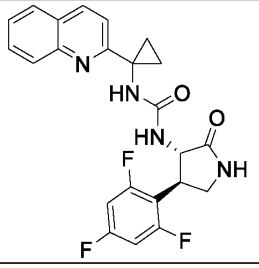
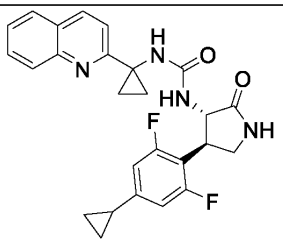
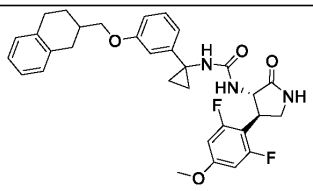
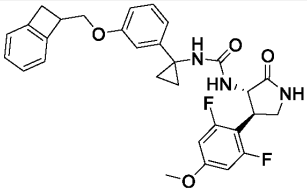
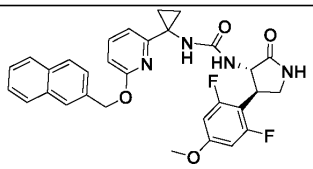
[0321]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
116		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	513.2	1.31 (C)
117		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-(2-히드록시에틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	461.3	1.37 (D)
118		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	489.3	1.06 (C)
119		1-[(3S,4R)-4-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-[(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸]-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	517.5	1.03 (C)
120		3-(1-{[1,1'-비페닐]-3-일}시클로프로필)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	478.0	1.72 (C)

[0322]

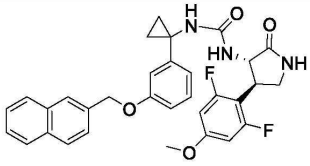
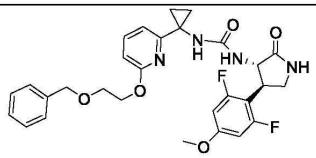
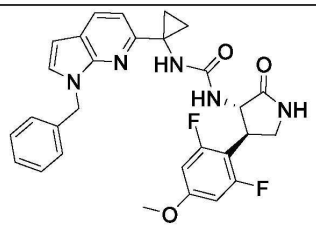
Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
121		3-(1-{3'-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일}시클로프로필)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	512.0	2.00 (D)
122		1-[(3S,4R)-4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	466.0	1.49 (D)
123		1-[(3S,4R)-4-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(3,5-디클로로페닐)시클로프로필]우레아	474.0	1.85 (D)
124		1-[(3S,4R)-4-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(6-메틸피리딘-2-일)시클로프로필]우레아	421.0	0.96 (C)
125		3-(1-{[1,1'-비페닐]-4-일}시클로프로필)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	478.2	1.85 (D)

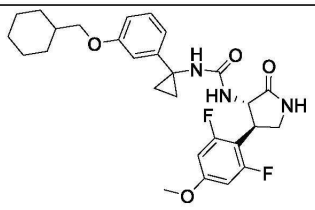
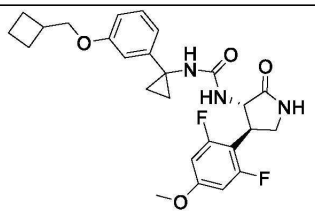
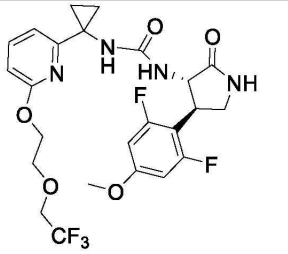
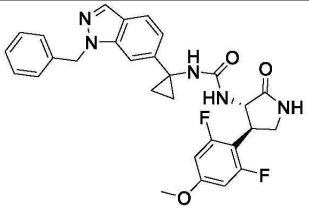
[0323]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
126		1-[(3S,4R)-2-옥소-4-(2,4,6-트리플루오로페닐)피롤리딘-3-일]-3-[1-(퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	441.3	1.54 (D)
127		1-[(3S,4R)-4-(4-시클로프로필-2,6-디플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(퀴놀린-2-일)시클로프로필]우레아	463.2	1.33 (C)
128		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-(1-{3-[(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)메톡시]페닐}시클로프로필)우레아	562.4	2.14 (D)
129		3-{1-[3-({비시클로[4.2.0]옥타-1(6),2,4-트리엔-7-일}메톡시)페닐]시클로프로필}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	534.2	2.20 (D)
130		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-(1-{6-[(나프탈렌-2-일)메톡시]피리딘-2-일}시클로프로필)우레아	559.4	2.14 (C)

