



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0157067
(43) 공개일자 2024년10월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/06 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/06 (2013.01)
A61K 31/407 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032615
(22) 출원일자(국제) 2023년03월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/014275
(87) 국제공개번호 WO 2023/167925
국제공개일자 2023년09월07일
(30) 우선권주장
63/315,438 2022년03월01일 미국(US)
63/439,477 2023년01월17일 미국(US)

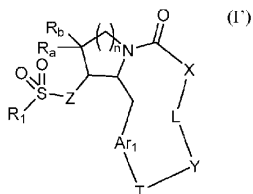
(71) 출원인
센테사 파마슈티칼스 (유케이) 리미티드
영국 더블유에이14 2디티 알트린챔 체셔 애슬리
로드 1 3알디 플로어
(72) 발명자
오토, 그레고리 알.
미국 19063 펜실베이니아 미디어 월턴 우즈 레인
117
집슨, 칼
영국 씨티13 9에프에프 샌드위치 램스게이트 로드
디스커버리 파크 이노베이션 하우스 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 미디엄- 또는 마크로-시클릭 벤질-치환된 헤테로사이클 유도체 및 관련 용도

(57) 요약

본 개시내용은 하기 화학식 (I')의 화합물 및 그의 전구약물, 제약상 허용되는 염, 제약 조성물, 사용 방법 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 화합물은 오렉신-2 수용체 활성을 조정하는 데 유용하고, 오렉신-2 수용체 활성이 연루된 장애, 예컨대 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수의 치료, 또는 마취로부터의 깨어남 촉진에 사용될 수 있다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/4353 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

(72) 발명자

레프커, 브루스

미국 01907 매사추세츠 스왐프스콧 험프리스 스트리트 293 아파트먼트 #3

험프리스, 폴

미국 95054 캘리포니아 산타 클라라 모어랜드 웨이 607

스펜디프, 매튜

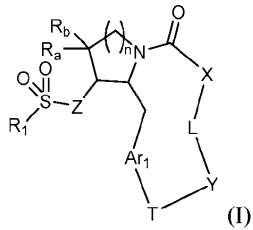
영국 더블유에이14 2디티 체서 알트링엄 애슬리 로드 1 3얼드 플로어

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 -N(CH₃)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

Y는 -O-이고;

n은 1 또는 2이고;

R_a는 H 또는 할로겐이고;

R_b는 H, 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

Z는 -NH-이고;

R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₂-C₆ 알킬이고;

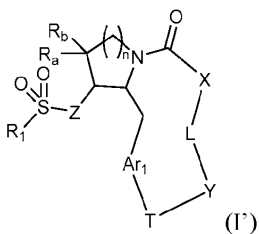
Ar₁은 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;

T는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,

단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

청구항 2

하기 화학식 (I')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 -N(CH₃)- 또는 C₂-C₆ 알킬이고;

L은 부재하거나 또는 C₂-C₆ 알킬이고;

Y는 -O-이고;

n은 1 또는 2이고;

R_a는 H 또는 할로젠이고;

R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

Z는 -NH-이고;

R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₂-C₆ 알킬이고;

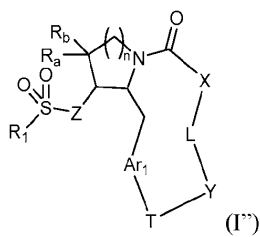
Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;

T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,

단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

청구항 3

하기 화학식 (I'')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 -N(CH₃)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

Y는 -O-이고;

n은 1 또는 2이고;

R_a는 H 또는 할로젠이고;

R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

Z는 -NH-이고;

R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

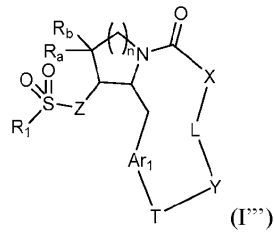
Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;

T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,

단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

청구항 4

하기 화학식 (I''')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 -N(CH₃)- 또는 C₂-C₆ 알킬이고;

L은 부재하거나 또는 C₂-C₆ 알킬이고;

Y는 -O-이고;

n은 1 또는 2이고;

R_a는 H 또는 할로젠이고;

R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

Z는 -NH-이고;

R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

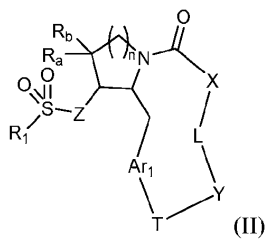
Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;

T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,

단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

청구항 5

하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

Y는 -O-이고;

n은 1 또는 2이고;

R_a 는 H 또는 할로젠이고;

R_b 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이거나;

또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;

Z는 -NH-이고;

R_1 은 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이고;

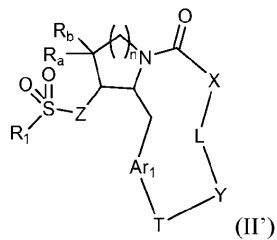
Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;

T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,

단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

청구항 6

하기 화학식 (II')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 -N(C_1-C_6 알킬)-, -N(C_1-C_6 할로알킬)- 또는 C_1-C_6 알킬이고;

L은 부재하거나 또는 C_1-C_6 알킬이고;

Y는 -O-이고;

n은 1 또는 2이고;

R_a 는 H 또는 할로젠이고;

R_b 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이거나;

또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;

Z는 -NH-이고;

R_1 은 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_2-C_6 알킬이고;

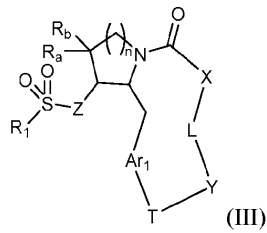
Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;

T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,

단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

청구항 7

하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$, $-N(C_1-C_6 \text{ 할로알킬})-$ 또는 C_1-C_6 알킬이고;

L은 부재하거나 또는 C_1-C_6 알킬이고;

Y는 $-O-$ 이고;

n은 1 또는 2이고;

Ra는 H 또는 할로젠이고;

Rb는 H, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이거나;

또는 Ra 및 Rb는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;

Z는 $-NH-$ 이고;

R1은 C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C_3 시클로알킬이고;

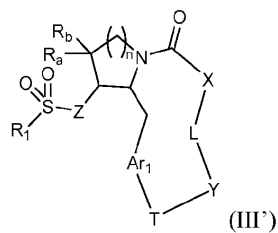
Ar1은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;

T는 1개 이상의 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,

단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

청구항 8

하기 화학식 (III')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$, $-N(C_1-C_6 \text{ 할로알킬})-$ 또는 C_1-C_6 알킬이고;

L은 부재하거나 또는 C_1-C_6 알킬이고;

Y는 $-O-$ 이고;

n은 1 또는 2이고;

Ra는 H 또는 할로젠이고;

R_b 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이거나;

또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;

Z는 -NH-이고;

R_1 은 C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C_3 시클로알킬이고;

Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;

T는 1개 이상의 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,

단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -N(CH₃)-인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -N(C_1-C_6 할로알킬)- 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L이 부재하는 것인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L이 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 가 H인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 가 할로젠인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 가 H인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 가 할로젠인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 및 R_b 가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 이 C_2 - C_6 알킬인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 이 할로겐으로 치환된 C_3 시클로알킬인 화합물.

청구항 22

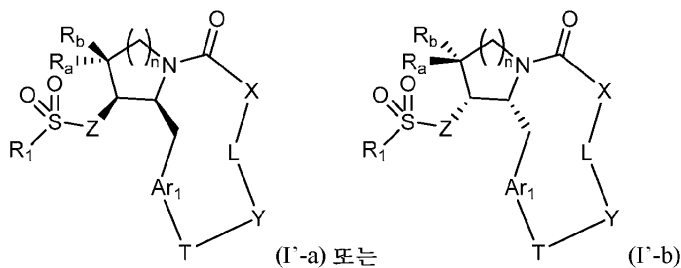
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, Ar_1 이 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, T가 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

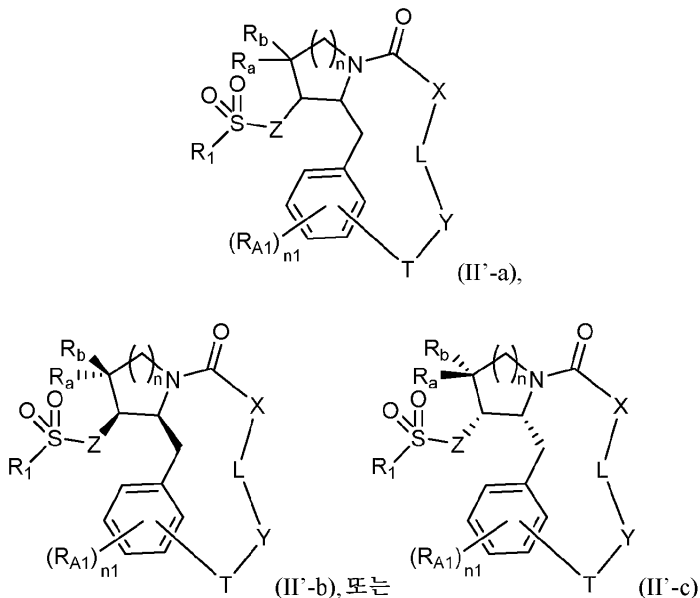
청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (I'-a) 또는 (I'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II'-a), (II'-b) 또는 (II'-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



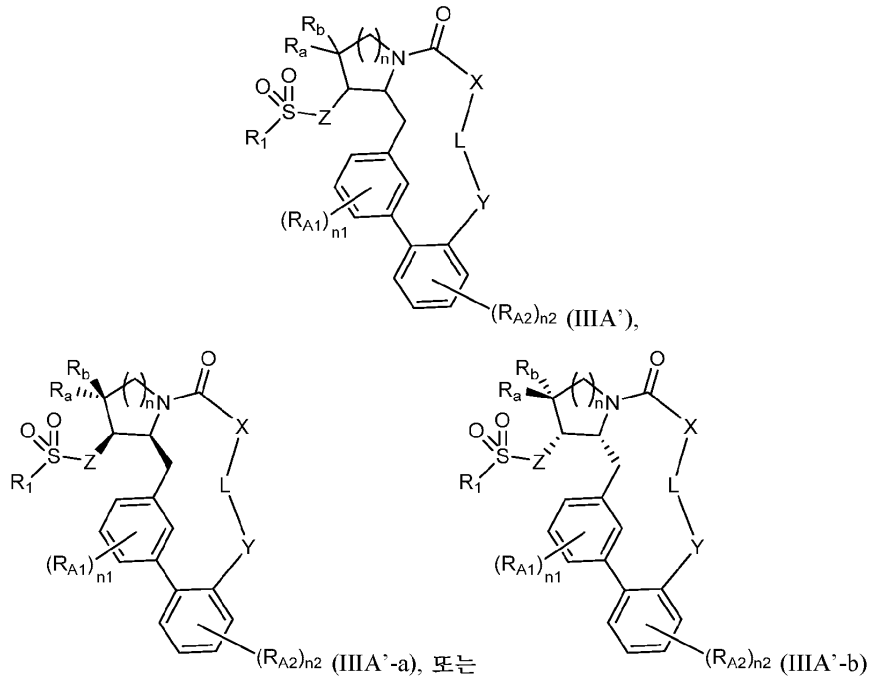
여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이다.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IIIA'), (IIIA'-a) 또는 (IIIA'-b)의 화합물 또는

그의 제약상 허용되는 염:



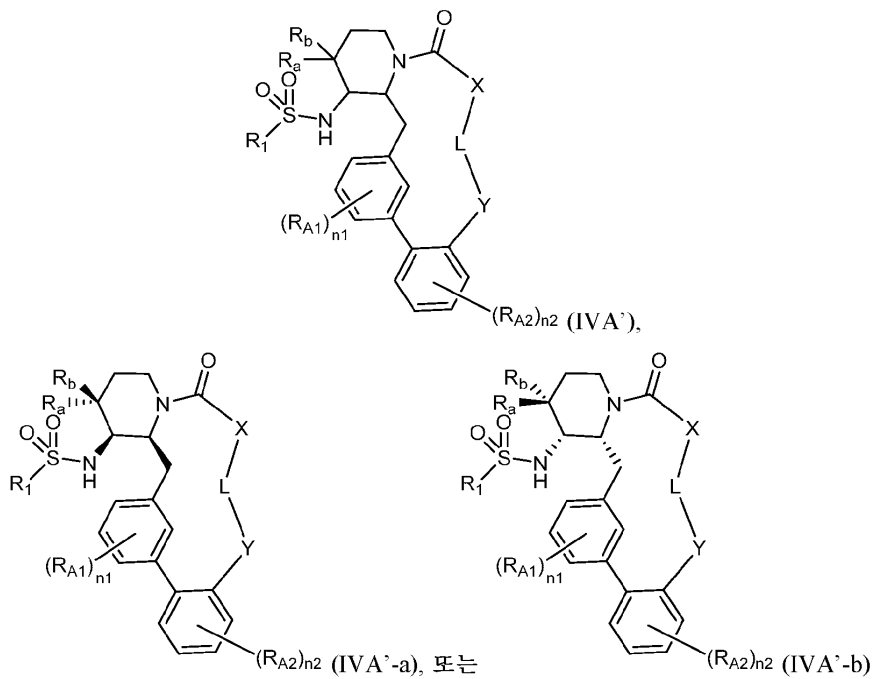
여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n_2 는 0 내지 4 범위의 정수이다.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IV A'), (IV A'-a) 또는 (IV A'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



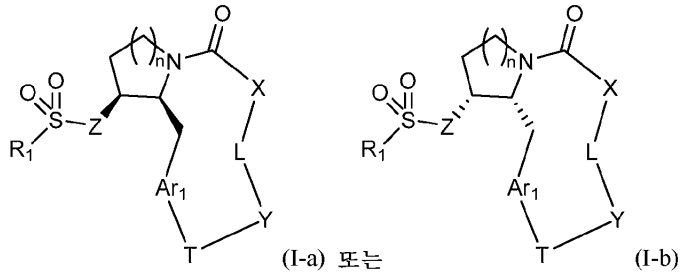
여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n_2 는 0 내지 4 범위의 정수이다.

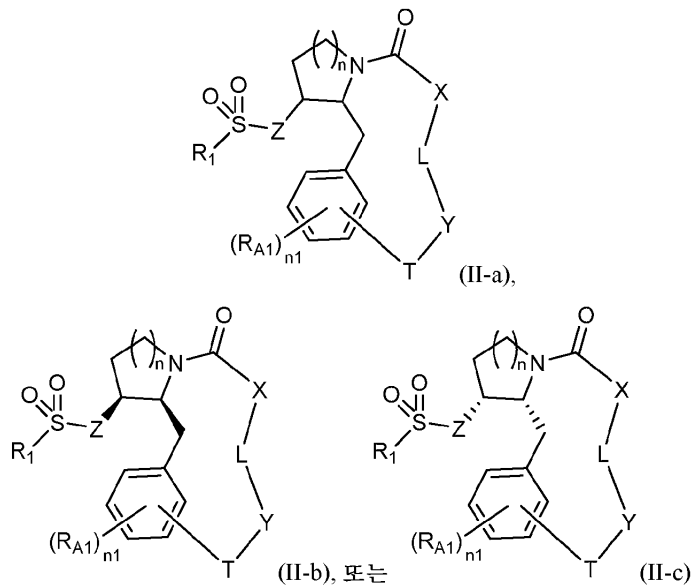
청구항 28

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 29

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II-a), (II-b) 또는 (II-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

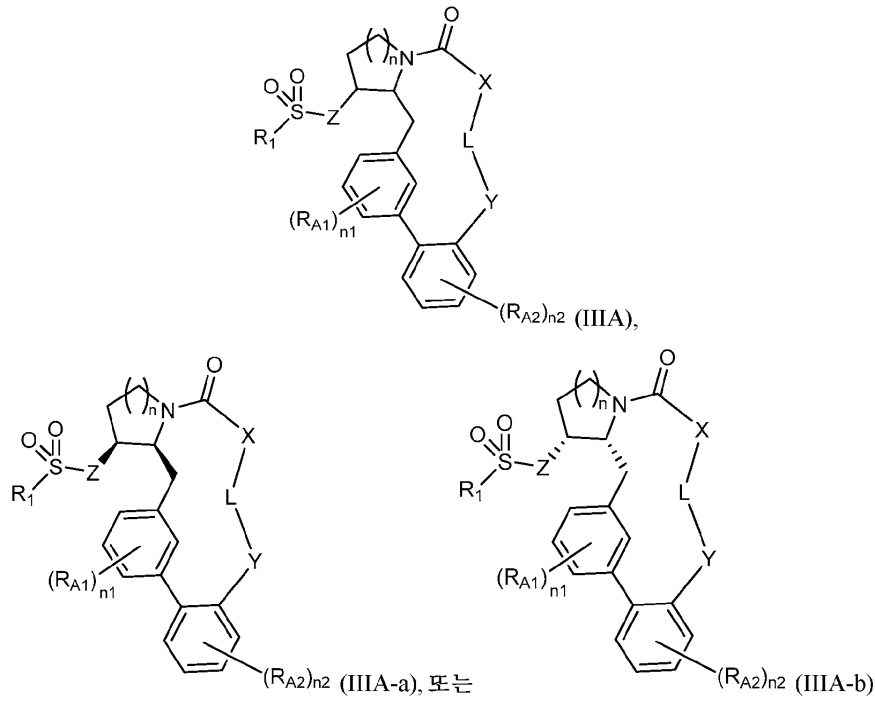


여기서

n_1 는 0 내지 4 범위의 정수이다.

청구항 30

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IIIA), (IIIA-a) 또는 (IIIA-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



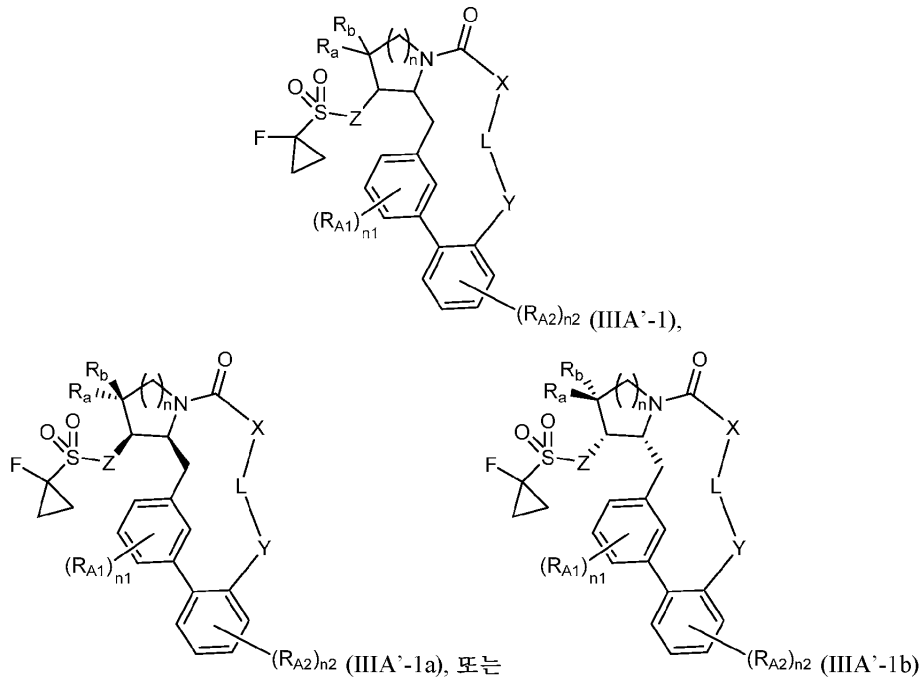
여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n_2 는 0 내지 4 범위의 정수이다.

청구항 31

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (III A'-1), (III A'-1a) 또는 (III A'-1b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



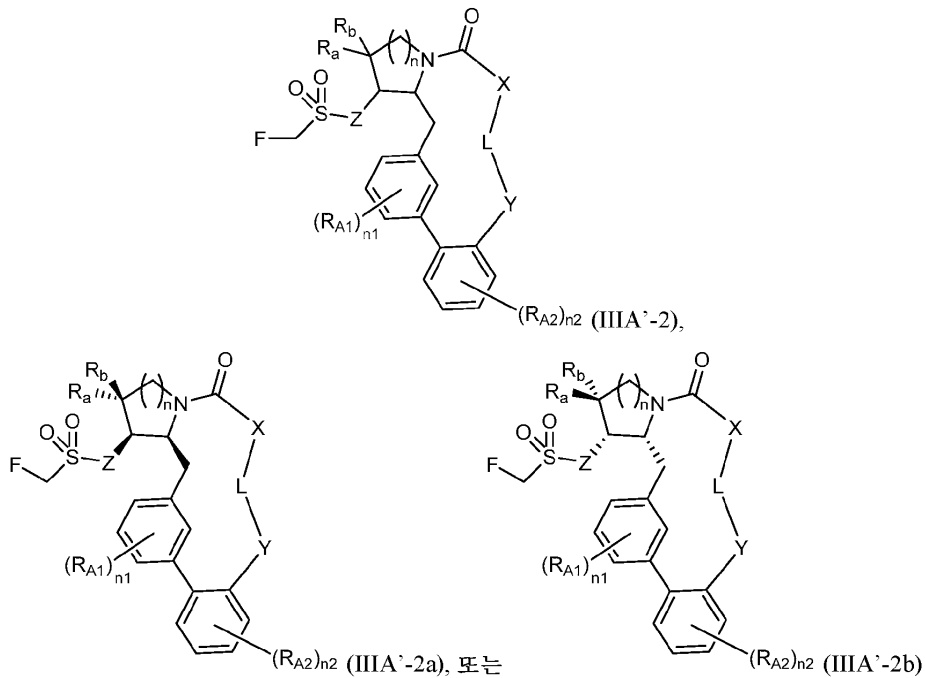
여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n_2 는 0 내지 4 범위의 정수이다.

청구항 32

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IIIA'-2), (IIIA'-2a) 또는 (IIIA'-2b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n_2 는 0 내지 4 범위의 정수이다.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1, 표 2, 표 3, 표 4 또는 표 5에 기재된 화합물로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 34

본원에 기재된 방법에 의해 수득가능한 또는 수득되는 화합물로서, 임의로 방법은 반응식 1-9에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는 것인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 화합물이 표 1, 표 2, 표 3, 표 4 또는 표 5에 기재된 화합물로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 37

세포를 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 오렉신-2 수용체 활성을 조정하는 방법.

청구항 38

질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는

제35항 또는 제36항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 39

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 오렉신-2 수용체 활성을 조정하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 제약 조성물.

청구항 40

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 제약 조성물.

청구항 41

오렉신-2 수용체 활성을 조정하기 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 42

질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애가 연루된 오렉신-2 수용체와 연관된 것인 방법, 화합물, 제약 조성물 또는 용도.

청구항 44

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애가 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 신경계 장애, 회귀 유전 장애의 증상, 정신 장애, 정신 건강 장애, 일주기 리듬 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남 촉진인 방법, 화합물, 제약 조성물 또는 용도.

청구항 45

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애가 기면증, 특발성 과다수면, 수면 무호흡 또는 불면증인 방법, 화합물, 제약 조성물 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2022년 3월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 63/315,438 및 2023년 1월 17일에 출원된 미국 가출원 번호 63/439,477을 우선권 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 본 개시내용은 기면증 및 오렉신 기능부전 및/또는 과다 졸림증과 연관된 다른 장애의 치료를 위해 설계된, 오렉신-2 수용체 (OX2R)의 강력한 소분자 효능제에 관한 것이다. 기면증은 전세계적으로 개체 2000명 중 1명이 앓고 있다. 발병은 청소년기 동안 발생하여 삶의 질에 대한 영향이 악화되면서 평생 지속될 수 있다. 제1형 기면증 (NT1)은 오렉신 뉴로펩티드를 생성하는 뇌의 뉴런의 손실에 의해 유발된다. 공지된 치유법은 없으며, 현재 승인된 치료는 대증적이다. 따라서, 손실된 오렉신 신호전달을 회복시키기 위한 약물요법의 개발은 NT1의 근본 원인의 치료에 결정적으로 중요하다.

[0004] 제1형 기면증 (NT1)에서, 오렉신 A 및 B (또한 하이포크레틴-1 및 2로도 공지됨) 펩티드를 생산하는 뉴런의 단독 집단은 각성 상태 경계 기능장애를 유발하는 면역 메커니즘에 의해 파괴된다. 제1형 기면증의 마우스 모델은 NT1 환자에서 관찰된 오렉신 뉴런의 손실 및 2가지 주요 증상, 구체적으로 과다 주간 졸림증 및 탈력발작을 재현한다. 제1형 및 제2형 기면증의 흔한 증상은 과다 주간 졸림증, 야간 수면 장애, 및 부적절한 주기의 급속

안구 운동 (REM) 수면, 뿐만 아니라 수면 마비 및 출면/입면 환각을 포함할 수 있다. 탈력발작은 정서적 자극에 반응하여 각성 상태에 갑작스러운 가역적 근육 긴장 소실 (REM 수면의 무긴장증)이 난입하는 것이고, NT1의 병리특징이다.

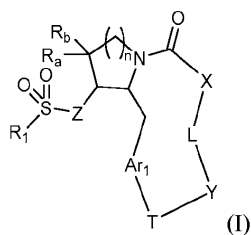
[0005] 제1형 기면증의 2가지 우세한 증상인 과다 주간 졸림증 및 탈력발작은 마우스 모델에서 OX2R에서의 오렉신 신경 전달의 재활성화에 의해 감소될 수 있다. 마우스에서 각각 교뇌의 등쪽 솔기핵 및 시상하부의 조면유두체핵에서의 OX2R 신호전달의 유전적 국소 회복에 의해 탈력발작-유사 사건의 역전 및 수면/각성 단편화가 달성된 바 있으며, 그렇지 않은 경우 마우스의 이들 영역에서 오렉신 수용체가 결여된다. 오렉신 A (OXA)의 뇌실내 (ICV) 투여는 오렉신-뉴런 절제된 마우스에서 깨어 있는 시간을 증가시키고, 탈력발작-유사 행동을 감소시키는 것으로 나타났다. 복강내 또는 ICV 투여되는 선택적 OX2R 효능제인 YNT-185는 야생형 (WT) 및 오렉신 리간드-결핍 마우스에서 각성을 약간 증가시키고, NT1 마우스 모델에서 수면-깨서 REM 기간 및 탈력발작-유사 사건을 감소시킨다. 선택적 OX2R 효능제 TAK-925의 피하 투여는 WT 마우스에서 각성을 약간 증가시켰지만, OX2R-녹아웃 마우스에서는 그렇지 않았다. 대안적 경로로의 투여 (경구, 비강내, 경점막 및 경피를 포함하나 이에 제한되지는 않음) 후에 생체이용가능하며 각성-상태 조절 뉴런의 강력한 흥분에 대해 높은 친화도로 결합하는 뇌 침투성 안정한 OX2R 효능제는 NT1을 갖는 환자를 위한 현행 치료제에 대한 개선을 제공할 것이다. 실제로, TAK-925를 사용하여 보고된 초기 임상 연구는 NT1을 갖는 개체에서 각성의 실질적 수준 증가 및 탈력발작 감소 경향 둘 다를 나타내었다. OX1R의 활성화는 기분 및 보상 행동의 조절에 연루되고, 또한 각성에 기여할 수 있다.

[0006] 오렉신 수용체 효능제는 또한 어느 정도의 오렉신 신경변성 및 과다 주간 졸림증이 뚜렷하게 나타나는 다른 적응증, 예컨대 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 다발성 경화증 및 외상성 뇌 손상에 유용할 수 있다. OX2R의 자극이 오렉신-무손상 동물에서 각성을 촉진하기 때문에, 오렉신 수용체 효능제는 제2형 기면증, 특발성 과다수면 또는 수면 무호흡을 비롯한 정상 수준의 오렉신을 갖는 환자에서의 과다 주간 졸림증을 치료할 수 있다. 유사하게, 오렉신 수용체 효능제는 재발성 과다수면 장애, 예컨대 클라인-레빈 증후군, 또는 부적절한 주기의 수면 (즉, 일주기 리듬 수면 장애), 예컨대 지연성- 또는 진행성-수면기 장애, 교대 근무 장애 및 시차 장애에서 각성-촉진 이익을 부여할 수 있다. 비정상적 주간 졸림증, 수면 깨서 REM 기간, 및 회귀 유전 장애 (예를 들어, ADCA-DN, 코핀-로우리 증후군, 피비우스 증후군, 노리병, C형 니만-픽병, 및 프라더-윌리 증후군)의 탈력발작-유사 증상은 오렉신 수용체 효능제에 의해 완화될 수 있다. 오렉신 수용체 효능제가 이익을 부여하는 것으로 제안된 다른 적응증은 주의력 결핍 과잉행동 장애, 연령-관련 인지 기능장애, 대사 증후군 및 비만, 골다공증, 심부전, 혼수, 및 마취로부터의 깨어남을 포함한다.

[0007] 본 개시내용은 오렉신-2 수용체의 활성화를 비롯한 뇌에서의 오렉신 수용체 활성의 조절을 위한 개선된 치료 잠재력을 갖는 추가의 화합물을 제공할 필요성으로부터 비롯되었다. 특히, 기존 화합물에 비해 개선된 물리화학적, 약리학적 및 제약 특성을 갖는 화합물이 바람직하다.

발명의 내용

[0008] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0009]

[0010] 여기서

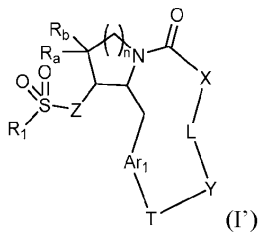
[0011] X는 -N(CH₃)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0012] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0013] Y는 -O-이고;

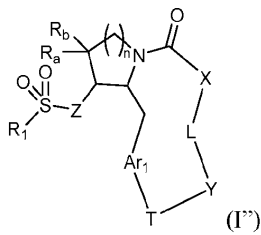
[0014] n은 1 또는 2이고;

- [0015] R_a 는 H 또는 할로젠이고;
- [0016] R_b 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이거나;
- [0017] 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;
- [0018] Z는 -NH-이고;
- [0019] R_1 은 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_2-C_6 알킬이고;
- [0020] Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;
- [0021] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,
- [0022] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [0023] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



- [0024]
- [0025] 여기서
- [0026] X는 $-N(CH_3)-$ 또는 C_2-C_6 알킬이고;
- [0027] L은 부재하거나 또는 C_2-C_6 알킬이고;
- [0028] Y는 -O-이고;
- [0029] n은 1 또는 2이고;
- [0030] R_a 는 H 또는 할로젠이고;
- [0031] R_b 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이거나;
- [0032] 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;
- [0033] Z는 -NH-이고;
- [0034] R_1 은 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_2-C_6 알킬이고;
- [0035] Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;
- [0036] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,
- [0037] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0038] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I'')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0039]

[0040] 여기서

[0041] X는 -N(CH₃)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0042] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0043] Y는 -O-이고;

[0044] n은 1 또는 2이고;

[0045] R_a는 H 또는 할로겐이고;

[0046] R_b는 H, 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[0047] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

[0048] Z는 -NH-이고;

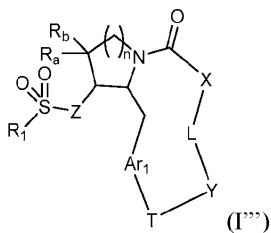
[0049] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0050] Ar₁은 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;

[0051] T는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,

[0052] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0053] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I''')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0054]

[0055] 여기서

[0056] X는 -N(CH₃)- 또는 C₂-C₆ 알킬이고;

[0057] L은 부재하거나 또는 C₂-C₆ 알킬이고;

[0058] Y는 -O-이고;

[0059] n은 1 또는 2이고;

[0060] R_a는 H 또는 할로겐이고;

[0061] R_b는 H, 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[0062] 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;

[0063] Z는 -NH-이고;

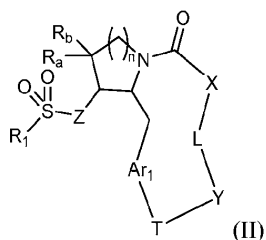
[0064] R_1 은 C_1 - C_6 할로알킬 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0065] Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이고;

[0066] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이고,

[0067] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0068] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0069]

[0070] 여기서

[0071] X는 -N(C_1 - C_6 알킬)-, -N(C_1 - C_6 할로알킬)- 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0072] L은 부재하거나 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0073] Y는 -O-이고;

[0074] n은 1 또는 2이고;

[0075] R_a 는 H 또는 할로젠이고;

[0076] R_b 는 H, 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬이거나;

[0077] 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;

[0078] Z는 -NH-이고;

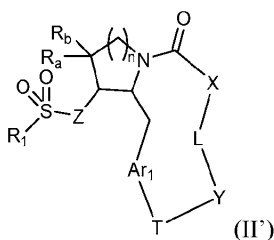
[0079] R_1 은 C_1 - C_6 할로알킬 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0080] Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이고;

[0081] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이고,

[0082] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

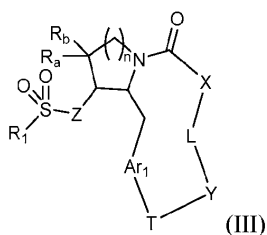
[0083] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0084]

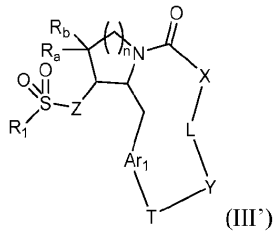
[0085] 여기서

- [0086] X는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$, $-N(C_1-C_6 \text{ 할로알킬})-$ 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0087] L은 부재하거나 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0088] Y는 $-O-$ 이고;
- [0089] n은 1 또는 2이고;
- [0090] R_a 는 H 또는 할로젠이고;
- [0091] R_b 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이거나;
- [0092] 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;
- [0093] Z는 $-NH-$ 이고;
- [0094] R_1 은 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_2-C_6 알킬이고;
- [0095] Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;
- [0096] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,
- [0097] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [0098] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



- [0099]
- [0100] 여기서
- [0101] X는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$, $-N(C_1-C_6 \text{ 할로알킬})-$ 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0102] L은 부재하거나 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0103] Y는 $-O-$ 이고;
- [0104] n은 1 또는 2이고;
- [0105] R_a 는 H 또는 할로젠이고;
- [0106] R_b 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이거나;
- [0107] 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;
- [0108] Z는 $-NH-$ 이고;
- [0109] R_1 은 C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C_3 시클로알킬이고;
- [0110] Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;
- [0111] T는 1개 이상의 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,
- [0112] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0113] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (III')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0114]

[0115] 여기서

[0116] X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0117] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0118] Y는 -O-이고;

[0119] n은 1 또는 2이고;

[0120] R_a는 H 또는 할로젠이고;

[0121] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[0122] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

[0123] Z는 -NH-이고;

[0124] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C₃ 시클로알킬이고;

[0125] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;

[0126] T는 1개 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,

[0127] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0128] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 제조하는 방법 (예를 들어, 반응식 1-9에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는 방법)에 의해 수득가능한 또는 수득되는 화합물을 제공한다.

[0129] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0130] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 제조하는 방법에 사용하기에 적합한 본원에 기재된 바와 같은 중간체 (예를 들어, 중간체는 실시예 1-50에 기재된 중간체로부터 선택됨)를 제공한다.

[0131] 일부 측면에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 오렉신-2 수용체 활성화 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 조정하는 방법을 제공한다.

[0132] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0133] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0134] 일부 측면에서, 본 개시내용은 오렉신-2 수용체 활성화 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 조정하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0135] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

- [0136] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0137] 일부 측면에서, 본 개시내용은 오렉신-2 수용체 활성 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 조정하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0138] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0139] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0140] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0141] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는, 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0142] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 또한 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수형을 포함한다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기 기재된다. 본원에 언급된 모든 공개 문헌, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 참조로 포함된다. 본원에 인용된 참고문헌은 청구된 발명에 대한 선행 기술로 인정되지 않는다. 상충되는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시적이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 화학 구조와 본원에 개시된 화합물의 명칭 사이에 상충되는 경우에, 화학 구조가 우선할 것이다.
- [0143] 본 개시내용의 다른 특색 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0144] 본 개시내용은 오렉신-2 수용체 활성을 조정할 수 있으며 따라서 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 유용한 마크로시클릭 ([1,1'-비페닐]-3-일메틸)-치환된 헤테로사이클 유도체, 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 이들 화합물의 제조 방법, 그를 포함하는 제약 조성물, 및 오렉신-2 수용체가 연루된 장애, 예컨대 기면증, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.
- [0145] 정의
- [0146] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 하기 용어는 하기 제시된 하기 의미를 갖는다.
- [0147] 이러한 진술에 의해 제한되는 것을 원하지는 않지만, 가변기에 대한 다양한 옵션이 본원에 기재되어 있으나 개시내용은 옵션의 조합을 갖는 작동가능한 실시양태를 포괄하는 것으로 의도되는 것으로 이해된다. 본 개시내용은 옵션의 특정 조합에 의해 유발된 작동불가능한 실시양태를 배제하는 것으로 해석될 수 있다. 예를 들어, 가변기 X, L 및 Y에 대한 다양한 옵션이 본원에 기재되어 있지만, 개시내용은 가변기 X, L 및 Y의 특정 조합에 의해 유발된 작동불가능한 화합물에 대한 구조 (예를 들어, 각각의 X, L 및 Y가 -O-인 경우)를 배제하는 것으로 해석될 수 있다.
- [0148] 본원에 사용된 "알킬", "C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 알킬" 또는 "C₁-C₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 직쇄 (선형) 포화 지방족 탄화수소 기 및 C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 분지형 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, C₁-C₆ 알킬은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 알킬의 예는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모이어티, 예컨대 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸 또는 n-헥실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 6개 이하의 탄소 원자를 갖고 (예를 들어, 직쇄의 경우 C₁-C₆, 분지쇄의 경우 C₃-C₆), 또 다른 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다.
- [0149] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된 알킬"은 비치환된 알킬, 또는 지정된 치환기가 탄화수소 백분의 1개 이상의 탄소 상의 1개 이상의 수소 원자를 대체한 알킬을 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키

닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0150] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 상기 기재된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 불포화 지방족 기를 포함한다. 예를 들어, 용어 "알케닐"은 직쇄 알케닐 기 (예를 들어, 에틸닐, 프로페닐, 부틸닐, 펜틸닐, 헥세닐, 헵틸닐, 옥틸닐, 노닐닐, 데세닐) 및 분지형 알케닐 기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알케닐 기는 그의 백본에 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다 (예를 들어, 직쇄의 경우 C₂-C₆, 분지쇄의 경우 C₃-C₆). 용어 "C₂-C₆"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다. 용어 "C₃-C₆"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다.

[0151] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된 알케닐"은 비치환된 알케닐, 또는 지정된 치환기가 1개 이상의 탄화수소 백본 탄소 원자 상의 1개 이상의 수소 원자를 대체한 알케닐을 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0152] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 상기 기재된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 불포화 지방족 기를 포함한다. 예를 들어, "알키닐"은 직쇄 알키닐 기 (예를 들어, 에틸닐, 프로피닐, 부틸닐, 펜틸닐, 헥세닐, 헵틸닐, 옥틸닐, 노닐닐, 데시닐) 및 분지형 알키닐 기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알키닐 기는 그의 백본에 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다 (예를 들어, 직쇄의 경우 C₂-C₆, 분지쇄의 경우 C₃-C₆). 용어 "C₂-C₆"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 포함한다. 용어 "C₃-C₆"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 포함한다. 본원에 사용된 "C₂-C₆ 알케닐렌 링커" 또는 "C₂-C₆ 알키닐렌 링커"는 C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 쇠 (선형 또는 분지형) 2가 불포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, C₂-C₆ 알케닐렌 링커는 C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알케닐렌 링커 기를 포함하도록 의도된다.

[0153] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된 알키닐"은 비치환된 알키닐, 또는 지정된 치환기가 1개 이상의 탄화수소 백본 탄소 원자 상의 1개 이상의 수소 원자를 대체한 알키닐을 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0154] 다른 임의로 치환된 모이어티 (예컨대 임의로 치환된 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴)는 비치환된 모이어티 및 지정된 치환기 중 1개 이상을 갖는 모이어티 둘 다를 포함한다. 예를 들어, 치환된 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 알킬 기로 치환된 것, 예컨대 2,2,6,6-테트라메틸-피페리디닐 및 2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리디닐을 포함한다.

[0155] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 30개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ 또는 C₃-C₈)를 갖는 포화 또는 부분 불포화 탄화수소 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합, 가교 또는 스피로 고리) 시스템

을 지칭한다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈레닐 및 아다만틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 폴리시클릭 시클로알킬의 경우에, 시클로알킬 내의 고리 중 단지 1개만이 비-방향족일 필요가 있다.