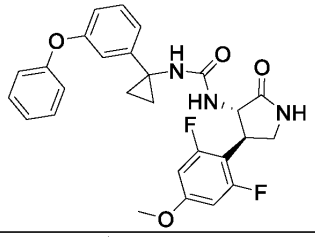
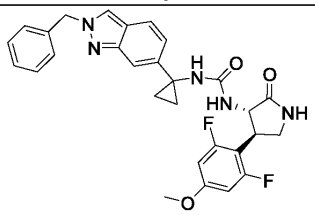
[0324]

[0325]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
131		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-(1-{3-[(나프탈렌-2-일)메톡시]페닐}시클로프로필)우레아	558.3	2.00 (C)
133		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-{1-[3-(4-페닐부톡시)페닐]시클로프로필}우레아	550.3	2.20 (D)
134		3-(1-{6-[2-(벤질옥시)에톡시]피리딘-2-일}시클로프로필)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	553.2	1.97 (D)
135		3-(1-{1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일}시클로프로필)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	532.2	1.81 (D)

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
136		3-{1-[3-(시클로헥실메톡시)페닐]시클로프로필}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	514.3	2.05 (C)
137		3-{1-[3-(시클로부틸메톡시)페닐]시클로프로필}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	486.3	1.85 (D)
138		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-(1-{6-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시]피리딘-2-일}시클로프로필)우레아	545.1	1.62 (D)
140		3-[1-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	532.3	1.70 (D)

[0326]

Ex. No.	구조[b]	명칭	Obs (M+H)	RT (min)[a]
141		1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-3-[1-(3-페녹시페닐)시클로프로필]우레아	494.3	1.93 (D)
142		3-[1-(2-벤질-2H-인다졸-6-일)시클로프로필]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]우레아	532.3	1.66 (D)

[0327]

[0328] [a]분석 방법은 괄호에 제시됨

[0329] [b]표 2의 대표적인 화합물에 대한 NMR 데이터:

[0330] 실시예 11

[0331] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (br s, 1H), 7.22 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.00 (br d, J=7.9 Hz, 2H),

6.90 (s, 1H), 6.73 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.25 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.49 - 3.22 (m, 2H), 1.10 (br s, 4H).

[0332] 실시예 12

[0333] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (br s, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 - 6.64 (m, 3H), 6.62 (br s, 1H), 6.58 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.21 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.46 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.28 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 1.14 - 1.02 (m, 4H).

[0334] 실시예 13

[0335] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 6.71 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.29 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.22 - 1.03 (m, 4H).

[0336] 실시예 14

[0337] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (br s, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.23 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.39 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 3.29 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 1.07 (br s, 4H).

[0338] 실시예 16

[0339] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.20 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.09 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.35 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.47 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.45 - 3.12 (m, 2H), 1.38 (br s, 2H), 1.12 - 0.90 (m, 2H).

[0340] 실시예 17

[0341] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.74 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 6.34 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.46 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.36 (br d, J=18.1 Hz, 2H), 1.08 - 0.91 (m, 2H).

[0342] 실시예 18

[0343] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (br. s., 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (d, J=10.9 Hz, 2H), 6.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.39 (br t, J=8.9 Hz, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 1.28 - 1.14 (m, 4H).

[0344] 실시예 20

[0345] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (br s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.91 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 2H), 6.71 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.21 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.41 (br s, 1H), 3.28 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.08 (br s, 4H).

[0346] 실시예 22

[0347] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 6.92 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 6.82 (br s, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 4H), 6.19 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.79 (br s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 1H), 3.39 (br t, J=9.0 Hz, 1H), 3.28 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 1.12 - 0.94 (m, 4H).

[0348] 실시예 23

[0349] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (br s, 1H), 7.96 (br s, 2H), 7.35 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.76 (br d, J=11.1 Hz, 2H), 6.51 (br s, 1H), 4.46 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.16 (br s, 2H).

[0350] 실시예 24

[0351] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (br. s., 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.70 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 3H), 3.44 - 3.24 (m, 1H), 3.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.20 - 1.03 (m, 4H).

[0352] 실시예 25

[0353] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br. s., 1H), 7.76 (q, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.39 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.30 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.16 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.31 (br. s., 2H), 1.08 (br. s., 2H).

[0354] 실시예 26

[0355] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.93 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.71 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.53 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.03 (m, 2H), 6.73 (br d, J=10.8 Hz, 2H), 6.49 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 1H), 3.63 (br s, 4H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (br s, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.18 (br s, 2H).