[0156] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은 달리 명시되지 않는 한 1개 이상의 헤테로원자 (예컨대 O, N, S, P 또는 Se), 예를 들어 1 또는 1-2 또는 1-3 또는 1-4 또는 1-5 또는 1-6개의 헤테로원자, 또는 예를 들어 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 3-8원 모노시클릭, 7-12원 비시클릭 (융합, 가교 또는 스피로 고리), 또는 11-14원 트리시클릭 고리계 (융합, 가교 또는 스피로 고리)를 지칭한다. 헤테로시클로알킬 기의 예는 피페리딘, 피페라지닐, 피롤리딘, 디옥사닐, 테트라히드로푸라닐, 이소인돌리닐, 인돌리닐, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 트리아졸리딘, 옥시라닐, 아제티딘, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 피라닐, 모르폴리닐, 테트라히드로티오피라닐, 1,4-디아제파닐, 1,4-옥사제파닐, 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데카닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 1-옥사스피로[4.5]데카닐, 1-아자스피로[4.5]데카닐, 3'H-스피로[시클로헥산-1,1'-이소벤조푸란]-일, 7'H-스피로[시클로헥산-1,5'-푸로[3,4-b]피리딘]-일, 3'H-스피로[시클로헥산-1,1'-푸로[3,4-c]피리딘]-일, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일, 1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사히드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-메틸-2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄-6-일, 5,6-디히드로-4H-시클로펜타[b]티오펜을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 멀티시클릭 헤테로시클로알킬의 경우에, 헤테로시클로알킬 내의 고리 중 단지 1개만이 비-방향족일 필요가 있다 (예를 들어, 4,5,6,7-테트라히드로벤조[c]이속사졸릴).

[0157] 가변기가 화합물의 화학식의 나머지에 대해 2개의 부착을 갖는 경우에, 2개의 부착은 가변기의 동일한 원자 또는 상이한 원자에 있을 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 가변기 (예를 들어, 가변기 X)가 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고, 화합물의 화학식의 나머지에 대해 2개의 부착을 갖는 경우에, 2개의 부착은 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬의 동일한 원자 또는 상이한 원자에 있을 수 있다.

[0158] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 "공액" 또는 멀티시클릭 시스템을 포함한 방향족성을 갖는 기를 포함하고, 고리 구조에 어떠한 헤테로원자도 함유하지 않는다. 용어 아릴은 1가 중 및 2가 중 둘 다를 포함한다. 아릴 기의 예는 페닐, 비페닐, 나프틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0159] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자, 예를 들어 1 또는 1-2 또는 1-3 또는 1-4 또는 1-5 또는 1-6개의 헤테로원자, 또는 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 5-, 6- 또는 7-원 모노시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 비시클릭 방향족 헤테로시클릭 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 질소 원자는 치환 또는 비치환될 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H 또는 정의된 바와 같은 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 S(O)_p, 여기서 p = 1 또는 2). 방향족 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총 수는 1 이하임을 유의해야 한다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 이소티아졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 등을 포함한다. 헤테로아릴 기는 또한 방향족이 아닌 지환족 또는 헤테로시클릭 고리와 융합 또는 가교되어 멀티시클릭 시스템 (예를 들어, 4,5,6,7-테트라히드로벤조[c]이속사졸릴)를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 티오펜 또는 벤조티오펜이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 티오펜이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 벤조티오펜이다.

[0160] 또한, 용어 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 멀티시클릭 아릴 및 헤테로아릴 기, 예를 들어 트리시클릭, 비시클릭, 예를 들어 나프탈렌, 벤족사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프티리딘, 인돌, 벤조푸란, 퓨린, 벤조푸란, 데아자퓨린, 인돌리진을 포함한다.

[0161] 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 1개 이상의 고리 위치 (예를 들어, 고리-형성 탄소 또는 헤테로원자, 예컨대 N)에서 상기 기재된 바와 같은 이러한 치환기, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시,

카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술폰네이트, 술폰카모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티로 치환될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기는 또한 방향족이 아닌 치환족 또는 헤테로시클릭 고리와 융합 또는 가교되어 멀티시클릭 시스템 (예를 들어, 테트라린, 메틸렌디옥시페닐, 예컨대 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)를 형성할 수 있다.

[0162] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자 상의 임의의 1개 이상의 수소 원자가 나타낸 기로부터 선택된 것으로 대체되며, 단 지정된 원자의 정상 원자수를 초과하지 않고, 치환이 안정한 화합물을 생성하는 것을 의미한다. 치환기가 옥소 또는 케토 (즉, =O)인 경우에, 원자 상의 2개의 수소 원자가 대체된다. 케토 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N)이다. "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화를 건디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다.

[0163] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 내의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 이러한 치환기가 어떤 원자를 통해 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되는 지를 나타내지 않고 열거되는 경우에, 이러한 치환기는 이러한 화학식 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0164] 임의의 가변기 (예를 들어, R)가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0-2개의 R 모이어티로 치환된 것으로 제시된 경우에, 기는 최대 2개의 R 모이어티로 임의로 치환될 수 있고, R은 각 경우에 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합이 허용되지만, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0165] 본원에 사용된 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH 또는 -O⁻를 갖는 기를 포함한다.

[0166] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭한다.

[0167] 용어 "할로알킬" 또는 "할로알콕실"은 1개 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬 또는 알콕실을 지칭한다.

[0168] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된 할로알킬"은 1개 이상의 탄화수소 백본 탄소 원자 상의 1개 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 비치환된 할로알킬을 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술폰네이트, 술폰카모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0169] 본원에 사용된 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 산소 원자에 공유 연결된 치환 및 비치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함한다. 알콕시 기 또는 알콕실 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로톡시, 부톡시 및 펜톡시 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 치환된 알콕시 기의 예는 할로겐화된 알콕시 기를 포함한다. 알콕시 기는 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술폰네이트, 술폰카모일, 술폰아미도, 니트로,

트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티와 같은 기로 치환될 수 있다. 할로겐 치환된 알콕시 기의 예는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시 및 트리클로로메톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0170] 본원에 사용된 표현 "A, B 또는 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B 또는 C", "A, B 및 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B 및 C", "A, B 및 C로 이루어진 군으로부터 선택된", "A, B 및 C로부터 선택된" 등은 상호교환가능하게 사용되고, 달리 나타내지 않는 한, 모두 A, B 및/또는 C로 이루어진 군으로부터의 선택, 즉 하나 이상의 A, 하나 이상의 B, 하나 이상의 C, 또는 그의 임의의 조합을 지칭한다.

[0171] 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물의 합성 방법을 제공하는 것으로 이해되어야 한다. 본 개시내용은 또한 하기 반응식 뿐만 아니라 실시예에 제시된 것에 따른 본 개시내용의 다양한 개시된 화합물의 합성을 위한 상세한 방법을 제공한다.

[0172] 명세서 전반에 걸쳐, 조성물이 특정한 성분을 갖거나, 포함하거나, 또는 포함하는 것으로 기재된 경우, 조성물은 또한 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어지는 것으로 고려된다는 것이 이해되어야 한다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정한 공정 단계를 갖거나, 포함하거나, 또는 포괄하는 것으로 기재된 경우에, 공정은 또한 언급된 공정 단계로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어진다. 또한, 단계 순서나 특정 작업을 수행하기 위한 순서는 본 발명이 작동가능하게 유지되는 한 중요하지는 않은 것으로 이해되어야 한다. 또한, 2개 이상의 단계 또는 작용이 동시에 수행될 수 있다.

[0173] 본 개시내용의 합성 방법은 매우 다양한 관능기를 용인할 수 있고, 따라서 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 방법은 일반적으로 전체 방법의 종료시 또는 그 근처에서 목적하는 최종 화합물을 제공하지만, 특정 경우에 화합물을 그의 제약상 허용되는 염으로 추가로 전환시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0174] 본 개시내용의 화합물은 상업적으로 입수가 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물을 사용하여, 또는 용이하게 제조된 중간체로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있거나 또는 본원의 교시에 비추어 통상의 기술자에게 명백할 표준 합성 방법 및 절차를 사용함으로써 다양한 방식으로 제조될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 유기 분자의 제조 및 관능기 변환 및 조작을 위한 표준 합성 방법 및 절차는 관련 과학 문헌 또는 관련 기술분야의 표준 교과서로부터 얻을 수 있다. 임의의 하나 또는 여러 출처에 제한되지는 않지만, 전형적 교재, 예컨대 문헌 [Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)] (본원에 참조로 포함됨)은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성의 유용하고 인식된 참조 교과서이다.

[0175] 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 본원에 기재된 반응 순서 및 합성 반응식 동안, 특정 단계의 순서, 예컨대 보호기의 도입 및 제거가 변화될 수 있음을 유의할 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 기가 보호기의 사용을 통해 반응 조건으로부터의 보호를 필요로 할 수 있음을 인지할 것이다. 보호기는 또한 분자 내의 유사한 관능기를 구별하는 데 사용될 수 있다. 보호기의 목록 및 이들 기의 도입 및 제거 방법은 문헌 [Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]에서 찾아볼 수 있다.

[0176] 달리 언급되지 않는 한, 치료 또는 예방 방법의 임의의 기재는 본원에 기재된 바와 같은 이러한 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물의 용도를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 달리 언급되지 않는 한, 치료 또는 예방 방법의 임의의 기재는 이러한 상태를 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한 화합물의 용도를 포함하는 것으로 추가로 이해되어야 한다. 치료 또는 예방은 설치류 및 다른 질환 모델을 포함한 인간 또는 비-인간 동물의 치료 또는 예방을 포함한다.

[0177] 달리 언급되지 않는 한, 치료 방법의 임의의 기재는 본원에 기재된 바와 같은 이러한 치료를 제공하기 위한 화합물의 용도를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 달리 언급되지 않는 한, 치료 방법의 임의의 기재는 이러한 상태를 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 화합물의 용도를 포함하는 것으로 추가로 이해되어야 한다. 치료

는 설치류 및 다른 질환 모델을 포함한 인간 또는 비-인간 동물의 치료를 포함한다.

- [0178] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물, 뿐만 아니라 세포주, 세포 배양물, 조직 및 기관을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 포유동물은 예를 들어 인간 또는 적절한 비-인간 포유동물, 예컨대 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 대상체는 또한 조류 또는 가금류일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0179] 본원에 사용된 용어 "그를 필요로 하는 대상체"는 질환을 갖거나 또는 질환이 발생할 위험이 증가된 대상체를 지칭한다. 그를 필요로 하는 대상체는 이전에 본원에 개시된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 진단되거나 확인된 대상체일 수 있다. 그를 필요로 하는 대상체는 또한 본원에 개시된 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체일 수 있다. 대안적으로, 그를 필요로 하는 대상체는 집단에 비해 이러한 질환 또는 장애가 발생할 위험이 큰 대상체 (즉, 집단에 비해 이러한 장애가 발생할 소인이 있는 대상체)일 수 있다. 그를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애에 불응성 또는 저항성을 가질 수 있다 (즉, 본원에 개시된 질환 또는 장애가 치료에 반응하지 않거나 또는 아직 반응하지 않음). 대상체는 치료 시작 시에 저항성일 수 있거나 또는 치료 동안 저항성이 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애에 대한 모든 공지된 효과적인 요법을 받았고 실패하였다. 일부 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 적어도 하나의 선행 요법을 받았다.
- [0180] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료하다"는 질환, 상태 또는 장애를 방지하는 목적을 위한 환자의 관리 및 치유를 기재하고, 질환, 상태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나, 또는 질환, 상태 또는 장애를 제거하기 위한 본 개시내용의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물의 투여를 포함한다. 용어 "치료하다"는 또한 시험관내 또는 동물 모델에서의 세포의 치료를 포함할 수 있다. "치료하는" 또는 "치료"에 대한 언급은 상태의 확립된 증상의 완화를 포함하는 것으로 인지되어야 한다. 따라서, 상태, 장애 또는 병태의 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 상태, 장애 또는 병태를 앓거나 그에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 상태, 장애 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 경험하거나 나타내지 않는 인간에서 발달하는 상태, 장애 또는 병태의 임상적 증상의 출현을 예방 또는 지연시키는 것, (2) 상태, 장애 또는 병태를 억제하는 것, 즉 질환 또는 그의 재발 (유지 치료의 경우) 또는 그의 임상적 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 발달을 정지, 감소 또는 지연시키는 것, 또는 (3) 질환을 경감 또는 약화시키는 것, 즉 상태, 장애 또는 병태 또는 그의 임상적 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0181] 본 개시내용의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물은 또한 관련 질환, 상태 또는 장애를 예방하는 데 사용될 수 있거나, 또는 이러한 목적에 적합한 후보를 확인하는 데 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0182] 본원에 사용된 용어 "예방하는", "예방하다" 또는 "에 대해 보호하는"은 이러한 질환, 상태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소시키거나 제거하는 것을 기재한다.
- [0183] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 논의된 공지된 기술 또는 등가의 기술의 상세한 설명에 대한 일반적 참고 교재를 참조할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 이들 교재는 문헌 [Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)]을 포함한다. 물론, 이들 교재는 또한 본 개시내용의 한 측면을 제조하거나 또는 사용하는 데 참조될 수 있다.
- [0184] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 임의의 화합물을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0185] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 본 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하기에 적합한 형태로 함유하는 제제이다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 벌크 또는 단위 투여 형태이다. 단위 투여 형태는, 예를 들어 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 비롯한 다양한 형태 중 임의의 것이다. 조성물의 단위 용량 중 활성 성분 (예를 들어, 개시된 화합물 또는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제제)의 양은 유효량이고, 수반되는 특정한 치료에 따라 달라진다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 때때로 환자의 연령 및 상태에 따라 투여량에 통상적인 변화를 줄 필요가 있음을 이해할 것이다. 투여량은 또한 투여 경

로에 따라 달라질 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 홍막내, 척수강내, 비강내 등을 비롯한 다양한 경로가 고려된다. 본 개시내용의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체, 및 요구되는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.

[0186] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 음이온, 양이온, 물질, 조성물, 담체 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0187] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비-독성이고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 제약 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하고, 수의학적 용도 뿐만 아니라 인간 제약 용도에 허용되는 부형제를 포함한다. 명세서 및 청구범위에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 1종 및 1종 초과와 이러한 부형제 둘 다를 포함한다.

[0188] 본 개시내용의 제약 조성물은 그의 의도된 투여 경로와 상용성하도록 제제화되는 것으로 이해되어야 한다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어 정맥내, 피내, 피하, 경구 (예를 들어, 섭취), 흡입, 경피 (국소), 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제 예컨대 주사용수, 염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트화제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제 예컨대 아세트레이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 장성 조정제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조정될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 시린지 또는 다중 용량 바이알에 봉입될 수 있다.

[0189] 본 개시내용의 화합물 또는 제약 조성물은 화학요법 치료에 현재 사용되는 널리 공지된 많은 방법으로 대상체에 투여될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 혈류 또는 체강 내로 주사되거나, 또는 경구로 복용되거나, 또는 패치를 사용하여 피부를 통해 적용될 수 있다. 선택된 용량은 유효 치료를 구성하기에 충분해야 하지만, 허용되지 않는 부작용을 유발할 정도로 높지는 않아야 한다. 질환 상태 (예를 들어, 본원에 개시된 질환 또는 장애)의 상태 및 환자의 건강은 바람직하게는 치료 동안 및 치료 후 합리적인 기간 동안 면밀히 모니터링되어야 한다.

[0190] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 확인된 질환 또는 상태를 치료, 개선 또는 예방하거나, 또는 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 제약 작용제의 양을 지칭한다. 효과는 관련 기술분야에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 상태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라질 것이다. 주어진 상황에 대한 치료 유효량은 임상상의 기술 및 판단 내에 있는 상용 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0191] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 확인된 질환 또는 상태를 치료 또는 개선하거나, 또는 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 제약 작용제의 양을 지칭한다. 효과는 관련 기술분야에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 상태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라질 것이다. 주어진 상황에 대한 치료 유효량은 임상상의 기술 및 판단 내에 있는 상용 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0192] 임의의 화합물에 대해, 치료 유효량은 예를 들어 신생물성 세포의 세포 배양 검정에서, 또는 동물 모델, 통상적으로 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 초기에 추정될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이어서 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 치료/예방 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 제약 절차, 예를 들어 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료상 유효한 용량) 및 LD₅₀ (집단의 50%에 치명적인 용량)에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비가 치료 지수이고, 이는 LD₅₀/ED₅₀ 비로서 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 제약 조성물이 바람직하다. 투여량은 사용되는 투여 형태, 환자의 감수성, 및 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0193] 투여량 및 투여는 활성제(들)의 충분한 수준을 제공하거나 또는 목적하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 인자는 질환 상태의 중증도, 대상체의 전반적 건강, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 섭식, 투여 시간 및

빈도, 약물 조합(들), 반응 감수성, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 장기-작용 제약 조성물은 특정한 제제의 반감기 및 클리어런스율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.

[0194] 본 개시내용의 활성 화합물을 함유하는 제약 조성물은 일반적으로 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 제약 조성물은 제약상 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 물론, 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 따라 달라진다.

[0195] 주사가능한 용도에 적합한 제약 조성물은 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산액, 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리 염수, 정균수, 크레모포르(Cremophor) EL (바스프(BASF), 뉴저지주 파시파니) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균되어야 하고, 용이한 시린지성이 존재하는 정도로 유동적이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에 안정해야 하고, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 시클로헥스트린 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알콜 예컨대 만니톨 및 소르비톨, 및 염화나트륨을 조성물 내에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 달성될 수 있다.

[0196] 멸균 주사가능한 용액은 요구량의 활성 화합물을 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그의 조합과 함께 적절한 용매 중에 혼합시킨 후, 필요에 따라, 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼합시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법은 그의 이전에 멸균-여과된 용액으로부터 활성 성분 및 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조이다.

[0197] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 봉입되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼합되고, 정제, 트로키, 캡슐 또는 사체의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강세정제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 중의 화합물은 경구로 적용되고, 닦아내어지고, 빨아지거나 삼켜진다. 제약상 상용성인 결합제 및/또는 아주반트 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 겔 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스; 활택제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 오렌지 향미제.

[0198] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어 이산화탄소와 같은 기체를 함유하는 가압 용기 또는 분배기, 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.

[0199] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의한 것일 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 경점막 투여를 위해 세제, 담즙 염 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이, 분말 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 바와 같은 연고, 살브, 겔 또는 크림으로 제제화된다.