[0356] 실시예 27

[0357] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (br. s., 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 3H), 6.65 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.33 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 3.82 - 3.59 (m, 4H), 3.38 (br. s., 1H), 3.28 (s, 1H), 1.23 - 1.04 (m, 4H).

[0358] 실시예 28

[0359] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br. s., 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 - 6.59 (m, 3H), 6.36 - 6.25 (m, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.15 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.45 - 1.28 (m, 2H), 1.15 - 1.01 (m, 2H).

[0360] 실시예 29

[0361] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.82 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.69 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.39 - 3.20 (m, 1H), 1.90 (br. s., 2H), 1.48 (br. s., 2H), 1.19 - 1.04 (m, 2H).

[0362] 실시예 30

[0363] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (br s, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 3H), 7.14 - 6.98 (m, 1H), 6.80 - 6.64 (m, 2H), 4.51 - 4.28 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 4H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 1H), 2.48 (br s, 3H), 2.34 (br s, 3H), 1.50 - 1.35 (m, 2H), 1.25 - 1.05 (m, 2H).

[0364] 실시예 31

[0365] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.75 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.46 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.47 - 3.13 (m, 2H), 1.42 (br d, J=3.4 Hz, 2H), 1.14 (br s, 2H).

[0366] 실시예 33

[0367] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.61 (br t, J=7.74 Hz, 1 H), 7.11 (br d, J=7.49 Hz, 1 H), 7.04 - 7.08 (m, 1 H), 7.02 (br s, 1 H), 6.73 (br d, J=10.94 Hz, 2 H), 6.45 (br d, J=7.41 Hz, 1 H), 4.45 (br t, J=9.34 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.56 (br d, J=7.57 Hz, 1 H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.39 (br t, J=9.13 Hz, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.39 (br d, J=10.18 Hz, 2 H), 1.06 (br s, 2 H).

[0368] 실시예 34

[0369] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.40 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.08 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (br d, J=11.1 Hz, 2H), 6.33 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 4.46 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (br t, J=9.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (br d, J=15.7 Hz, 2H), 1.07 - 0.96 (m, 2H)

[0370] 실시예 35

[0371] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (br s, 1H), 7.67 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.01 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 6.50 (br s, 1H), 4.54 (br t, J=8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.41 (m, 2H), 1.26 (br s, 2H).

[0372] 실시예 36

[0373] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.39 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.13 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.67 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 6.38 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.28 (br t, J=9.4 Hz, 1H), 1.32 - 1.09 (m, 4H).

[0374] 실시예 37

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (br s, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 4 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 7.09 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.69 (br d, J=10.68 Hz, 3 H) 6.56 - 6.65 (m, 2 H) 6.19 (br d, J=8.54 Hz, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 4.44 (br t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.05 - 4.12 (m, 2 H) 3.74 - 3.78 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 1.00 - 1.16 (m, 4 H). 2개의 양성자는 물 억제에 의해 가려짐.

[0375] 실시예 38

[0376] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.64 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.07 (m, 2H), 1.32 (br s, 2H), 1.20 (br d, J=5.5 Hz, 2H).

[0377] 실시예 39

[0378] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.32 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 7.09 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 6.97 (br s, 3H), 6.68 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 6.32 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (br t, J=9.7 Hz, 1H), 3.17 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 1.15 (br s, 4H).

[0379] 실시예 40

[0380] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.18 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.80 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 6.71 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 6.26 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (br t, J=9.1 Hz, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 3.16 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.09 (br s, 4H).

[0381] 실시예 41

[0382] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.06 (br s, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.71 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 6.42 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.74 (s, ^{3}H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.29 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 3.16 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (br s, 2H), 1.07 (br s, 2H).

[0383] 실시예 42

[0384] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.71 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.30 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.24 - 1.05 (m, 4H).

[0385] 실시예 43

[0386] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1 H), 8.51 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 7.93 (br s, 1 H), 7.84 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.65 (br d, J=8.54 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.72 (br d, J=10.68 Hz, 2 H), 6.47 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 4.46 (br t, J=9.61 Hz, 1 H), 3.76 - 3.84 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.40 (br t, J=9.46 Hz, 1 H), 3.30 (br t, J=9.61 Hz, 1 H), 1.53 - 1.75 (m, 2 H), 1.20 (br s, 2 H).

[0387] 실시예 44

[0388] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (br s, 2H), 7.30 - 7.10 (m, 1H), 7.05 (d, J=5.5 Hz, 2H), 6.71 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.43 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 3H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.43 - 1.29 (m, 2H), 1.13 - 1.04 (m, 2H).

[0389] 실시예 45

[0390] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ δ 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.64 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.72 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.43 - 6.36 (m, 1H), 6.35 - 6.28 (m, 1H), 4.69 - 4.35 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 3H), 1.46 - 1.29 (m, 2H), 1.10 - 0.96 (m, 2H).

[0391] 실시예 46

[0392] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 - 6.87 (m, 2H), 6.66 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.33 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.55 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 1.27 - 1.01 (m, 4H).

[0393] 실시예 47

[0394] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.03 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.75 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.34 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (1H, m), 3.30 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 2H), 1.05 (br s, 2H).

[0395] 실시예 49

[0396] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 1H), 7.10 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.64 (m, 2H), 6.29 - 6.22 (m, 1H), 4.44 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.40 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.15 (br d, J=5.5 Hz, 4H).

[0397] 실시예 50

[0398] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.15 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.70 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.23 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.15 -

0.97 (m, 4H).

[0399] 실시예 51:

[0400] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.85 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.67 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.42 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 1.16 - 1.01 (m, 4H).

[0401] 실시예 52

[0402] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.25 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.16 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.36 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 3.39 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 3.24 (br t, J=9.0 Hz, 1H), 1.05 - 0.90 (m, 4H).

[0403] 실시예 53

[0404] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (br d, J=8.85 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.89 - 7.98 (m, 1 H) 7.82 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=9.00, 2.29 Hz, 1 H) 7.48 (br d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 6.73 (br d, J=10.68 Hz, 2 H) 6.45 (br d, J=8.54 Hz, 1 H) 4.46 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.41 (br t, J=8.70 Hz, 1 H) 3.23 - 3.34 (m, 1 H) 1.49 - 1.67 (m, 2 H) 1.10 - 1.25 (m, 2 H)

[0405] 실시예 54

[0406] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.04 (br d, J=18.9 Hz, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.72 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 - 3.37 (m, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 4H).

[0407] 실시예 55

[0408] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.55 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.70, 1.68 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.66 (br d, J=10.99 Hz, 2 H), 6.45 - 6.60 (m, 1 H), 4.44 (br t, J=9.46 Hz, 1 H), 3.67 - 3.73 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.39 (br t, J=8.70 Hz, 1 H), 3.22 - 3.35 (m, 1 H), 1.46 - 1.58 (m, 2 H), 1.26 (m, J=10.70 Hz, 2 H).

[0409] 실시예 56

[0410] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.72 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.52 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 1.72 - 1.45 (m, 2H), 1.31 (br s, 2H).

[0411] 실시예 57

[0412] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.02 - 6.85 (m, 2H), 6.66 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.13 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.48 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.26 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 1.19 - 0.87 (m, 4H).

[0413] 실시예 58

[0414] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 2H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.66 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.28 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 1.30 - 1.04 (m, 4H).

[0415] 실시예 59

[0416] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.59 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.37 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 6.68 (d, J=11.00 Hz, 2 H) 6.53 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 4.47 (t, J=9.60 Hz, 1 H) 3.74 - 3.82 (m, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.40 (br t, J=8.85 Hz, 1 H) 3.23 - 3.33 (m, 1 H) 1.47 - 1.60 (m, 2 H) 1.26 (m, J=12.50 Hz, 2 H).

[0417] 실시예 60

[0418] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ .96 - 7.88 (m, 1H), 7.82 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 (br dd, J=14.5, 8.4 Hz, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.10 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.67 (br d, J=10.4 Hz, 2H), 6.31 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.46 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 4H), 3.41 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 1.30 - 1.05 (m, 4H).

[0419] 실시예 61

[0420] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.45 (br t, J=7.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 6.60 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.50 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.29 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 1.53 - 1.35 (m, 2H), 1.22 (br s, 2H).

[0421] 실시예 62

[0422] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.62 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.68 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.37 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.30 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 1.32 - 1.12 (m, 4H).

[0423] 실시예 63

[0424] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.65 (t, J=9.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.70 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.28 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.47 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 3.29 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 4H).

[0425] 실시예 64

[0426] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.18 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.71 (br d, J=11.1 Hz, 2H), 6.34 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 3H), 3.29 (br s, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 1.23 - 1.10 (m, 4H).

[0427] 실시예 65

[0428] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 7.98 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.18 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 1H), 6.69 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 6.34 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H), 1.23 - 1.09 (m, 4H).