[0200] 활성 화합물은 이식물 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 비롯한 제어 방출 제제와 같이, 신체로부터의 신속한 제거에 대해 화합물을 보호할 제약상 허용되는 담체와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 물질은 또한 알자 코퍼레이션(Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼스, 인크.(Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 입수될 수 있다. 리포솜 현탁액 (바이러스 항원에 대한 모노클로날 항체를 갖는 감염된 세포에 표적화된 리

포섭 포함)이 또한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라, 예를 들어 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

- [0201] 경구 또는 비경구 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시내용의 투여 단위 형태에 대한 상세사항은 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과에 의해 좌우되고 그에 직접적으로 의존한다.
- [0202] 치료 용도에서, 본 개시내용에 따라 사용되는 제약 조성물의 투여량은 선택된 투여량에 영향을 미치는 다른 인자 중에서 작용제, 수용자 환자의 연령, 체중 및 임상 상태, 및 요법을 투여하는 임상의 또는 진료의의 경험 및 판단에 따라 달라진다. 일반적으로, 용량은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 증상을 늦추고, 바람직하게는 퇴행시키고, 또한 바람직하게는 질환 또는 장애의 완전한 퇴행을 유발하기에 충분해야 한다. 투여량은 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 5000 mg/kg/일의 범위일 수 있다. 제약 작용제의 유효량은 임상의 또는 다른 자격이 있는 관찰자에 의해 인지되는 바와 같이 객관적으로 확인가능한 개선을 제공하는 것이다. 생존 및 성장의 개선은 퇴행을 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "투여량 유효 방식"은 대상체 또는 세포에서 목적하는 생물학적 효과를 생성하는 활성 화합물의 양을 지칭한다.
- [0203] 제약 조성물은 투여 지침서와 함께 용기, 팩 또는 분배기에 포함될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0204] 염을 추가로 형성할 수 있는 본 개시내용의 화합물에 대해, 모든 이들 형태는 또한 청구된 개시내용의 범주 내에서 고려된다는 것이 이해되어야 한다.
- [0205] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 본 개시내용의 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 유기 산 염, 산성 잔기, 예컨대 카복실산의 알칼리 유기 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 2-아세톡시벤조산, 2-히드록시에탄 술폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 술폰산, 벤조산, 이탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디술폰산, 1,2-에탄 술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레조르신산, 히드라밤산, 브로민 화수소산, 염산, 아이오딘화수소산, 히드록시말레산, 히드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 술폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 술폰산, 나프실산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 서브아세트산, 숙신산, 술팜산, 술파닐산, 황산, 탄닌산, 타르타르산, 톨루엔 술폰산, 및 통상적으로 발생하는 아민 산, 예를 들어 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택된 무기 및 유기 산으로부터 유래된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 디에틸아민 염, 콜린 염, 메글루민 염, 벤자틴 염, 트로메타민 염, 암모니아 염, 아르기닌 염 또는 리신 염이다.
- [0207] 제약상 허용되는 염의 다른 예는 핵산산, 시클로펜탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 뮌콘산 등을 포함한다. 본 개시내용은 또한 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되거나; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 배위되는 경우에 형성된 염을 포괄한다. 염 형태에서, 화합물 대 염의 양이온 또는 음이온의 비는 1:1 또는 1:1 이외의 임의의 비, 예를 들어 3:1, 2:1, 1:2 또는 1:3일 수 있는 것으로 이해된다.
- [0208] 제약상 허용되는 염에 대한 모든 언급은 동일한 염의 본원에 정의된 바와 같은 용매 첨가 형태 (용매화물) 또는 결정 형태 (다형체)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0209] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구로, 비강으로, 경피로, 폐로, 흡입으로, 협측으로, 설하로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 정맥내로, 직장내로, 흉막내로, 척수강내로 및 비경구로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물은 경구로 투여된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 투여 경로의 이점을 인식할 것이다.
- [0210] 화합물을 이용하는 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정한 화합물 또는 그의 염을 포함한 다양한 인자에 따라 선택

된다. 통상의 숙련된 의사 또는 수의사는 상태의 진행을 예방, 대응 또는 저지하는 데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 통상의 숙련된 의사 또는 수의사는 상태의 진행을 상쇄 또는 정지시키는 데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0211] 본 개시내용의 개시된 화합물의 제제화 및 투여 기술은 문헌 [Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 찾아볼 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 조합하여 제약 제제에 사용된다. 적합한 제약상 허용되는 담체는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수성 유기 용액을 포함한다. 화합물은 본원에 기재된 범위의 목적하는 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 제약 조성물 중에 존재할 것이다.

[0212] 본원에 사용된 모든 백분율 및 비는, 달리 나타내지 않는 한, 중량 기준이다. 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 상이한 실시예로부터 명백하다. 제공된 실시예는 본 개시내용을 실시하는 데 유용한 상이한 성분 및 방법론을 예시한다. 실시예는 청구된 개시내용을 제한하지 않는다. 본 개시내용에 기초하여, 통상의 기술자는 본 개시내용을 실시하는 데 유용한 다른 성분 및 방법론을 확인하고 이용할 수 있다.

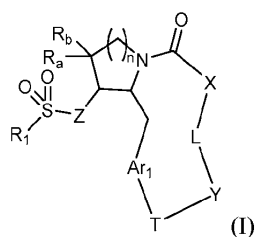
[0213] 본원에 기재된 합성 반응식에서, 화합물은 단순성을 위해 하나의 특정한 배위로 도시될 수 있다. 이러한 특정한 배위는 본 개시내용을 하나 또는 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체로 제한하거나 또는 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 배제하는 것으로 해석되지 않지만; 주어진 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체가 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있다는 것으로 이해될 것이다.

[0214] 본원에 인용된 모든 공개 문헌 및 특허 문헌은 각각의 이러한 공개 문헌 또는 문헌이 구체적으로 및 개별적으로 본원에 참조로 포함되는 것으로 나타낸 것처럼 본원에 참조로 포함된다. 공개 문헌 및 특허 문헌의 인용은 임의의 것이 관련 선행 기술임을 인정하는 것으로 의도되지 않으며, 그의 내용 또는 날짜에 대한 임의의 인정을 구성하지도 않는다. 본 발명은 이제 서면 설명에 의해 기재되며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 다양한 실시양태로 실시될 수 있고, 상기 설명 및 하기 실시예가 예시의 목적을 위한 것이며 하기 청구범위를 제한하지 않는다는 것을 인지할 것이다.

[0215] 본원에 사용된 어구 "개시내용의 화합물"은 일반적으로 및 구체적으로 본원에 개시된 화합물을 지칭한다.

[0216] 본 개시내용의 화합물

[0217] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0218]
[0219] 여기서

[0220] X는 -N(CH₃)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0221] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0222] Y는 -O-이고;

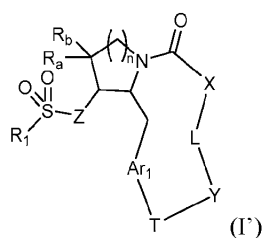
[0223] n은 1 또는 2이고;

[0224] R_a는 H 또는 할로젠이고;

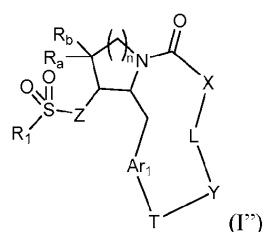
[0225] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[0226] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

- [0227] Z는 -NH-이고;
- [0228] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₂-C₆ 알킬이고;
- [0229] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [0230] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [0231] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [0232] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

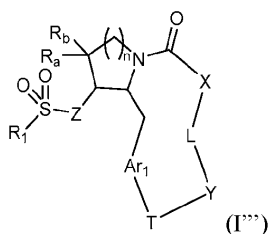


- [0233]
- [0234] 여기서
- [0235] X는 -N(CH₃)- 또는 C₂-C₆ 알킬이고;
- [0236] L은 부재하거나 또는 C₂-C₆ 알킬이고;
- [0237] Y는 -O-이고;
- [0238] n은 1 또는 2이고;
- [0239] R_a는 H 또는 할로젠이고;
- [0240] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [0241] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;
- [0242] Z는 -NH-이고;
- [0243] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₂-C₆ 알킬이고;
- [0244] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [0245] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [0246] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [0247] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I'')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



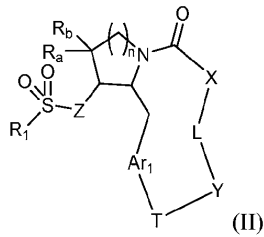
- [0248]
- [0249] 여기서
- [0250] X는 -N(CH₃)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0251] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

- [0252] Y는 -O-이고;
- [0253] n은 1 또는 2이고;
- [0254] R_a는 H 또는 할로젠이고;
- [0255] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [0256] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;
- [0257] Z는 -NH-이고;
- [0258] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0259] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [0260] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [0261] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [0262] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I''')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



- [0263]
- [0264] 여기서
- [0265] X는 -N(CH₃)- 또는 C₂-C₆ 알킬이고;
- [0266] L은 부재하거나 또는 C₂-C₆ 알킬이고;
- [0267] Y는 -O-이고;
- [0268] n은 1 또는 2이고;
- [0269] R_a는 H 또는 할로젠이고;
- [0270] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [0271] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;
- [0272] Z는 -NH-이고;
- [0273] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0274] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [0275] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [0276] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0277] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0278]

[0279] 여기서

[0280] X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0281] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0282] Y는 -O-이고;

[0283] n은 1 또는 2이고;

[0284] R_a는 H 또는 할로젠이고;

[0285] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[0286] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

[0287] Z는 -NH-이고;

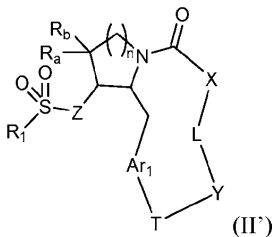
[0288] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0289] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;

[0290] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,

[0291] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0292] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0293]

[0294] 여기서

[0295] X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0296] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0297] Y는 -O-이고;

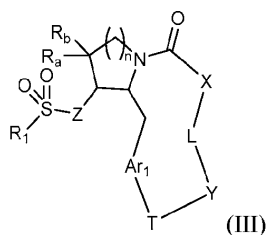
[0298] n은 1 또는 2이고;

[0299] R_a는 H 또는 할로젠이고;

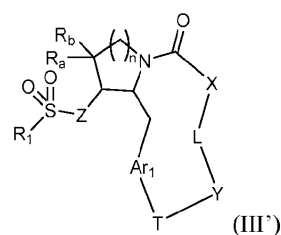
[0300] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[0301] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

- [0302] Z는 -NH-이고;
- [0303] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₂-C₆ 알킬이고;
- [0304] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [0305] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [0306] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [0307] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

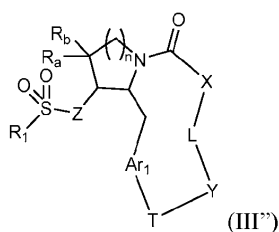


- [0308]
- [0309] 여기서
- [0310] X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0311] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0312] Y는 -O-이고;
- [0313] n은 1 또는 2이고;
- [0314] R_a는 H 또는 할로젠이고;
- [0315] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [0316] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;
- [0317] Z는 -NH-이고;
- [0318] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C₃ 시클로알킬이고;
- [0319] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [0320] T는 1개 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [0321] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [0322] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (III')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



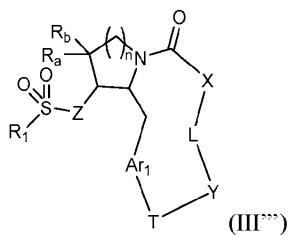
- [0323]
- [0324] 여기서
- [0325] X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

- [0326] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0327] Y는 -O-이고;
- [0328] n은 1 또는 2이고;
- [0329] R_a는 H 또는 할로젠이고;
- [0330] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [0331] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;
- [0332] Z는 -NH-이고;
- [0333] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C₃ 시클로알킬이고;
- [0334] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [0335] T는 1개 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [0336] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [0337] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (III")의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



- [0338]
- [0339] 여기서
- [0340] X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0341] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0342] Y는 -O-이고;
- [0343] n은 1 또는 2이고;
- [0344] R_a는 H 또는 할로젠이고;
- [0345] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [0346] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;
- [0347] Z는 -NH-이고;
- [0348] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₃ 시클로알킬이고;
- [0349] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [0350] T는 1개 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [0351] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0352] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (III''')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0353]

[0354] 여기서

[0355] X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0356] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0357] Y는 -O-이고;

[0358] n은 1 또는 2이고;

[0359] R_a는 H 또는 할로젠이고;

[0360] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[0361] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

[0362] Z는 -NH-이고;

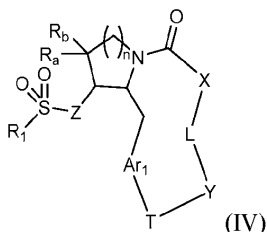
[0363] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알킬, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₃ 시클로알킬이고;

[0364] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;

[0365] T는 1개 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,

[0366] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0367] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0368]

[0369] 여기서

[0370] X는 -O-, -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)-, 또는 1개 이상의 C₁-C₆ 알킬 또는 -OH로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0371] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0372] Y는 -O-이고;

[0373] n은 1 또는 2이고;

[0374] R_a는 H 또는 할로젠이고;

[0375] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[0376] 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;

[0377] Z는 -NH-이고;

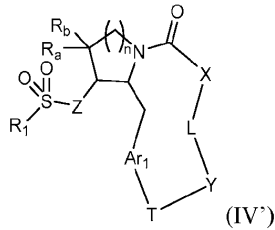
[0378] R_1 은 C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C_3 시클로알킬이고;

[0379] Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이고;

[0380] T는 1개 이상의 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이고,

[0381] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0382] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IV')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0383]

[0384] 여기서

[0385] X는 -O-, -N(C_1 - C_6 알킬)-, -N(C_1 - C_6 할로알킬)-, 또는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬 또는 -OH로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

[0386] L은 부재하거나 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0387] Y는 -O-이고;

[0388] n은 1 또는 2이고;

[0389] R_a 는 H 또는 할로젠이고;

[0390] R_b 는 H, 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬이거나;

[0391] 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;

[0392] Z는 -NH-이고;

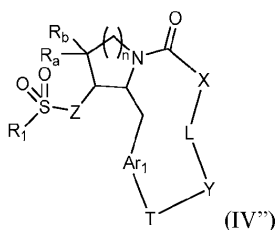
[0393] R_1 은 C_1 - C_6 할로알킬, C_2 - C_6 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C_3 시클로알킬이고;

[0394] Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이고;

[0395] T는 1개 이상의 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이고,

[0396] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

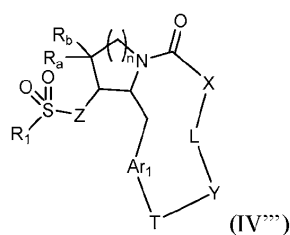
[0397] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IV'')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0398]

[0399] 여기서

- [0400] X는 -O-, -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)-, 또는 1개 이상의 C₁-C₆ 알킬 또는 -OH로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0401] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0402] Y는 -O-이고;
- [0403] n은 1 또는 2이고;
- [0404] R_a는 H 또는 할로겐이고;
- [0405] R_b는 H, 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [0406] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;
- [0407] Z는 -NH-이고;
- [0408] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 1개 이상의 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₃ 시클로알킬이고;
- [0409] Ar₁은 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [0410] T는 1개 이상의 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [0411] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [0412] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IV''')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



- [0413]
- [0414] 여기서
- [0415] X는 -O-, -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)-, 또는 1개 이상의 C₁-C₆ 알킬 또는 -OH로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0416] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0417] Y는 -O-이고;
- [0418] n은 1 또는 2이고;
- [0419] R_a는 H 또는 할로겐이고;
- [0420] R_b는 H, 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [0421] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;
- [0422] Z는 -NH-이고;
- [0423] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알킬, 또는 1개 이상의 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₃ 시클로알킬이고;
- [0424] Ar₁은 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [0425] T는 1개 이상의 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [0426] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

- [0427] 본 개시내용의 화합물에 대해, 가변기 X , L , Y , n , R_a , R_b , Z , R_1 , Ar_1 및 T 는 각각 적용가능한 경우에 본원에 기재된 군으로부터 선택될 수 있고, 가변기 X , L , Y , n , R_a , R_b , Z , R_1 , Ar_1 및 T 중 임의의 것에 대해 본원에 기재된 임의의 군은 적용가능한 경우에 가변기 X , L , Y , n , R_a , R_b , Z , R_1 , Ar_1 및 T 의 나머지 중 1개 이상에 대해 본원에 기재된 임의의 군과 조합될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0428] 일부 실시양태에서, X 는 $-O-$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$, $-N(C_1-C_6 \text{ 할로알킬})-$, 또는 1개 이상의 C_1-C_6 알킬 또는 $-OH$ 로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0429] 일부 실시양태에서, X 는 $-O-$ 이다.
- [0430] 일부 실시양태에서, X 는 $-N(CH_3)-$, $-N(C_1-C_6 \text{ 할로알킬})-$ 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0431] 일부 실시양태에서, X 는 $-N(CH_3)-$ 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0432] 일부 실시양태에서, X 는 $-N(CH_3)-$ 이다.
- [0433] 일부 실시양태에서, X 는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0434] 일부 실시양태에서, X 는 1개 이상의 C_1-C_6 알킬 또는 $-OH$ 로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0435] 일부 실시양태에서, X 는 1개 이상의 C_1-C_6 알킬 또는 $-OH$ 로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0436] 일부 실시양태에서, X 는 1개 이상의 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0437] 일부 실시양태에서, X 는 1개 이상의 C_1-C_6 알킬로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0438] 일부 실시양태에서, X 는 1개 이상의 $-OH$ 로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0439] 일부 실시양태에서, X 는 1개 이상의 $-OH$ 로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0440] 일부 실시양태에서, X 는 메틸이다. 일부 실시양태에서, X 는 에틸이다. 일부 실시양태에서, X 는 프로필이다. 일부 실시양태에서, X 는 부틸이다. 일부 실시양태에서, X 는 펜틸이다. 일부 실시양태에서, X 는 헥실이다. 일부 실시양태에서, X 는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, X 는 이소부틸이다. 일부 실시양태에서, X 는 이소펜틸이다. 일부 실시양태에서, X 는 이소헥실이다. 일부 실시양태에서, X 는 sec-부틸이다. 일부 실시양태에서, X 는 sec-펜틸이다. 일부 실시양태에서, X 는 sec-헥실이다. 일부 실시양태에서, X 는 tert-부틸이다.
- [0441] 일부 실시양태에서, X 는 $-N(C_1-C_6 \text{ 할로알킬})-$ 이다.
- [0442] 일부 실시양태에서, X 는 $-N(\text{할로메틸})-$ 이다. 일부 실시양태에서, X 는 $-N(\text{할로에틸})-$ 이다. 일부 실시양태에서, X 는 $-N(\text{할로프로필})-$ 이다. 일부 실시양태에서, X 는 $-N(\text{할로부틸})-$ 이다. 일부 실시양태에서, X 는 $-N(\text{할로펜틸})-$ 이다. 일부 실시양태에서, X 는 $-N(\text{할로헥실})-$ 이다.
- [0443] 일부 실시양태에서, L 은 부재하거나 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0444] 일부 실시양태에서, L 은 부재하거나 또는 C_2-C_6 알킬이다.
- [0445] 일부 실시양태에서, L 은 부재하다.
- [0446] 일부 실시양태에서, L 은 C_1-C_6 알킬이다.
- [0447] 일부 실시양태에서, L 은 C_2-C_6 알킬이다.
- [0448] 일부 실시양태에서, L 은 메틸이다. 일부 실시양태에서, L 은 에틸이다. 일부 실시양태에서, L 은 프로필이다. 일부 실시양태에서, L 은 부틸이다. 일부 실시양태에서, L 은 펜틸이다. 일부 실시양태에서, L 은 헥실이다. 일부 실시양태에서, L 은 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, L 은 이소부틸이다. 일부 실시양태에서, L 은 이소펜틸이다. 일부 실시양태에서, L 은 이소헥실이다. 일부 실시양태에서, L 은 sec-부틸이다. 일부

실시양태에서, L은 sec-펜틸이다. 일부 실시양태에서, L은 sec-헥실이다. 일부 실시양태에서, L은 tert-부틸이다.

[0449] 일부 실시양태에서, Y는 -O-이다.

[0450] 일부 실시양태에서, n은 1 또는 2이다.

[0451] 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다.

[0452] 일부 실시양태에서, R_a는 H 또는 할로젠이다.

[0453] 일부 실시양태에서, R_a는 H이다.

[0454] 일부 실시양태에서, R_a는 할로젠이다.

[0455] 일부 실시양태에서, R_a는 F, Cl, Br 또는 I이다. 일부 실시양태에서, R_a는 F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R_a는 F 또는 Cl이다.

[0456] 일부 실시양태에서, R_a는 F이다. 일부 실시양태에서, R_a는 Cl이다. 일부 실시양태에서, R_a는 Br이다. 일부 실시양태에서, R_a는 I이다.

[0457] 일부 실시양태에서, R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0458] 일부 실시양태에서, R_b는 H이다.

[0459] 일부 실시양태에서, R_b는 할로젠이다.

[0460] 일부 실시양태에서, R_b는 F, Cl, Br 또는 I이다. 일부 실시양태에서, R_b는 F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R_b는 F 또는 Cl이다.

[0461] 일부 실시양태에서, R_b는 F이다. 일부 실시양태에서, R_b는 Cl이다. 일부 실시양태에서, R_b는 Br이다. 일부 실시양태에서, R_b는 I이다.

[0462] 일부 실시양태에서, R_b는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0463] 일부 실시양태에서, R_b는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R_b는 에틸이다. 일부 실시양태에서, R_b는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R_b는 부틸이다. 일부 실시양태에서, R_b는 펜틸이다. 일부 실시양태에서, R_b는 헥실이다. 일부 실시양태에서, R_b는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R_b는 이소부틸이다. 일부 실시양태에서, R_b는 이소펜틸이다. 일부 실시양태에서, R_b는 이소헥실이다. 일부 실시양태에서, R_b는 sec-부틸이다. 일부 실시양태에서, R_b는 sec-펜틸이다. 일부 실시양태에서, R_b는 sec-헥실이다. 일부 실시양태에서, R_b는 tert-부틸이다.