[0429] 실시예 66

[0430] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.14 (br d, J=17.8 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.31 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.45 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.32 - 1.03 (m, 4H).

[0431] 실시예 67

[0432] ^{1}H NMR (500 MHz, CD3CN) δ ppm 8.12 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.25 Hz, 1

H) 7.61 - 7.72 (m, 1 H) 7.44 - 7.54 (m, 2 H) 6.54 (br d, J=10.45 Hz, 2 H) 6.01 - 6.16 (m, 1 H) 5.75 (br d, J=7.70 Hz, 1 H) 4.48 - 4.62 (m, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.57 - 3.65 (m, 2 H) 3.54 (br d, J=9.08 Hz, 2 H) 3.29 - 3.41 (m, 2 H) 1.19 - 1.33 (m, 4 H).

[0433] 실시예 68

[0434] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br s, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.68 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.29 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.42 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.74 (br d, J=10.1 Hz, 4H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 1.18 - 1.01 (m, 4H).

[0435] 실시예 69

[0436] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.70 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.32 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.46 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.65 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.31 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.22 (s, 2H), 1.00 (br s, 2H).

[0437] 실시예 70

[0438] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.68 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.40 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.47 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 4H), 3.41 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.29 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.47 - 1.30 (m, 2H), 1.16 (br s, 2H).

[0439] 실시예 71

[0440] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 6.82 - 6.64 (m, 5H), 6.55 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 6.27 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.20 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.72 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.01 (br s, 4H).

[0441] 실시예 72

[0442] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1 H) 7.66 (d, J=8.75 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.31 (br d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 6.65 (br d, J=10.69 Hz, 2 H) 6.47 - 6.47 (m, 1 H) 4.46 (br t, J=9.38 Hz, 1 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.41 (br t, J=9.17 Hz, 1 H) 3.23 - 3.34 (m, 1 H) 1.55 (br s, 2 H) 1.21 - 1.28 (m, 2 H).

[0443] 실시예 74

[0444] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.66 (br d, J=10.6 Hz, 2H), 6.25 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=10.3, 8.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.36 - 3.18 (m, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 4H).

[0445] 실시예 75

[0446] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 - 8.01 (m, 1 H) 7.91 - 7.96 (m, 1 H) 7.80 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.68 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.66 (br d, J=10.99 Hz, 2 H) 6.49 - 6.61 (m, 1 H) 4.47 (br t, J=9.31 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.75 (br d, J=9.77 Hz, 1 H) 3.33 - 3.51 (m, 1 H) 3.26 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 1.58 (br s, 2 H) 1.24 - 1.36 (m, 2 H).

[0447] 실시예 76

[0448] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1 H) 7.43 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.12 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.68 (br d, J=10.99 Hz, 2 H) 6.48 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 4.47 (br t, J=9.61 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.66 - 3.81 (m, 1 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H) 3.26 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 1.48 (br s, 2 H) 1.13 - 1.28 (m, 2 H).

[0449] 실시예 78

[0450] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.11 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 6.99 (br d, J=7.4 Hz, 2H), 6.85 (br s, 1H), 6.72 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.25 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 1.09 (br d, J=8.9 Hz, 4H).

[0451] 실시예 79

[0452] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.70 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.37 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H).

[0453] 실시예 80

[0454] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (br s, 1 H) 7.02 - 7.16 (m, 1 H) 6.90 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.78 (br d, J=7.93 Hz, 1 H) 6.70 (br d, J=10.68 Hz, 2 H) 6.19 (br d, J=8.54 Hz, 1 H) 4.44 (br t, J=9.61 Hz, 1 H) 3.71 - 3.83 (m, 1 H) 3.36 - 3.48 (m, 1 H) 3.27 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 1.07 (br s, 4 H).

[0455] 실시예 81

[0456] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (br s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 6.69 (br d, J=10.8 Hz, 2H), 6.62 (br d, J=5.9 Hz, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.35 - 3.15 (m, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 2H), 1.35 (br s, 2H)

[0457] 실시예 82

[0458] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.69 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.75 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 6.58 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 4.55 (br t, J=8.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 1.36 (br s, 2H)

[0459] 실시예 83

[0460] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.02 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 1 H) 7.29 (br d, J=8.54 Hz, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 6.54 (br d, J=7.93 Hz, 1 H) 4.48 (br t, J=9.31 Hz, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 3.29 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 1.52 (br s, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H).

[0461] 실시예 85

[0462] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.74 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.49 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.56 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 4H), 3.62 - 3.40 (m, 1H), 3.36 - 3.12 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74 - 1.41 (m, 2H), 1.29 (br s, 2H).

[0463] 실시예 86

[0464] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (br s, 1H), 7.76 (br t, J=4.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, J=4.9 Hz, 2H), 6.73 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 4.55 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (br t, J=9.9 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.77 - 1.46 (m, 2H), 1.30 (br s, 2H).

[0465] 실시예 87

[0466] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.94 (s, 1 H) 7.59 (dd, J=8.70, 5.04 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.39, 2.29 Hz, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 2 H) 6.68 (br d, J=10.99 Hz, 2 H) 6.49 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 4.46 (br t, J=9.61 Hz, 1 H) 3.72 (s, 1 H) 3.67 - 3.83 (m, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 1.44 - 1.56 (m, 2 H) 1.13 - 1.30 (m, 2 H).

[0467] 실시예 88

[0468] ^{1}H NMR (500 MHz, CD3CN) δ ppm 7.52 (br d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.48 - 7.51 (m, 1 H) 7.32 (dd, J=8.39, 1.79 Hz, 1 H) 7.25 (br d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=11.00 Hz, 1 H) 6.29 (br s, 1 H) 6.16 (br s, 1 H) 5.67 (br d, J=5.23 Hz, 1 H) 4.56 (t, J=8.67 Hz, 3 H) 3.71 (br d, J=9.63 Hz, 1 H) 3.52 (br t, J=8.94 Hz, 1 H) 3.21 (br t, J=9.63 Hz, 1 H) 2.95 - 3.15 (m, 2 H) 1.51 - 1.70 (m, 2 H) 1.36 (br s, 2 H).

[0469] 실시예 89

[0470] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (d, J=11.2 Hz, 1H), 6.22 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.55 (t, J=8.7 Hz, 3H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.09 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.15 - 3.00 (m, 4H), 1.17 (d, J=4.6 Hz, 4H).

[0471] 실시예 90

[0472] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (s, 1 H) 7.18 - 7.28 (m, 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 2 H) 6.86 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.65 (br d, J=10.99 Hz, 2 H) 6.47 (br d, J=8.54 Hz, 1 H) 4.44 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.39 (br t, J=8.85 Hz, 1 H) 3.21 - 3.31 (m, 1 H) 3.08 - 3.20 (m, 1 H) 1.48 (br s, 2 H) 1.20 (br d, J=13.73 Hz, 2 H).

[0473] 실시예 91

[0474] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.79 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 3.85 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 1.36 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.09 (br. s., 2H).

[0475] 실시예 92

[0476] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.88 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 2 H) 7.66 (br t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.42 - 7.53 (m, 2 H) 7.31 (br d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 6.65 (br d, J=10.68 Hz, 1 H) 6.36 (br d, J=8.85 Hz, 1 H) 4.54 (br t, J=8.54 Hz, 2 H) 4.43 (br t, J=10.07 Hz, 1 H) 3.25 (dt, J=10.76, 5.46 Hz, 1 H) 3.12 - 3.20 (m, 2 H) 2.94 - 3.11 (m, 2 H) 1.48 - 1.70 (m, 2 H) 1.17 (br s, 2 H).

[0477] 실시예 93

[0478] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J=8.7 Hz, 3H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 3.65 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.47 - 1.27 (m, 2H), 1.09 - 0.95 (m, 2H).

[0479] 실시예 94.

[0480] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 4H), 3.40 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.19 (m, 1H), 3.07 (dd, J=13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.27 - 1.05 (m, 2H), 0.90 - 0.78 (m, 2H), 0.76 - 0.66 (m, 1H), 0.33 - 0.22 (m, 2H), 0.02 (dd, J=11.3, 4.6 Hz, 2H).

[0481] 실시예 95.

[0482] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (d, J=10.8 Hz, 2H), 6.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.53 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.67 (m, 4H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.47 - 3.31 (m, 2H), 3.14 (dt, J=13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[0483] 실시예 96.

[0484] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.79 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 6.71 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.59 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.54 (br t, J=10.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 4H), 3.41 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 1.66 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 1.57 (br s, 1H), 1.36 (br s, 2H).

[0485] 실시예 97.

[0486] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.71 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.51 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 3H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.47 (t, J=9.5 Hz, 1H), 1.27 - 1.07 (m, 4H).

[0487] 실시예 98.

[0488] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.73 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.38 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.49 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.65 (dt, J=14.1, 7.1 Hz, 2H), 3.53 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.93 (q, J=7.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 4H).