[0464] 일부 실시양태에서, R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성한다.

[0465] 일부 실시양태에서, Z는 -NH-이다.

[0466] 일부 실시양태에서, R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₂-C₆ 알킬이다.

[0467] 일부 실시양태에서, R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C₃ 시클로알킬이다.

[0468] 일부 실시양태에서, R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C₃ 시클로알킬이다.

[0469] 일부 실시양태에서, R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₃ 시클로알킬이다.

[0470] 일부 실시양태에서, R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알킬, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₃ 시클로알킬이다.

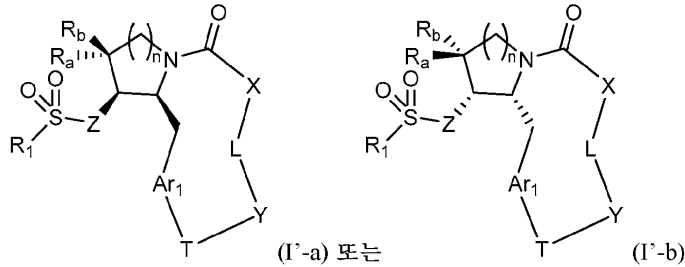
- [0471] 일부 실시양태에서, R_1 은 C_1 - C_6 할로알킬이다.
- [0472] 일부 실시양태에서, R_1 은 C_1 - C_6 할로알킬이다.
- [0473] 일부 실시양태에서, R_1 은 할로메틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 할로에틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 할로프로필이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 할로부틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 할로펜틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 할로헥실이다.
- [0474] 일부 실시양태에서, R_1 은 C_2 - C_6 알킬이다.
- [0475] 일부 실시양태에서, R_1 은 C_1 - C_6 알킬이다.
- [0476] 일부 실시양태에서, R_1 은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 에틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 프로필이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 부틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 펜틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 헥실이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 이소부틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 이소펜틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 이소헥실이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 sec-부틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 sec-펜틸이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 sec-헥실이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 tert-부틸이다.
- [0477] 일부 실시양태에서, R_1 은 C_3 시클로알킬이다.
- [0478] 일부 실시양태에서, R_1 은 1개 이상의 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬로 임의로 치환된 C_3 시클로알킬이다.
- [0479] 일부 실시양태에서, R_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_3 시클로알킬이다.
- [0480] 일부 실시양태에서, R_1 은 할로젠으로 치환된 C_3 시클로알킬이다.
- [0481] 일부 실시양태에서, R_1 은 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬로 임의로 치환된 C_3 시클로알킬이다.
- [0482] 일부 실시양태에서, R_1 은 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬로 치환된 C_3 시클로알킬이다.
- [0483] 일부 실시양태에서, Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이다.
- [0484] 일부 실시양태에서, Ar_1 은 C_6 - C_{10} 아릴이다.
- [0485] 일부 실시양태에서, Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이다.
- [0486] 일부 실시양태에서, Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0487] 일부 실시양태에서, Ar_1 은 페닐이다.
- [0488] 일부 실시양태에서, Ar_1 은 1개 이상의 할로젠으로 치환된 페닐이다.
- [0489] 일부 실시양태에서, T 는 1개 이상의 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이다.
- [0490] 일부 실시양태에서, T 는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이다.
- [0491] 일부 실시양태에서, T 는 C_6 - C_{10} 아릴이다.
- [0492] 일부 실시양태에서, T 는 1개 이상의 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이다.
- [0493] 일부 실시양태에서, T 는 1개 이상의 할로젠으로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이다.
- [0494] 일부 실시양태에서, T 는 1개 이상의 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0495] 일부 실시양태에서, T 는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0496] 일부 실시양태에서, T 는 페닐이다.

[0497] 일부 실시양태에서, T는 1개 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 치환된 페닐이다.

[0498] 일부 실시양태에서, T는 1개 이상의 할로젠으로 치환된 페닐이다.

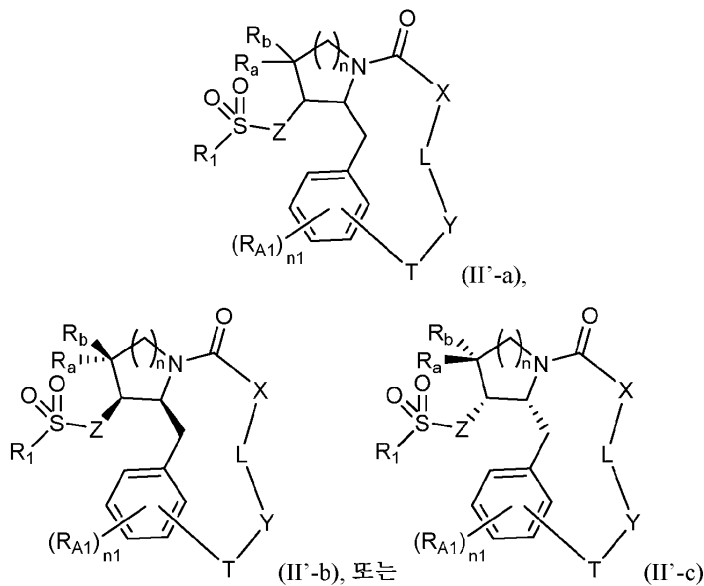
[0499] 일부 실시양태에서, X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0500] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I'-a) 또는 (I'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0501]

[0502] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (II'-a), (II'-b) 또는 (II'-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

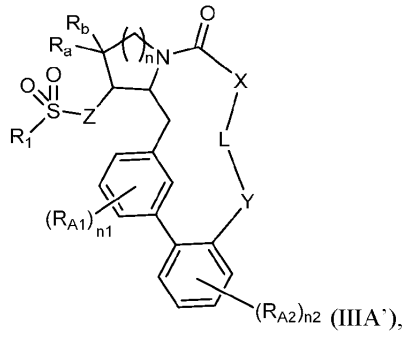
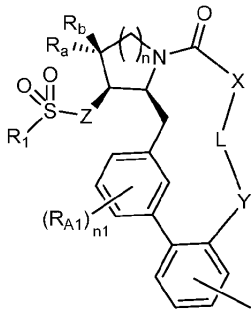
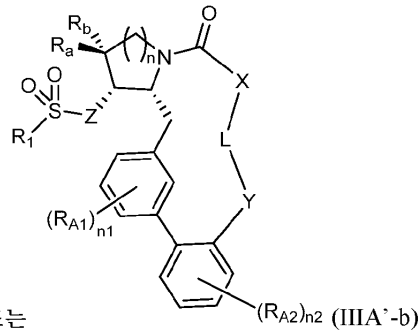


[0503]

[0504] 여기서

[0505] n1은 0 내지 4 범위의 정수이다.

[0506] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIA'), (IIIA'-a) 또는 (IIIA'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0507]

[0508]

[0509]

[0510]

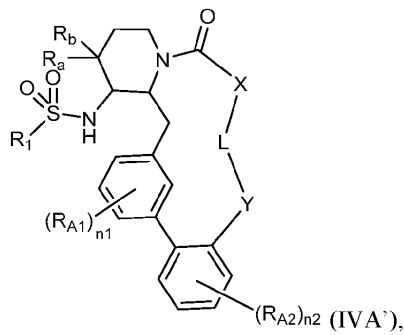
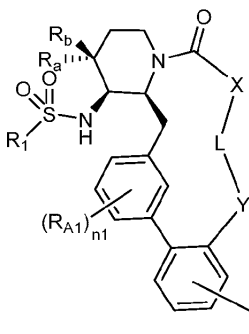
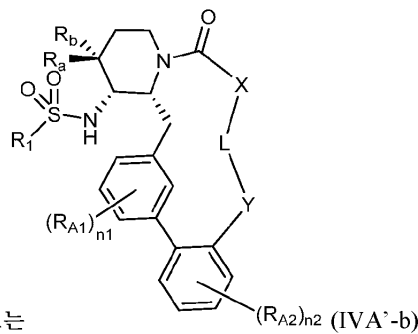
[0511]

여기서

n1은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n2는 0 내지 4 범위의 정수이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IV A'), (IV A'-a) 또는 (IV A'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0512]

[0513]

[0514]

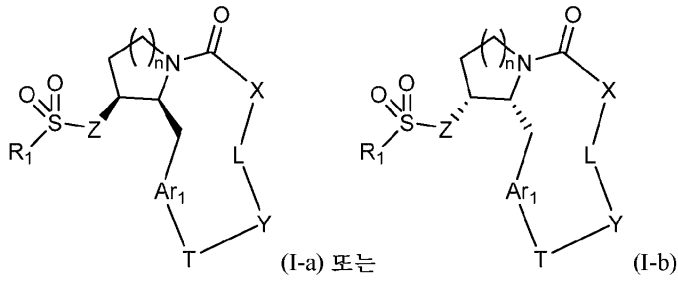
[0515]

여기서

n1은 0 내지 4 범위의 정수이고;

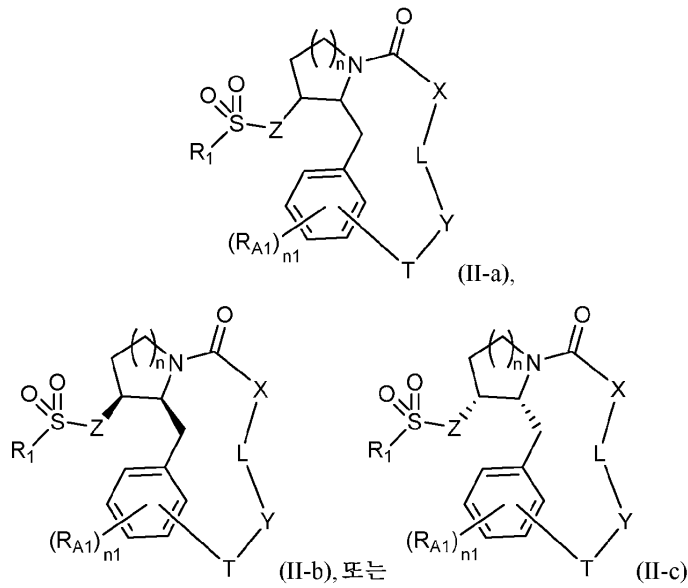
n2는 0 내지 4 범위의 정수이다.

[0516] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0517]

[0518] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (II-a), (II-b) 또는 (II-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

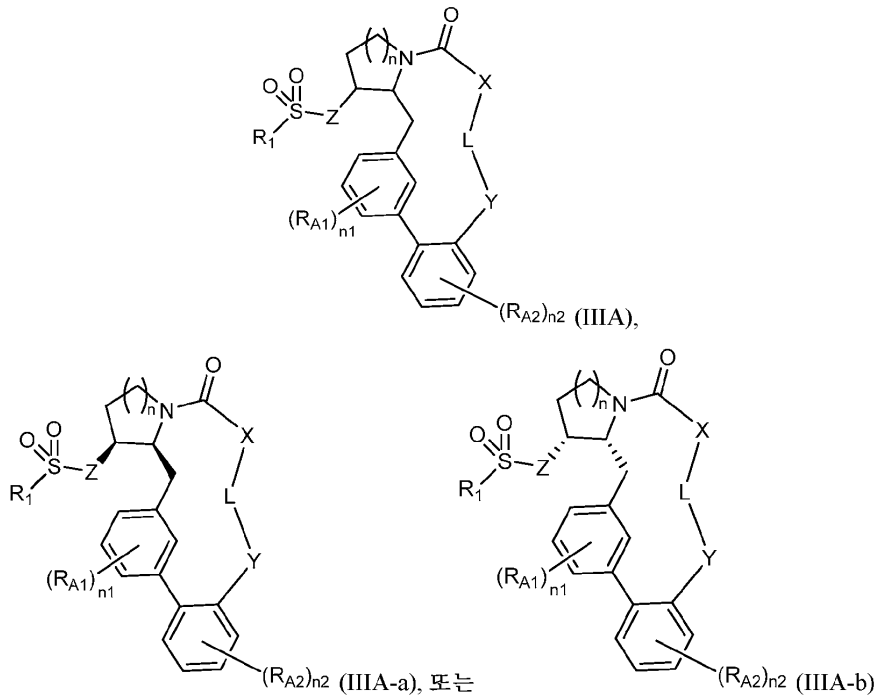


[0519]

[0520] 여기서

[0521] n1은 0 내지 4 범위의 정수이다.

[0522] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIA), (IIIA-a) 또는 (IIIA-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0523]

[0524]

[0525]

[0526]

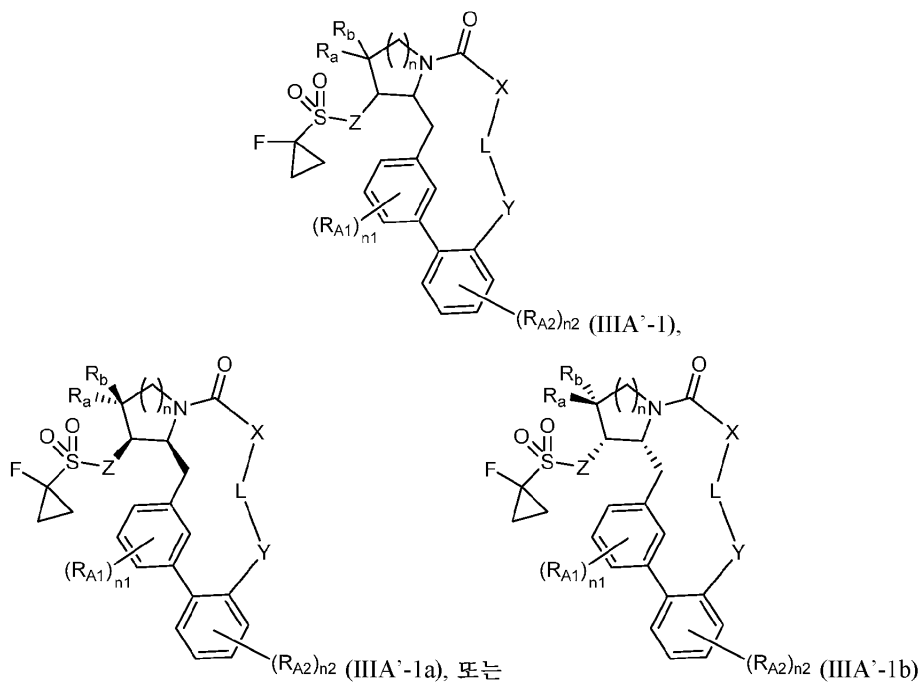
[0527]

여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n_2 는 0 내지 4 범위의 정수이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (III A'-1), (III A'-1a) 또는 (III A'-1b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0528]

[0529]

[0530]

[0531]

[0532]

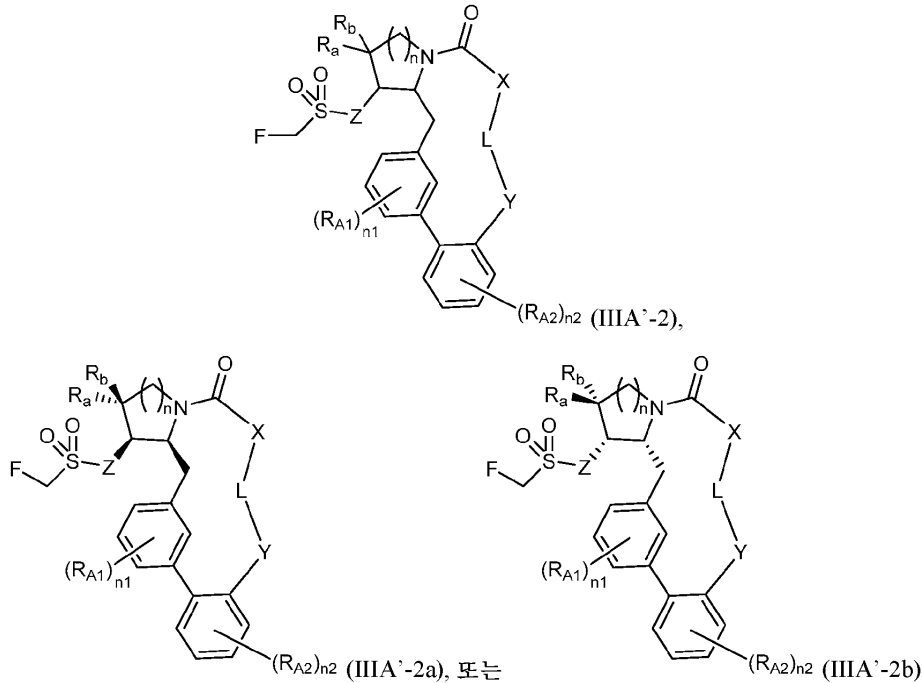
여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n_2 는 0 내지 4 범위의 정수이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (III A'-2), (III A'-2a) 또는 (III A'-2b)의 화합물 또는 그의 제약상

허용되는 염이다:



[0533]

[0534]

[0535]

[0536]

[0537]

[0538]

[0539]

[0540]

[0541]

[0542]

[0543]

[0544]

[0545]

[0546]

[0547]

[0548]

[0549]

[0550]

[0551]

여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n_2 는 0 내지 4 범위의 정수이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물의 전구약물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 및 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물의 전구약물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 3에 기재된 화합물 및 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 3에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 3에 기재된 화합물의 전구약물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 3에 기재된 화합물로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 4에 기재된 화합물 및 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 4에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 4에 기재된 화합물의 전구약물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

[0552] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 4에 기재된 화합물로부터 선택된다.

[0553] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 5에 기재된 화합물 및 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

[0554] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 5에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

[0555] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 5에 기재된 화합물의 전구약물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

[0556] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 5에 기재된 화합물로부터 선택된다.