[0489] 실시예 99.

[0490] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.74 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.73 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.45 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.47 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.30 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.17 (br s, 2H).

[0491] 실시예 100.

[0492] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (br s, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.34 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.41 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.48 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.34 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.47 - 1.27 (m, 2H), 1.04 (br s, 2H).

[0493] 실시예 101.

[0494] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, J=1.6 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.47 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.41 - 3.26 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 4H), 0.85 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[0495] 실시예 102.

[0496] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J=15.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.37 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.40 (br s, 2H), 1.27 (br d, J=5.2

Hz, 6H), 1.07 (br d, J=7.3 Hz, 2H).

[0497] 실시예 103.

[0498] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.67 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.34 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 4.88 (q, J=8.9 Hz, 2H), 4.47 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.31 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.20 - 1.13 (m, 2H).

[0499] 실시예 104.

[0500] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 6.79 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.28 (br dd, J=15.3, 10.1 Hz, 1H), 4.00 (br dd, J=15.7, 9.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.67 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.27 - 1.12 (m, 2H).

[0501] 실시예 105.

[0502] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.67 (d, J=10.4 Hz, 2H), 6.42 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.49 (t, J=9.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.85 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 1.27 - 1.07 (m, 4H).

[0503] 실시예 106.

[0504] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.33 (m, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 1.67 - 1.54 (m, J=17.7 Hz, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 2H).

[0505] 실시예 107.

[0506] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.68 (d, J=10.6 Hz, 2H), 6.45 - 6.38 (m, 1H), 4.52 (t, J=9.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (q, J=9.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 4H).

[0507] 실시예 108.

[0508] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 6.99 (br s, 1H), 6.73 (d, J=11.0 Hz, 2H), 4.51 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.40 (t, J=9.3 Hz, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.94 (br dd, J=13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.90 (dt, J=13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.47 - 1.33 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, J=5.5 Hz, 2H), 0.84 (br dd, J=19.7, 6.6 Hz, 6H).

[0509] 실시예 110.

[0510] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 3H), 6.74 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.51 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=14.8, 9.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=15.3, 9.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54 (t, J=9.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.48 - 1.34 (m, 2H), 1.13 - 1.01 (m, 2H).

[0511] 실시예 111.

[0512] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.52 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H),

3.64 - 3.47 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.46 - 1.30 (m, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 2H).

[0513] 실시예 112.

[0514] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.71 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.70 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.35 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 4.49 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 4H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 2H). 락탐 고리 상의 1개의 양성자는 물 억제로 인해 관찰되지 않음.

[0515] 실시예 113.

[0516] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.47 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.12 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (br d, J=10.6 Hz, 2H), 6.35 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.48 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.31 (br s, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.14 (br s, 2H)

[0517] 실시예 114.

[0518] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.08 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 - 6.64 (m, 3H), 6.62 (br s, 1H), 6.57 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.27 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 1.98 (tt, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.15 - 1.01 (m, 4H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 6H). 락탐 고리 상의 2개의 양성자는 물 억제로 인해 관찰되지 않음.

[0519] 실시예 115.

[0520] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 3H), 6.75 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.48 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J=16.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J=16.5 Hz, 1H), 4.57 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.45 - 1.31 (m, 2H), 1.07 - 0.98 (m, 2H).

[0521] 실시예 116.

[0522] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 6.74 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.42 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.43 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 3H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 1.03 (br s, 2H).

[0523] 실시예 117.

[0524] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.70 (d, J=10.7 Hz, 2H), 4.56 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 4H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 2H).

[0525] 실시예 118.

[0526] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (d, J=10.8 Hz, 2H), 6.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.56 (t, J=9.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.06 (br s, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.24 (br s, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 - 0.95 (m, 2H).

[0527] 실시예 119.

[0528] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d,

J=7.6 Hz, 2H), 6.53 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.78 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (d, J=15.6 Hz, 2H), 1.08 - 0.90 (m, 2H).

[0529] 실시예 120.

[0530] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.30 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d, J=10.6 Hz, 2H), 6.17 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J=9.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 1.29 - 1.05 (m, 4H).

[0531] 실시예 121.

[0532] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 1H), 6.60 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.27 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 1.21 (br s, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 2H). 락탐 고리 상의 2개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0533] 실시예 123.

[0534] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (br s, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 3H), 7.09 - 6.93 (m, 3H), 6.36 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.31 (t, J=9.5 Hz, 1H), 1.19 (br s, 2H), 1.15 - 1.02 (m, 2H). 락탐 고리 상의 1개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0535] 실시예 125.