[0557] 표 1

화합물 번호	명칭	구조
1	1,1-디플루오로-N-((4 ² S,4 ³ R)-1 ³ ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
2	1-플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S,4 ⁴ S)-2 ² -플루오로-4 ⁴ ,6-디메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
3	N-((4 ² S,4 ³ S)-2 ² -플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)프로판-2-술폰아미드	
4	1,1-디플루오로-N-((2 ² S,3 ³ S)-2'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일)메탄술폰아미드	

[0558]

[0559] 표 2

화합물 번호	명칭	구조
5	1,1-디플루오로-N-((2'S,3'S)-2',3',5'-트리플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)메탄술폰아미드	
6	1-플루오로-N-((2'S,3'S)-2',3',5'-트리플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)메탄술폰아미드	
7	1-플루오로-N-((4²S,4³R)-1³,4⁴,4⁴-트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일)메탄술폰아미드	
8	N-((2'S,3'S)-2',3'-디플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)-1-플루오로메탄술폰아미드	
9	N-((2'S,3'S)-2',3'-디플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)에탄술폰아미드	

[0560]

화합물 번호	명칭	구조
10	N-((2'S,3'S)-6'-에틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	
11	1,1-디플루오로-N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² ,4 ⁴ -테트라플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
12	1-플루오로-N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
13	N-((4 ² S,4 ³ S)-1 ³ ,1 ⁵ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1-플루오로메탄술폰아미드	
14	N-((4 ² S,4 ³ S)-1 ³ ,1 ⁵ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	

[0561]

화합물 번호	명칭	구조
15	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-4 ⁴ -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
16	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
17	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-2 ² ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
18	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-13,22,44-트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
19	N-((2 ² S,3 ² S)-3'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일)에탄술폰아미드	

[0562]

화합물 번호	명칭	구조
20	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	
21	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)-1-플루오로메탄술폰아미드	
22	N-((2'S,3'S)-6'-(2,2-디플루오로에틸)-3'-플루오로-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일)-1-플루오로메탄술폰아미드	
23	N-((4 ² S,4 ³ R)-4 ⁴ ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
24	1,1-디플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S)-1 ³ ,플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	

[0563]

화합물 번호	명칭	구조
25	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-4 ⁴ -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)-N',N'-디메틸술폰아미드	
26	1-플루오로-N-((2 ² S,3 ³ S)-2'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일)메탄술폰아미드	
27	1,1-디플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S)-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
28	N-((4 ² S,4 ³ S)-2 ² -플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	

[0564]

[0565]

표 3

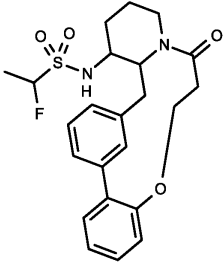
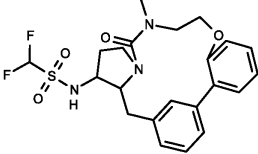
화합물 번호	명칭	구조
29	2-플루오로-N-((2'S,3'S)-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)프로판-2-술폰아미드	
30	N-((4 ² S,4 ³ R)-13,44,44-트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
31	N-((2'S,3'S)-2'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)에탄술폰아미드	
32	1-플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S)-2 ² -플루오로-1 ³ -메틸-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
33	N-((2'S,3'S)-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)에탄술폰아미드	

[0566]

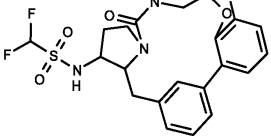
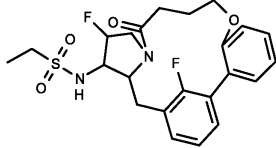
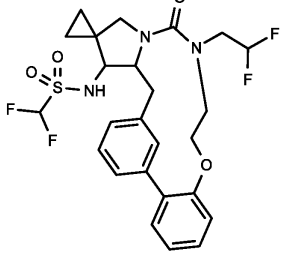
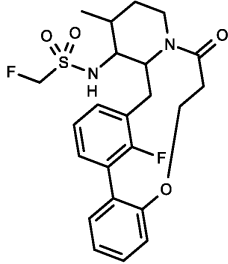
화합물 번호	명칭	구조
34	N-((2'S,3'S)-6'-(2,2-디플루오로에틸)-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)-1-플루오로메탄술폰아미드	
35	1,1-디플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S)-2'-플루오로-1 ³ -메틸-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
36	1,1-디플루오로-N-((2'S,3'S)-6'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)메탄술폰아미드	
37	1,1-디플루오로-N-((2'S,3'S)-6'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)메탄술폰아미드	
38	1-플루오로-N-((2'S,3'S)-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)시클로프로판-1-술폰아미드	
39	N-((2'S,3'S)-2'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)프로판-2-술폰아미드	

[0567]

[0568] 표 4

화합물 번호	명칭	구조
40	1-플루오로-N-(5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)에탄-1-술폰아미드	
41	1,1-디플루오로-N-(6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	

[0569]

화합물 번호	명칭	구조
42	1,1-디플루오로-N-(1 ³ -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
43	N-(2 ² ,4 ⁴ -디플루오로-5-옥소-9-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
44	N-(6'-(2,2-디플루오로에틸)-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	
45	1-플루오로-N-(2 ² -플루오로-4 ⁴ -메틸-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	

[0570]

화합물 번호	명칭	구조
46	N-(2 ² -플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1-메틸시클로프로판-1-술폰아미드	
47	N-(2 ² -플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드	
48	1-플루오로-N-(1 ³ ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄-1-술폰아미드	
49	1,1-디플루오로-N-(1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄-1-술폰아미드	

[0571]

화합물 번호	명칭	구조
50	N-(1 ³ ,1 ⁵ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1,1-디플루오로에탄-1-술폰아미드	
51	N-(1 ³ ,1 ⁵ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드	
52	N-(1 ³ ,1 ⁵ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-2-플루오로프로판-2-술폰아미드	
53	N-(1 ³ ,1 ⁵ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1-플루오로에탄-1-술폰아미드	

[0572]

화합물 번호	명칭	구조
54	1,1-디플루오로-N-(1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ -트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
55	N-(2 ² ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)-1,1-디플루오로에탄-1-술폰아미드	
56	1,1-디플루오로-N-(4 ⁴ -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄-1-술폰아미드	
57	N-(8',8'-디플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일)-1-플루오로메탄술폰아미드	

[0573]

화합물 번호	명칭	구조
58	1,1-디플루오로-N-(1 ³ -플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)에탄-1-술폰아미드	
59	1,1-디플루오로-N-(6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-3'-일)에탄-1-술폰아미드	
60	N-(2 ² ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)-2-플루오로프로판-2-술폰아미드	
61	N-(2 ² ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드	

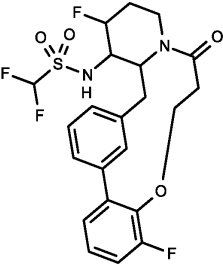
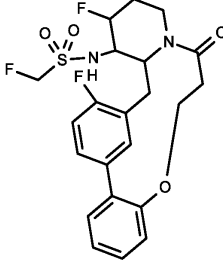
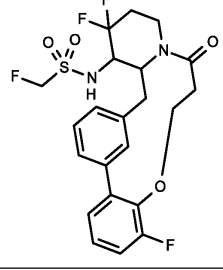
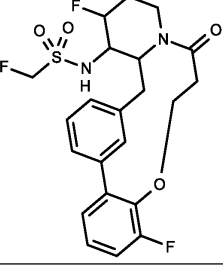
[0574]

화합물 번호	명칭	구조
62	1-플루오로-N-(4 ⁴ -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)시클로프로판-1-술폰아미드	
63	1-플루오로-N-(1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² -트리플루오로-7-메틸-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
64	1-플루오로-N-(2 ² -플루오로-6-히드록시-6-메틸-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
65	1-플루오로-N-(2 ² -플루오로-6-메틸-5-옥소-6-아자-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	

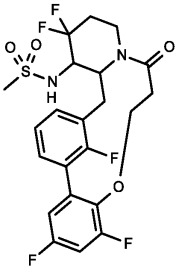
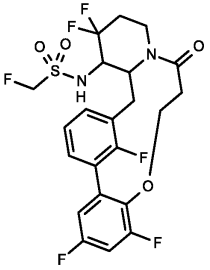
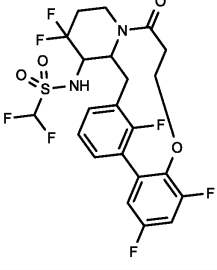
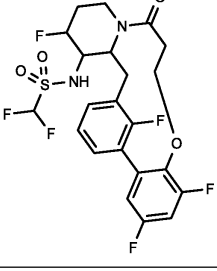
[0575]

화합물 번호	명칭	구조
66	N-(1 ³ ,2 ² -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드	
66A	N-[(4 ² S,4 ³ S)-1 ³ ,2 ² -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일]-1-플루오로-시클로프로판-1-술폰아미드	
67	1-플루오로-N-(1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² -트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)시클로프로판-1-술폰아미드	
67A	1-플루오로-N-[(4 ² S,4 ³ S)-1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² -트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일]시클로프로판-1-술폰아미드	
68	1,1-디플루오로-N-(1 ³ ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	

[0576]

화합물 번호	명칭	구조
69	N-(1 ³ ,4 ⁴ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	
70	N-(2 ⁴ ,4 ⁴ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1-플루오로메탄술폰아미드	
71	1-플루오로-N-(1 ³ ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
72	N-(1 ³ ,4 ⁴ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1-플루오로메탄술폰아미드	

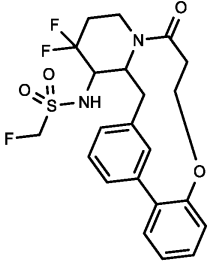
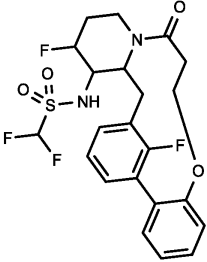
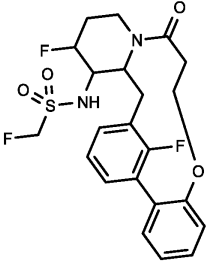
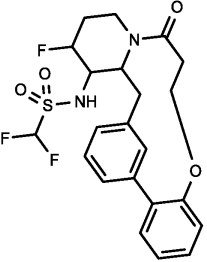
[0577]

화합물 번호	명칭	구조
73	N-(1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -펜타플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
74	1-플루오로-N-(1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -펜타플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
75	1,1-디플루오로-N-(1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -펜타플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
76	1,1-디플루오로-N-(1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² ,4 ⁴ -테트라플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	

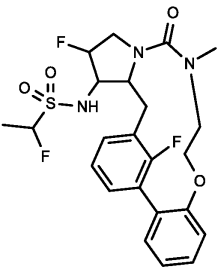
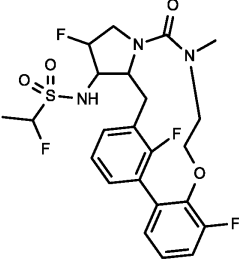
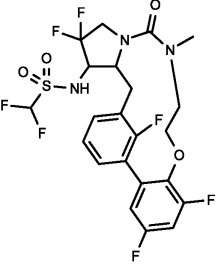
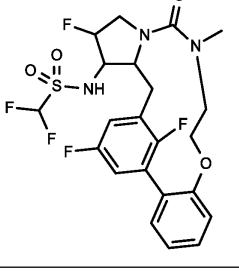
[0578]

화합물 번호	명칭	구조
77	1-플루오로-N-(1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ -트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
78	1-플루오로-N-(1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -테트라플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
79	1,1-디플루오로-N-(2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
80	N-(4 ⁴ ,4 ⁴ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	

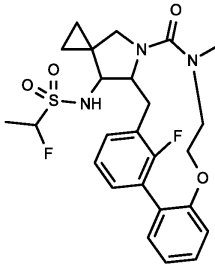
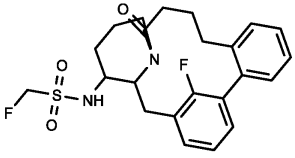
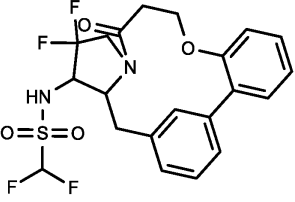
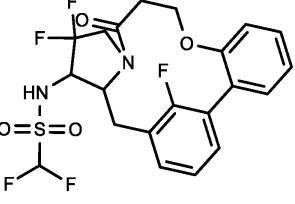
[0579]

화합물 번호	명칭	구조
81	N-(4 ⁴ ,4 ⁴ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1-플루오로메탄술폰아미드	
82	N-(2 ² ,4 ⁴ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	
83	N-(2 ² ,4 ⁴ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1-플루오로메탄술폰아미드	
84	1,1-디플루오로-N-(4 ⁴ -플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	

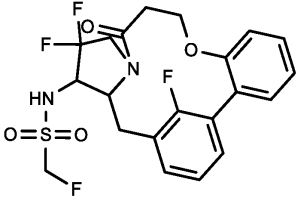
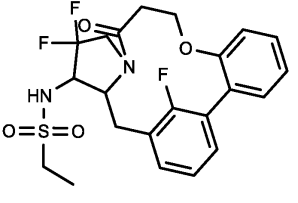
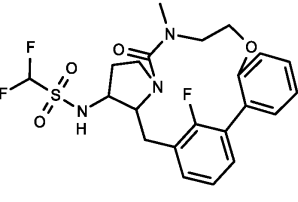
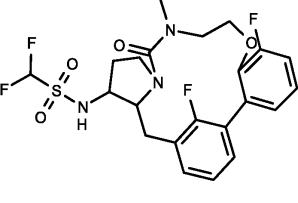
[0580]

화합물 번호	명칭	구조
85	N-(2 ² ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)-1-플루오로에탄-1-술폰아미드	
86	1-플루오로-N-(1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄-1-술폰아미드	
87	1,1-디플루오로-N-(1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -펜타플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
88	1,1-디플루오로-N-(2 ² ,2 ⁵ ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	

[0581]

화합물 번호	명칭	구조
89	1-플루오로-N-(2'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파-3'-일)에탄-1-술폰아미드	
90	1-플루오로-N-(2 ² -플루오로-5-옥소-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
91	N-(4 ⁴ ,4 ⁴ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	
92	1,1-디플루오로-N-(2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	

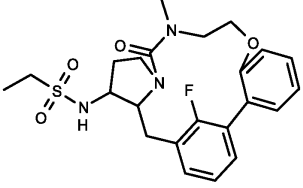
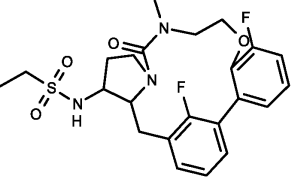
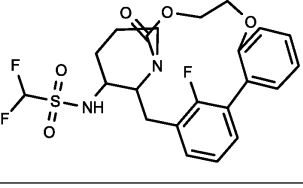
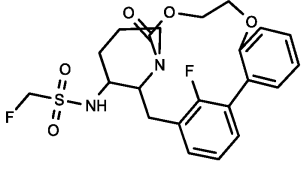
[0582]

화합물 번호	명칭	구조
93	1-플루오로-N-(2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
94	N-(2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
95	1,1-디플루오로-N-(2 ² -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
96	N-(1 ³ ,2 ² -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	

[0583]

화합물 번호	명칭	구조
97	1-플루오로-N-(6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
98	1-플루오로-N-(1 ³ -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
99	1-플루오로-N-(2 ² -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
100	N-(1 ³ ,2 ² -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)-1-플루오로메탄술폰아미드	
101	N-(1 ³ -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	

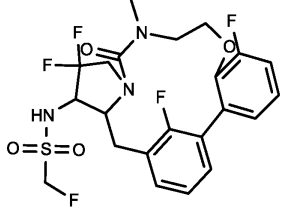
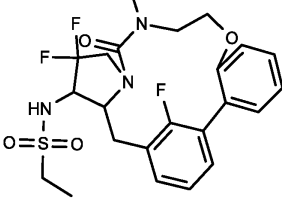
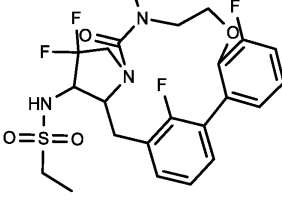
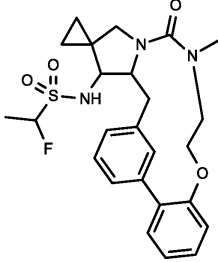
[0584]

화합물 번호	명칭	구조
102	N-(2 ² -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
103	N-(1 ³ ,2 ² -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
104	1,1-디플루오로-N-(2 ² -플루오로-5-옥소-6,9-디옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
105	1-플루오로-N-(2 ² -플루오로-5-옥소-6,9-디옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	

[0585]

화합물 번호	명칭	구조
106	1,1-디플루오로-N-(2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
107	1,1-디플루오로-N-(2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-5-옥소-9-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
108	1,1-디플루오로-N-(1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -테트라플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
109	1-플루오로-N-(2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	

[0586]

화합물 번호	명칭	구조
110	1-플루오로-N-(1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -테트라플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	
111	N-(2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
112	N-(1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ -테트라플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	
113	1-플루오로-N-(6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일)에탄-1-술폰아미드	

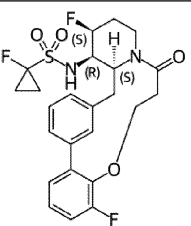
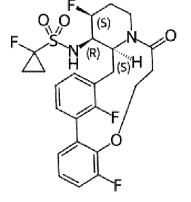
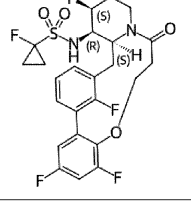
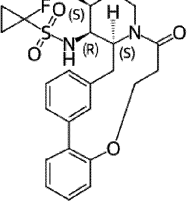
[0587]

화합물 번호	명칭	구조
114	1-플루오로-N-(2 ² ,4 ⁴ ,4 ⁴ - 트리플루오로-5-옥소-8- 옥사-4(2,1)-피페리디나- 1(1,2),2(1,3)- 디벤제나시클로옥타판-4 ³ - 일)메탄술폰아미드	
115	1-플루오로-N-(2 ² - 플루오로-4 ⁴ - (플루오로메틸)-5-옥소-8- 옥사-4(2,1)-피페리디나- 1(1,2),2(1,3)- 디벤제나시클로옥타판-4 ³ - 일)메탄술폰아미드	
116	1-플루오로-N-(2 ² - 플루오로-4 ⁴ - (플루오로메틸)-6-메틸-5- 옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)- 피롤리디나-1(1,2),2(1,3)- 디벤제나시클로노나판-4 ³ - 일)메탄술폰아미드	
117	N-(4 ⁴ ,4 ⁴ -디플루오로-5- 옥소-8-옥사-4(2,1)- 피롤리디나-1(1,2),2(1,3)- 디벤제나시클로옥타판-4 ³ - 일)-1- 플루오로메탄술폰아미드	

[0588]

[0589]

표 5

화합물 번호	명칭	구조
118	<i>N</i> -((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,4 ⁴ - 디플루오로-5-옥소-8- 옥사-4(2,1)-피페리디나- 1(1,2),2(1,3)- 디벤제나시클로옥타판-4 ³ - 일)-1- 플루오로시클로프로판-1- 술폰아미드	
119	1-플루오로- <i>N</i> - [(4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ - 트리플루오로-5-옥소-8- 옥사-4(2,1)-피페리디나- 1(1,2),2(1,3)- 디벤제나시클로옥타판-4 ³ - 일]시클로프로판술폰아미드	
120	1-플루오로- <i>N</i> - [(4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² ,4 ⁴ - 테트라플루오로-5-옥소-8- 옥사-4(2,1)-피페리디나- 1(1,2),2(1,3)- 디벤제나시클로옥타판-4 ³ - 일]시클로프로판-1- 술폰아미드	
121	1-플루오로- <i>N</i> - ((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-4 ⁴ -플루오로- 5-옥소-8-옥사-4(2,1)- 피페리디나-1(1,2),2(1,3)- 디벤제나시클로옥타판-4 ³ - 일)시클로프로판-1- 술폰아미드	

[0590]

화합물 번호	명칭	구조
122	1-플루오로-N-[(4 ² S,4 ³ S)-1 ³ -플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일]시클로프로판-1-술폰아미드	
123	1-플루오로-N-[(4 ² S,4 ³ S)-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일]시클로프로판-1-술폰아미드	
124	1-플루오로-N-[(4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ -트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일]메탄술폰아미드	
125	1-플루오로-N-[(4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² ,4 ⁴ -테트라플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일]메탄술폰아미드	

[0591]

[0592]

[0593]

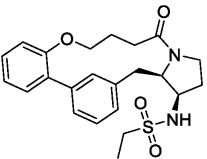
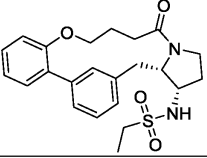
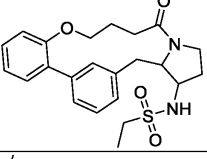
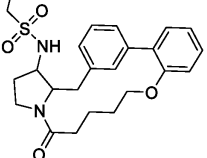
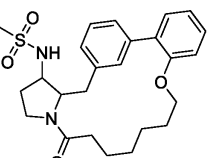
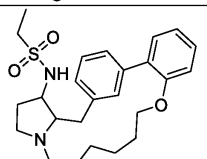
[0594]

일부 실시양태에서, 화합물은 PCT/US2021/049003에 기재되어 있지 않다.

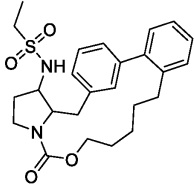
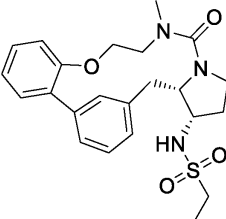
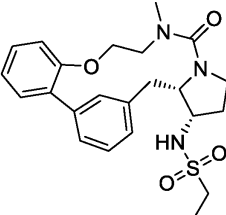
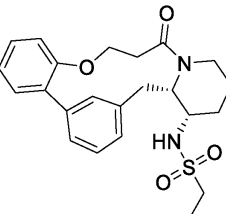
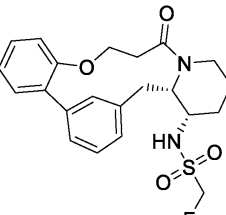
일부 실시양태에서, 화합물은 PCT/US2021/049003에 기재된 화합물로부터 선택되지 않는다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 6에 기재된 화합물로부터 선택되지 않는다.