[0536] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.60 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.72 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.47 (t, J=9.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 4H). 락탐 고리 상의 1개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0537] 실시예 127.

[0538] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (br d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.94 (br s, 1 H) 7.90 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.80 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.67 (br t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.49 (br t, J=7.32 Hz, 1 H) 7.38 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 6.82 (br d, J=10.38 Hz, 2 H) 6.43 (br d, J=8.54 Hz, 1 H) 4.50 (br t, J=9.00 Hz, 1 H) 3.78 - 3.89 (m, 1 H) 3.31 (br t, J=9.31 Hz, 1 H) 1.85 - 1.98 (m, 1 H) 1.46 - 1.67 (m, 2 H) 1.08 - 1.19 (m, 2 H) 0.88 - 1.02 (m, 2 H) 0.68 (br s, 2 H). 락탐 고리 상의 1개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0539] 실시예 128.

[0540] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (br s, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 2H), 6.67 - 6.56 (m, 3H), 6.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J=9.3 Hz, 1H), 3.90 (br d, J=6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, J=10.8 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, J=12.8 Hz, 1H), 1.57 - 1.42 (m, 1H), 1.15 - 1.00 (m, 4H). 락탐 고리 상의 2개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0541] 실시예 129.

[0542] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (br s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.78 - 6.68 (m, 3H), 6.64 (br d, J=10.4 Hz, 3H), 6.10 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.44 (t, J=9.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, J=7.1 Hz, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.40 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.95 (d, J=13.9 Hz, 1H), 1.15 - 1.01 (m, 4H). 락탐 고리 상의 2개의 양성자는 물 억제로 인

해 가려짐.

[0543] 실시예 130.

[0544] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 - 7.82 (m, 5H), 7.50 (br t, J=7.2 Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.71 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.60 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.32 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.44 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.29 (t, J=9.5 Hz, 1H), 1.42 - 1.28 (m, 2H), 1.06 - 0.91 (m, 2H). 락탐 고리 상의 1개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0545] 삭제

[0546] 삭제

[0547] 실시예 133.

[0548] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 3H), 6.58 (br s, 1H), 6.56 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.18 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.42 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.91 (br s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.63 (br s, 2H), 1.70 (br s, 4H), 1.15 - 0.99 (m, 4H). 락탐 고리 상의 2개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0549] 실시예 134.

[0550] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.48 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 6.71 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.51 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 1.45 - 1.28 (m, 2H), 1.09 - 0.94 (m, 2H).

[0551] 실시예 135.

[0552] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 7.10 - 6.97 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.45 - 6.38 (m, 1H), 6.34 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.48 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 1.54 - 1.35 (m, 2H), 1.15 - 1.01 (m, 2H). 락탐 고리 상의 1개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0553] 실시예 136.

[0554] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.07 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 3H), 6.59 (br s, 1H), 6.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.19 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.26 (t, J=9.6 Hz, 1H), 1.78 (br d, J=12.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 4H), 1.32 - 1.13 (m, 4H), 1.12 - 0.95 (m, 6H). 락탐 고리 상의 2개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0555] 실시예 137.

[0556] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (br s, 1H), 7.08 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68 - 6.62 (m, J=11.5 Hz, 4H), 6.60 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.41 (br d, J=9.4 Hz, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, J=9.0 Hz, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 4H). 락탐 고리 상의 2개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0557] 실시예 138.

[0558] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.46 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 4.10 (q, J=9.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.39 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 1.02 (br s, 2H). 락탐 고리 상의 3개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0559] 삭제

[0560] 삭제

[0561] 실시예 140.

[0562] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.58 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 7.18 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.64 - 5.48 (m, 2H), 4.45 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, J=6.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 4H).

[0563] 실시예 141.

[0564] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.36 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.19 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 3H), 6.22 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.42 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 1.09 (br s, 4H). 락탐 고리 상의 2개의 양성자는 물 억제로 인해 가려짐.

[0565] 실시예 142.

[0566] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 6.70 - 6.59 (m, 2H), 6.19 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.42 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 1.17 - 1.01 (m, 4H).

[0567] 본 개시내용이 상기 예시적인 실시예에 제한되지 않고, 그의 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로도 구현될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 따라서, 실시예는 모든 측면에서 제한하는 것이 아니라 예시적인 것으로 고려되며, 상기 실시예보다는 첨부된 청구범위를 참조하고, 이에 따라 청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화가 그 안에 포괄되도록 의도되는 것이 바람직하다.