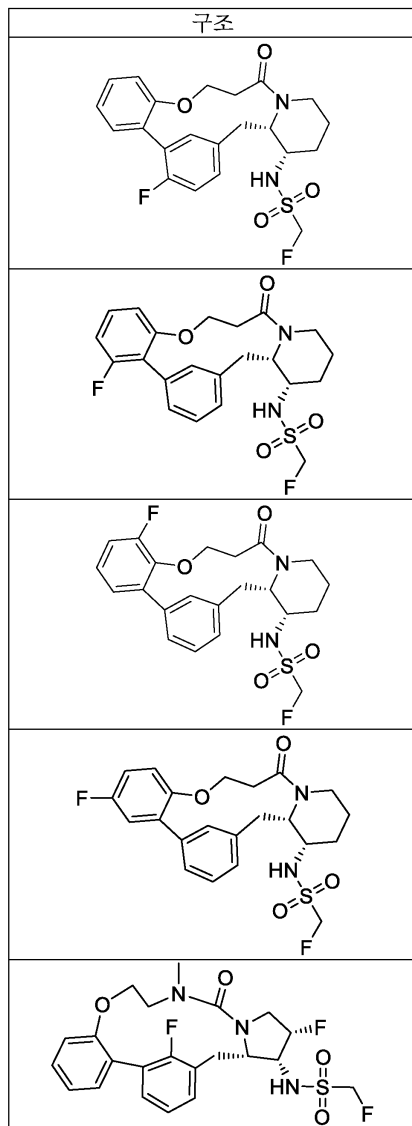
[0595] 표 6

구조







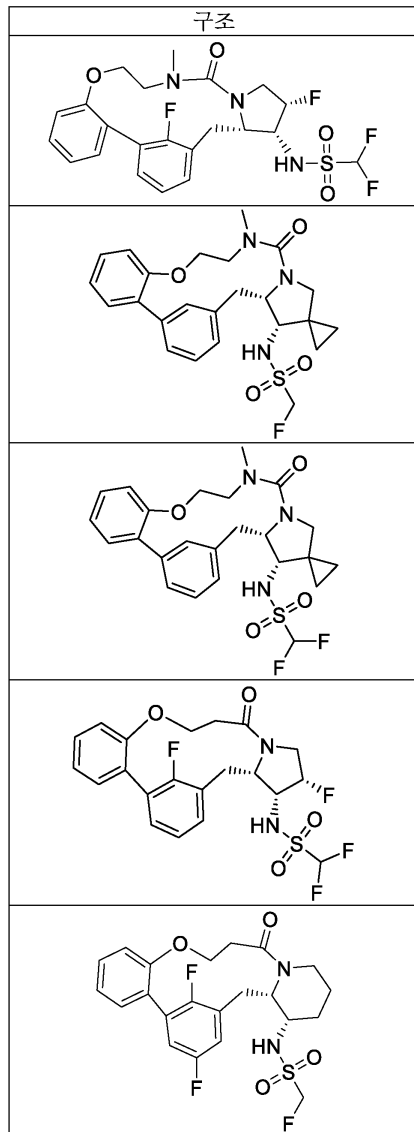
[0596]

구조






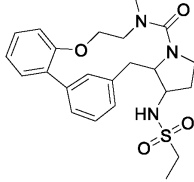
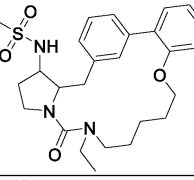
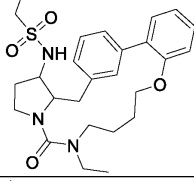
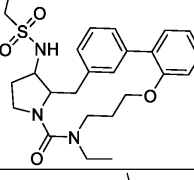
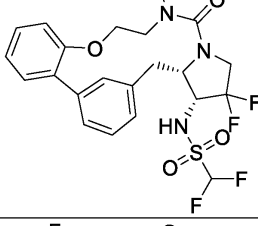
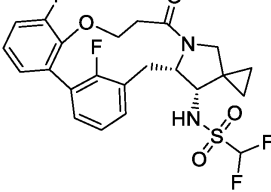
[0597]



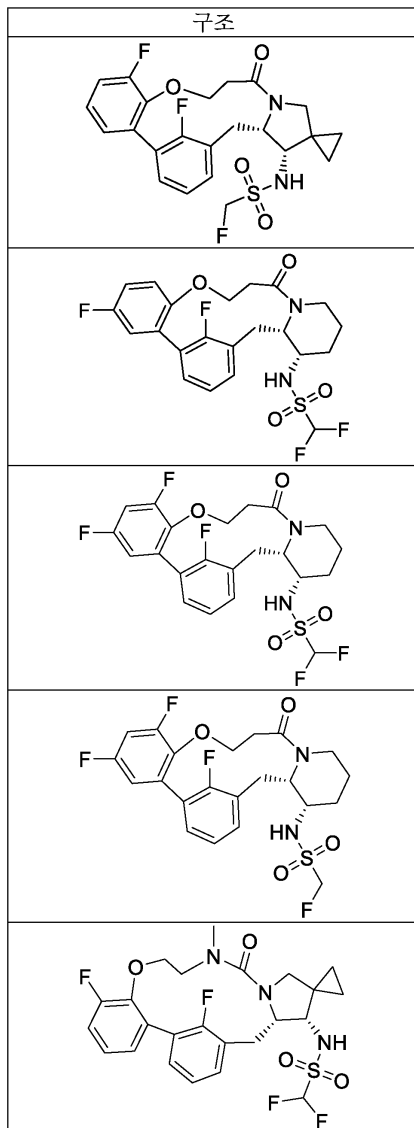
[0598]



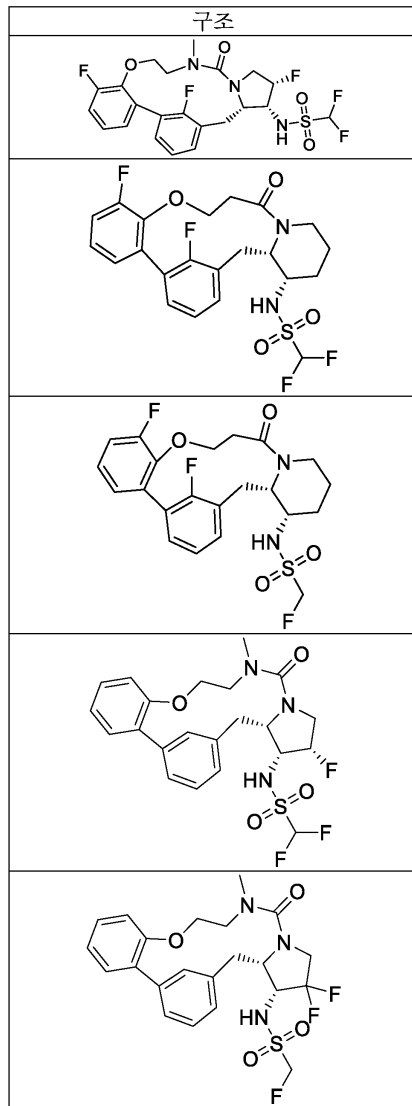
[0599]

구조







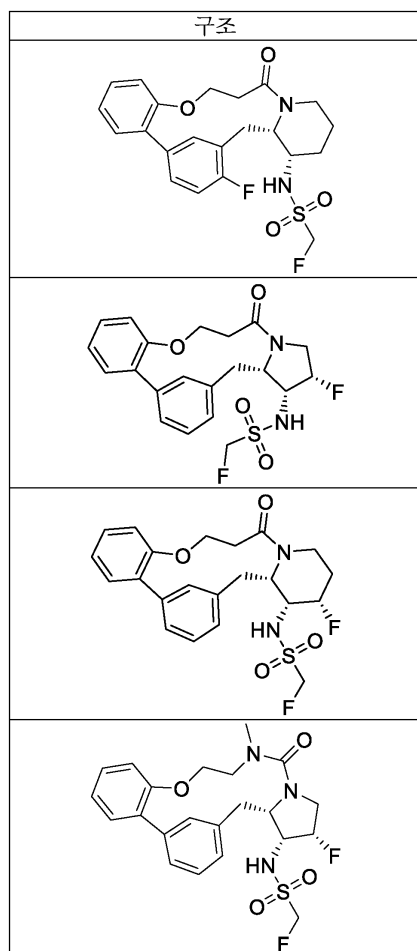
[0601]



[0602]



[0603]



[0604]

[0605]

[0606]

[0607]

[0608]

[0609]

[0610]

[0611]

[0612]

[0613]

[0614]

[0615]

[0616]

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염이다.

일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체인 화합물 (예를 들어, 동위원소 표지된 화합물)을 제공한다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 염이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물의 전구약물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 염이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물의 전구약물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 표 3에 기재된 화합물 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염이다.

- [0617] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 3에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 염이다.
- [0618] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 3에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0619] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 3에 기재된 화합물의 전구약물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0620] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 3에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.
- [0621] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 4에 기재된 화합물 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염이다.
- [0622] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 4에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 염이다.
- [0623] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 4에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0624] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 4에 기재된 화합물의 전구약물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0625] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 4에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.
- [0626] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 5에 기재된 화합물 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염이다.
- [0627] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 5에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 염이다.
- [0628] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 5에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0629] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 5에 기재된 화합물의 전구약물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0630] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 5에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.
- [0631] 동위원소 유도체는 관련 기술분야에서 인식되는 임의의 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 동위원소 유도체는 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 대체하여 본원에 기재된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.
- [0632] 일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 중수소 표지된 화합물이다.
- [0633] 일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 본원에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물이다.
- [0634] 본원에 사용된 용어 "동위원소 유도체"는 1개 이상의 원자가 동위원소 농축 또는 표지된 화합물의 유도체를 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (I'), 화학식 (I''), 화학식 (I'''), 화학식 (II), 화학식 (II'), 화학식 (III) 또는 화학식 (III')의 화합물의 동위원소 유도체는 화학식 (I), 화학식 (I'), 화학식 (I''), 화학식 (I'''), 화학식 (II), 화학식 (II'), 화학식 (III) 또는 화학식 (III')의 상응하는 화합물과 비교하여 1개 이상의 동위원소와 관련하여 동위원소 농축되거나 또는 그로 표지된다. 일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 ^2H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{29}Si , ^{31}P 및 ^{34}S 로부터 선택된 1개 이상의 원자가 풍부하거나, 또는 그로 표지된다. 일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 중수소 표지된 화합물 (즉, 그의 1개 이상의 원자와 관련하여 ^2H 로 풍부화됨)이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 ^{18}F 표지된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 ^{123}I 표지된 화합물, ^{124}I 표지된 화합물, ^{125}I 표지된 화합물, ^{129}I 표지된 화합물, ^{131}I 표지된 화합물, ^{135}I 표지된 화합물 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 ^{33}S 표지된 화합물, ^{34}S 표지된 화합물, ^{35}S 표지된 화합물, ^{36}S 표지된 화합물 또는 그의 임의의 조합이다.
- [0635] ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S 및/또는 ^{36}S 표지된 화합물은 관련 기술분야에 인식된 임의의

다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 중수소 표지된 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^3S , ^{34}S , ^{35}S 및/또는 ^{36}S 표지된 시약으로 대체함으로써, 본원에 기재된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0636] 상기 언급된 ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^3S , ^{34}S , ^{35}S 및 ^{36}S 원자(들) 중 1개 이상을 함유하는 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 본 발명의 범주 내에 있다. 추가로, 동위원소 (예를 들어, ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^3S , ^{34}S , ^{35}S 및/또는 ^{36}S)로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특성의 치료 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있다.

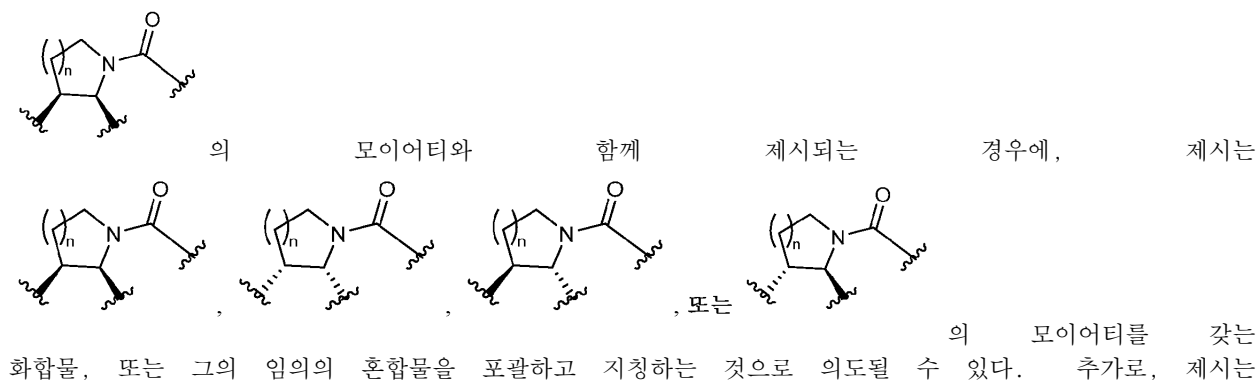
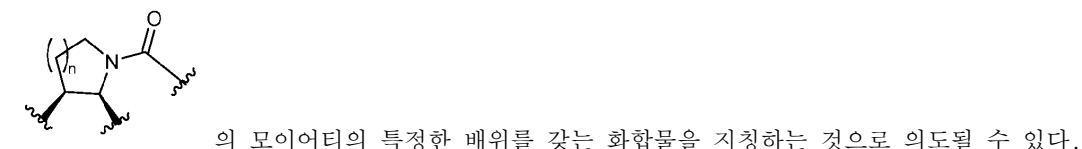
[0637] 의심을 피하기 위해, 본 명세서에서 기가 "본원에 기재된"에 의해 한정되는 경우에, 상기 기는 최초의 발생 및 가장 넓은 정의 뿐만 아니라 그 기에 대한 각각의 및 모든 특정한 정의를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0638] 화학식 (I)의 화합물을 구성하는 다양한 관능기 및 치환기는 전형적으로 화합물의 분자량이 1000 달톤을 초과하지 않도록 선택된다. 보다 통상적으로, 화합물의 분자량은 900 달톤 미만, 예를 들어 800 달톤 미만, 또는 750 달톤 미만, 또는 700 달톤 미만, 또는 650 달톤 미만일 것이다.

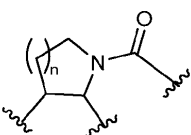
[0639] 본 개시내용의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 충분히 염기성인 본 개시내용의 화합물의 산 부가염, 예를 들어 무기 유기 산, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 포름산, 시트르산, 메탄 술포네이트 또는 말레산과의 산 부가염이다. 또한, 충분히 산성인 본 개시내용의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염, 또는 제약상 허용되는 양이온을 제공하는 유기 염기와 염, 예를 들어 메틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과의 염이다.

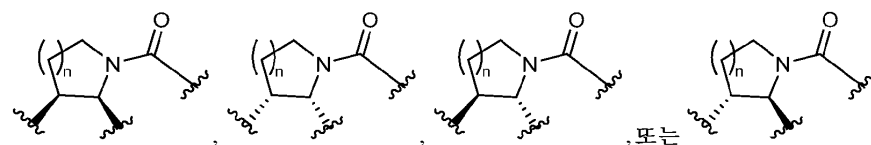
[0640] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염은 상기 화합물의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 모든 이성질체 형태의 다형체를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0641] 본원에 개시된 화합물은 하나의 특정한 배위로 제시될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이러한 특정한 배위는 본 개시내용을 하나의 이성질체 또는 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체로 제한하는 것으로 해석되어서는 안되며, 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 배제하지도 않는다. 일부 실시양태에서, 특정한 배위의 본원의 화합물의 제시는 화합물의 각각의 이용가능한 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 및 입체이성질체, 또는 그의 임의의 혼합물을 포괄하고 지칭하는 것으로 의도되며; 제시는 추가로 화합물의 구체적 배위를 지칭하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 화합물이

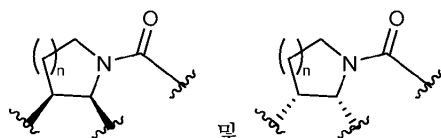


[0642] 본원에 개시된 화합물은 명시된 배위 없이 (예를 들어, 명시된 입체화학 없이) 제시될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이러한 제시는 화합물의 모든 이용가능한 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 및 입체이성질체를 포괄하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 본원에 명시된 배위 없이 화합물의 제시는 화합물의 각각의 이용가능한 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 및 입체이성질체, 또는 그의 임의의 혼합물을 지칭하는 것으로

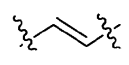
의도된다. 예를 들어, 화합물이 의 모이어티와 함께 제시되는 경우에, 제시는

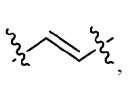


의 모이어티를 갖는 화합물, 또는 그의 임의의 혼합물을 포괄하고 지칭하는 것으로 의도될 수 있다. 추가로, 표현은 모이어티의 시스-이성질



체의 혼합물, 예를 들어  및 의 모이어티의 혼합물을 갖는 화합물을 지칭하

는 것으로 의도될 수 있다. 또 다른 예에 대해, 화합물이 의 모이어티와 함께 제시되는 경우에, 제

시는 의 모이어티를 갖는 화합물, 또는 그의 혼합물을 지칭하는 것으로 의도될 수 있다.

[0643] 본원에 사용된 용어 "이성질현상"은 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합 순서 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물을 의미한다. 그의 원자의 공간 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체" 또는 때때로 광학 이성질체로 지칭된다. 동등한 양의 반대 키랄성의 개별 거울상이성질체 형태를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 지칭된다.

[0644] 본원에 사용된 용어 "키랄 중심"은 4개의 동일하지 않은 치환기에 결합된 탄소 원자를 지칭한다.

[0645] 본원에 사용된 용어 "키랄 이성질체"는 적어도 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물을 의미한다. 1개 초과인 키랄 중심을 갖는 화합물은 개별 부분입체이성질체로서 또는 "부분입체이성질체 혼합물"로 지칭되는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 1개의 키랄 중심이 존재하는 경우에, 입체이성질체는 그 키랄 중심의 절대 배위 (R 또는 S)를 특징으로 할 수 있다. 절대 배위는 키랄 중심에 부착된 치환기의 공간에서의 배열을 지칭한다. 고려되는 키랄 중심에 부착된 치환기는 칸, 인골드 및 프렐로그의 서열 규칙에 따라 순위화된다 (문헌 [Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116]).

[0646] 본원에 사용된 용어 "기하 이성질체"는 이중 결합 또는 시클로알킬 링커 (예를 들어, 1,3-시클로부틸)에 대한 장애 회전으로 인해 존재하는 부분입체이성질체를 의미한다. 이들 배위는 칸-인골드-프렐로그 규칙에 따라 기가 분자 내의 이중 결합의 동일한 또는 반대 측 상에 있는 것을 나타내는 접두어 시스 및 트랜스, 또는 Z 및 E에 의해 그의 명칭에서 구별된다.

[0647] 본 개시내용의 화합물은 상이한 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체로서 도시될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 화합물이 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체 형태를 갖는 경우에, 모든 이성질체 형태는 본 개시내용의 범주에 포함되는 것으로 의도되고, 화합물의 명명은 임의의 이성질체 형태를 배제하지 않는 것으로 이해되어야 하며, 모든 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수는 없는 것으로 이해된다.

[0648] 본 개시내용에서 논의된 구조 및 다른 화합물은 그의 모든 아트로픽 이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 모든 아트로픽 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수 있는 것은 아니라는 것이 이해되어야 한다.

[0649] 본원에 사용된 용어 "아트로픽 이성질체"는 2종의 이성질체의 원자가 공간에서 상이하게 배열된 입체이성질체의 유형이다. 아트로픽 이성질체는 중심 결합 주위의 대형 기의 회전 장애에 의해 유발되는 제한된 회전으로 인해 존재한다. 이러한 아트로픽 이성질체는 전형적으로 혼합물로서 존재하지만, 크로마토그래피 기술에서의 최근의

진보의 결과로서, 선택된 경우에 2종의 아트로픽 이성질체의 혼합물을 분리하는 것이 가능해졌다.

[0650] 본원에 사용된 용어 "호변이성질체"는 평형 상태로 존재하고 하나의 이성질체 형태로부터 또 다른 것으로 용이하게 전환되는 2종 이상의 구조 이성질체 중 하나이다. 이러한 전환은 인접한 공액 이중 결합의 전환에 의해 동반된 수소 원자의 형식적 이동을 가져온다. 호변이성질체는 용액 중 호변이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 용액에서, 호변이성질체의 화학적 평형에 도달할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성질체화에 의해 상호전환가능한 호변이성질체의 개념은 호변이성질현상으로 불린다. 가능한 호변이성질현상의 다양한 유형 중, 2종이 통상적으로 관찰된다. 케토-엔올 호변이성질현상에서, 전자 및 수소 원자의 동시 이동이 발생한다. 고리-쇄 호변이성질현상은 당 쇠 분자 내의 알데히드 기 (-CHO)가 동일한 분자 내의 히드록시 기 (-OH) 중 1개와 반응하여 글루코스에 의해 나타내어진 바와 같은 시클릭 (고리-형상) 형태를 제공하는 것의 결과로서 발생한다.

[0651] 본 개시내용의 화합물은 상이한 호변이성질체로서 도식될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 화합물이 호변이성질체 형태를 갖는 경우에, 모든 호변이성질체 형태는 본 개시내용의 범주에 포함되는 것으로 의도되고, 화합물의 명명은 임의의 호변이성질체 형태를 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 특정 호변이성질체가 다른 것보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0652] 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합의 성질 또는 순서 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 지칭된다. 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체"로 지칭된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합된 경우, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배위를 특징으로 할 수 있고, 칸 및 프렐로그의 R- 및 S-순서 규칙에 의해, 또는 분자가 편광면을 회전시키는 방식에 의해 기재되고, 우선성 또는 좌선성 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체)으로서 지정된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.

[0653] 본 개시내용의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 보유할 수 있고; 따라서 이러한 화합물은 개별 (R)- 또는 (S)-입체이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 제조될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 특정한 화합물의 기재 또는 명명은 개별 거울상이성질체 및 그의 라세미 또는 기타 혼합물 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리를 위한 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며 (문헌 ["Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001]의 챕터 4에서의 논의 참조), 예를 들어 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 또는 라세미 형태의 분해에 의해 결정된다. 본 개시내용의 화합물 중 일부는 기하 이성질체 중심 (E- 및 Z- 이성질체)을 가질 수 있다. 본 개시내용은 인플라마솜 억제 활성을 보유하는 모든 광학, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체 및 그의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0654] 본 개시내용은 또한 1개 이상의 동위원소 치환을 포함하는 본원에 정의된 바와 같은 개시내용의 화합물을 포괄한다.

[0655] 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물은 화합물 자체, 뿐만 아니라 적용가능한 경우에 그의 염 및 그의 용매화물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 염은 음이온과 본원에 개시된 치환된 화합물 상의 양으로 하전된 기 (예를 들어, 아미노) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 술페이트, 비술페이트, 술파메이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄술포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말레이이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌술포네이트 및 아세테이트 (예를 들어, 트리플루오로아세테이트)를 포함한다.

[0656] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 음이온"은 제약상 허용되는 염을 형성하는 데 적합한 음이온을 지칭한다. 마찬가지로, 염은 또한 양이온과 본원에 개시된 치환된 화합물 상의 음으로 하전된 기 (예를 들어, 카르복실레이트) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 암모늄 양이온, 예컨대 테트라메틸암모늄 이온 또는 디에틸아민 이온을 포함한다. 본원에 개시된 치환된 화합물은 또한 4급 질소 원자를 함유하는 염을 포함한다.

[0657] 본 개시내용의 화합물, 예를 들어 화합물의 염은 수화 또는 비수화 (무수) 형태로 또는 다른 용매 분자와의 용

매화물로서 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 수화물의 비제한적 예는 1수화물, 2수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적 예는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등을 포함한다.

[0658] 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정 물비의 용매 분자를 포획하여 용매화물을 형성하는 경향을 갖는다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이고; 용매가 알콜인 경우, 형성된 용매화물은 알콜레이트이다. 수화물은 1개 이상의 물 분자와 1개의 물질 분자의 조합에 의해 형성되며, 여기서 물은 그의 분자 상태를 H_2O 로서 유지한다.

[0659] 본원에 사용된 용어 "유사체"는 (특정 관능기의 존재하에 1개의 원자를 다른 원소의 원자로 대체한 경우, 또는 1개의 관능기를 또 다른 관능기로 대체한 경우와 같이) 다른 것과 구조적으로는 유사하지만 조성이 약간 다른 화학적 화합물을 지칭한다. 따라서, 유사체는 기능 및 외관이 유사하거나 대등하지만, 구조 기원이 참조 화합물과 유사하거나 대등하지 않은 화합물이다.

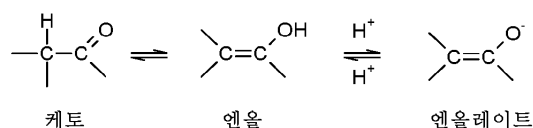
[0660] 본원에 사용된 용어 "유도체"는 공통 코어 구조를 갖고 본원에 기재된 바와 같은 다양한 기로 치환된 화합물을 지칭한다.

[0661] 본원에 사용된 용어 "생동배체"는 원자 또는 원자단의 또 다른 폭넓게 유사한 원자 또는 원자단과의 교환으로부터 생성된 화합물을 지칭한다. 생동배체 치환의 목적은 모 화합물과 유사한 생물학적 특성을 갖는 신규 화합물을 생성하는 것이다. 생동배체 치환은 물리화학적으로 또는 위상학적으로 기반할 수 있다. 카르복실산 생동배체의 예는 아실 술폰아미드, 테트라졸, 술폰에이트 및 포스포네이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌 [Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996]을 참조한다.

[0662] 또한, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 특정 화합물은 용매화 형태 뿐만 아니라 비용매화 형태, 예컨대 예를 들어 수화된 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 적합한 제약상 허용되는 용매화물은, 예를 들어 수화물, 예컨대 반수화물, 1수화물, 2수화물 또는 3수화물이다. 본 개시내용은 인플라마솜 억제 활성을 보유하는 모든 이러한 용매화된 형태를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0663] 또한, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 특정 화합물은 다형성을 나타낼 수 있고, 본 개시내용은 인플라마솜 억제 활성을 보유하는 모든 이러한 형태 또는 그의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 결정질 물질은 통상적인 기술, 예컨대 X선 분말 회절 분석, 시차 주사 열량측정, 열 중량측정 분석, 확산 반사 적외선 푸리에 변환 (DRIFT) 분광분석법, 근적외선 (NIR) 분광분석법, 용액 및/또는 고체 상태 핵 자기 공명 분광분석법을 사용하여 분석될 수 있는 것으로 일반적으로 공지되어 있다. 이러한 결정질 물질의 물 함량은 칼 피셔 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0664] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화학식 (I)의 화합물에 대한 언급은 이러한 모든 형태를 포함한다. 의심을 피하기 위해, 화합물이 여러 호변이성질체 형태 중 1종으로 존재할 수 있고, 단지 1종만이 구체적으로 기재되거나 또는 제시된 경우에, 그럼에도 불구하고 다른 모든 것이 화학식 (I)에 의해 포괄된다. 호변이성질체 형태의 예는, 예를 들어 하기 호변이성질체 쌍에서와 같은 케토-, 엔올-, 및 엔올레이트-형태를 포함한다: 케토/엔올 (하기 예시됨), 이민/엔아민, 아마이드/이미노알콜, 아마이드/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔티올, 및 니트로/아시-니트로.



[0665]

[0666] 아민 관능기를 함유하는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수 있다. 본원에서 아민 관능기를 함유하는 화학식 (I)의 화합물에 대한 언급은 또한 N-옥시드를 포함한다. 화합물이 여러 아민 관능기를 함유하는 경우에, 1개 이상의 질소 원자는 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정한 예는 3급 아민의 N-옥시드 또는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자이다. N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과산 (예를 들어 퍼옥시카르복실산)으로 처리함으로써 형성될 수 있으며, 예를 들어 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]을 참조한다. 보다 특히, N-옥시드는 아민 화합물을, 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 메타-클로로퍼옥시벤조산 (mCPBA)과 반응시키는 문헌 [L. W. Dedy (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)]의 절차에 의해 제조

될 수 있다.

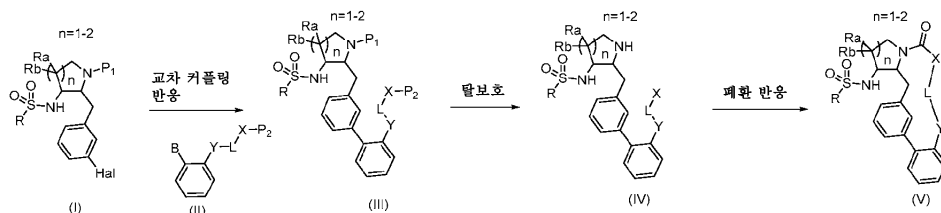
- [0667] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 인간 또는 동물 신체에서 분해되어 본 개시내용의 화합물을 방출하는 전구약물의 형태로 투여될 수 있다. 전구약물은 본 개시내용의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약동학적 특성을 변경시키는 데 사용될 수 있다. 전구약물은 본 개시내용의 화합물이 특성-변형 기가 부착될 수 있는 적합한 기 또는 치환기를 함유하는 경우에 형성될 수 있다. 전구약물의 예는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 에스테르 또는 아마이드 기에 생체내 절단가능한 알킬 또는 아실 치환기를 함유하는 유도체를 포함한다.
- [0668] 따라서, 본 개시내용은 유기 합성에 의해 이용가능하게 되는 경우 및 그의 전구약물의 절단에 의해 인간 또는 동물 신체 내에서 이용가능하게 되는 경우에 상기 정의된 바와 같은 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 유기 합성 수단에 의해 생산된 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물 및 또한 인간 또는 동물 신체에서 전구체 화합물의 대사에 의해 생산된 이러한 화합물을 포함하며, 즉 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 합성적으로-생산된 화합물 또는 대사적으로-생산된 화합물일 수 있다.
- [0669] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 전구약물은 바람직하지 않은 약리학적 활성 없이 및 과도한 독성 없이 인간 또는 동물 신체에 투여하기에 적합한 것으로서 합리적인 의학적인 판단에 기초한 것이다. 전구약물의 다양한 형태가, 예를 들어 하기 문헌에 기재되어 있다: a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.
- [0670] 히드록시 기를 보유하는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 전구약물은, 예를 들어 생체내 절단가능한 그의 에스테르 또는 에테르이다. 히드록시 기를 함유하는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체내 절단가능한 에스테르 또는 에테르는, 예를 들어 인간 또는 동물 신체에서 절단되어 모 히드록시 화합물을 생성하는 제약상 허용되는 에스테르 또는 에테르이다. 히드록시 기에 적합한 제약상 허용되는 에스테르 형성 기는 무기 에스테르, 예컨대 포스페이트 에스테르 (포스포로아미드 시클릭 에스테르 포함)를 포함한다. 히드록시 기에 대한 추가의 적합한 제약상 허용되는 에스테르 형성 기는 C_1 - C_{10} 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기, C_1 - C_{10} 알콕시카르보닐 기, 예컨대 에톡시카르보닐, N,N -(C_1 - C_6 알킬) $_2$ 카르바모일, 2-디알킬아미노아세틸 및 2-카르복시아세틸 기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환기의 예는 아미노메틸, N -알킬아미노메틸, N,N -디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C_1 - C_4 알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다. 히드록시 기에 적합한 제약상 허용되는 에테르 형성 기는 아세톡시메틸 및 피발로일옥시메틸 기와 같은 α -아실옥시알킬 기를 포함한다.
- [0671] 카르복시 기를 보유하는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 전구약물은, 예를 들어 그의 생체내 절단가능한 아마이드, 예를 들어 아민, 예컨대 암모니아, C_{1-4} 알킬아민, 예컨대 메틸아민, (C_1 - C_4 알킬) $_2$ 아민, 예컨대 디메틸아민, N -에틸- N -메틸아민 또는 디에틸아민, C_1 - C_4 알콕시- C_2 - C_4 알킬아민, 예컨대 2-메톡시에틸아민, 페닐- C_1 - C_4 알킬아민, 예컨대 벤질아민 및 아미노산, 예컨대 글리신 또는 그의 에스테르와 형성된 아마이드이다.
- [0672] 아미노 기를 보유하는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 전구약물은, 예를 들어 그의 생체내 절단가능한 아마이드 유도체이다. 아미노 기로부터의 적합한 제약상 허용되는 아마이드는, 예를 들어 C_1 - C_{10} 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기로 형성된 아마이드를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환기의 예는 아미노메틸, N -알킬아미노메틸, N,N -디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C_1 - C_4 알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다.
- [0673] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체내 효과는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의

투여 후에 인간 또는 동물 신체 내에서 형성되는 1종 이상의 대사물에 의해 부분적으로 발휘될 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체내 효과는 또한 전구체 화합물 (전구약물)의 대사에 의해 발휘될 수 있다.

- [0674] 적합하게는, 본 개시내용은 본원에 정의된 생물학적 활성을 보유하지 않는 임의의 개별 화합물을 배제한다.
- [0675] 합성 방법
- [0676] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0677] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 단계를 포함하는 화합물의 방법을 제공한다.
- [0678] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 제조하는 방법에 의해 수득가능한 또는 수득되는 또는 직접 수득되는 화합물을 제공한다.
- [0679] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 제조하는 방법에 사용하기에 적합한 본원에 기재된 바와 같은 중간체를 제공한다.
- [0680] 본 개시내용의 화합물은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 기술에 의해 제조될 수 있다. 이들 화합물의 특정 제조 방법은 첨부된 실시예에 추가로 기재되어 있다.
- [0681] 본원에 기재된 합성 방법의 기재 및 출발 물질을 제조하는 데 사용되는 임의의 언급된 합성 방법에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0682] 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기가 이용되는 시약 및 반응 조건과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다.
- [0683] 본원에 정의된 방법에서 본 개시내용의 화합물의 합성 동안, 또는 특정 출발 물질의 합성 동안, 그의 바람직하지 않은 반응을 방지하기 위해 특정 치환기를 보호하는 것이 바람직할 수 있는 것으로 인지될 것이다. 통상의 화학자는 이러한 보호가 요구되는 경우, 및 이러한 보호기가 어떻게 제자리에 놓이고 이후에 제거될 수 있는지를 인지할 것이다. 보호기의 예에 대해서는, 대상체에 대한 많은 일반 교재 중 하나, 예를 들어 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons)]을 참조한다. 보호기는 문제의 보호기의 제거에 적절하게 문헌에 기재되거나 통상의 화학자에게 공지된 임의의 편리한 방법에 의해 제거될 수 있으며, 이러한 방법은 분자 내 다른 곳의 기의 최소 교란으로 보호기의 제거를 달성하도록 선택된다. 따라서, 반응물이 예를 들어 아미노, 카르복시 또는 히드록시와 같은 기를 포함하는 경우, 본원에 언급된 반응의 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0684] 예로서, 아미노 또는 알킬아미노 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 알콕시카르보닐 기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐 기, 아릴메톡시카르보닐 기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일 기, 예를 들어 벤조일이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 당연히 변화한다. 따라서, 예를 들어 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 아실 기, 예컨대 tert-부톡시카르보닐 기는, 예를 들어 적합한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산으로의 처리에 의해 제거될 수 있고, 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상 팔라듐 상에서의 수소화에 의해, 또는 루이스 산, 예를 들어 붕소 트리소(트리플루오로아세테이트)로의 처리에 의해 제거될 수 있다. 1급 아미노 기에 적합한 대안적 보호기는, 예를 들어 프탈로일 기이고, 이는 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민, 또는 히드라진으로의 처리에 의해 제거될 수 있다.
- [0685] 히드록시 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예를 들어 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예를 들어 벤질이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 당연히 변화한다. 따라서, 예를 들어 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 암모니아를 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 아릴메틸 기, 예컨대 벤질 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상 팔라듐 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있다.

- [0686] 카르복시 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 에스테르화 기, 예를 들어 메틸 또는 에틸 기 (이는, 예를 들어 염 기, 예컨대 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있음), 또는 예를 들어 tert-부틸 기 (이는, 예를 들어 산, 예를 들어 유기 산, 예컨대 트리플루오로아세트산을 사용한 처리에 의해 제거될 수 있음), 또는 예를 들어 벤질 기 (이는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상 팔라듐 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있음)이다.
- [0687] 화학식 (I), 화학식 (I'), 화학식 (I''), 화학식 (I'''), 화학식 (II), 화학식 (II'), 화학식 (III) 또는 화학식 (III')의 화합물이 본원에 정의된 방법 중 어느 하나에 의해 합성되면, 방법은 이어서 하기 추가의 단계를 추가로 포함할 수 있다: (i) 존재하는 임의의 보호기를 제거하는 단계; (ii) 화학식 (I), 화학식 (I'), 화학식 (I''), 화학식 (I'''), 화학식 (II), 화학식 (II'), 화학식 (III) 또는 화학식 (III')의 화합물을 화학식 (I), 화학식 (I'), 화학식 (I''), 화학식 (I'''), 화학식 (II), 화학식 (II'), 화학식 (III) 또는 화학식 (III')의 또 다른 화합물로 전환시키는 단계; (iii) 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 형성하는 단계; 및/또는 (iv) 그의 전구약물을 형성하는 단계.
- [0688] 생성된 화학식 (I), 화학식 (I'), 화학식 (I''), 화학식 (I'''), 화학식 (II), 화학식 (II'), 화학식 (III) 또는 화학식 (III')의 화합물은 관련 기술분야에 널리 공지된 기술을 사용하여 분리 및 정제될 수 있다.
- [0689] 편리하게는, 화합물의 반응은 각각의 반응 조건 하에 바람직하게는 불활성인 적합한 용매의 존재 하에 수행된다. 적합한 용매의 예는 탄화수소, 예컨대 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌; 염소화 탄화수소, 예컨대 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 테트라클로로메탄, 클로로포름 또는 디클로로메탄; 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올; 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란, 시클로펜틸메틸 에테르 (CPME), 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE) 또는 디옥산; 글리콜 에테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (디글림); 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸이소부틸케톤 (MIBK) 또는 부타논; 아마이드, 예컨대 아세트아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 N-메틸피롤리디논 (NMP); 니트릴, 예컨대 아세토니트릴; 술폰사이드, 예컨대 디메틸 술폰사이드 (DMSO); 니트로 화합물, 예컨대 니트로메탄 또는 니트로벤젠; 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 메틸 아세테이트, 또는 상기 용매의 혼합물 또는 물과의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0690] 반응 온도는 사용된 반응 단계 및 조건에 따라 적합하게는 약 -100℃ 내지 300℃이다.
- [0691] 반응 시간은 일반적으로 각각의 화합물의 반응성 및 각각의 반응 조건에 따라 1분 내의 짧은 시간 내지 수일 범위이다. 적합한 반응 시간은 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 반응 모니터링에 의해 용이하게 결정가능하다. 상기 주어진 반응 온도를 기준으로, 적합한 반응 시간은 일반적으로 10분 내지 48시간의 범위이다.
- [0692] 더욱이, 본원에 기재된 절차를 관련 기술분야의 통상의 기술과 함께 이용함으로써, 본 개시내용의 추가의 화합물을 용이하게 제조할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 제조 절차의 조건 및 방법의 공지된 변형이 이들 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.
- [0693] 유기 합성의 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 다양한 합성 경로에 의해 용이하게 접근가능하며, 이들 중 일부는 첨부된 실시예에 예시되어 있다. 통상의 기술자는 본 개시내용의 화합물을 수득하기 위해 어떤 종류의 시약 및 반응 조건이 사용되어야 하는 지 및 이들이 임의의 특정한 경우에 (필요하거나 유용한 경우에) 어떻게 적용되고 적합화되어야 하는 지를 용이하게 인식할 것이다. 또한, 본 개시내용의 화합물 중 일부는 적합한 조건 하에 본 개시내용의 다른 화합물을 반응시킴으로써, 예를 들어 환원, 산화, 부가 또는 치환 반응과 같은 표준 합성 방법을 적용함으로써 본 개시내용의 화합물 또는 그의 적합한 전구체 분자에 존재하는 하나의 특정한 관능기를 또 다른 것으로 전환시킴으로써 용이하게 합성될 수 있고; 이들 방법은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 마찬가지로, 통상의 기술자는 - 필요하거나 유용한 경우에 - 합성 보호기 (또는 보호기)를 적용할 것이며; 적합한 보호기 뿐만 아니라 이들을 도입 및 제거하는 방법은 화학 합성 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [P.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons)]에 보다 상세하게 기재되어 있다.
- [0694] 본 출원의 화합물의 제조를 위한 일반적 경로는 본원의 반응식 1-9에 기재되어 있다.

[0695] 반응식 1



[0696]

[0697] 화학식 (V)의 화합물은 반응식 1에 나타난 방법에 따라 화학식 (I)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 상업적으로 입수가능한 물질로부터 W02019/027058에 이전에 보고된 경로에 따라 또는 그와 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다. 본원에 사용된 Hal은 할로젠 원자이다.

[0698]

아미노 기에 대해 P₁로 나타내어진 보호기의 예는 카르바메이트-유형 보호기, 예컨대 tert-부틸 카르바메이트 등을 포함한다. Y가 산소인 경우의 화합물 (II)는 상업적으로 입수가능할 수 있거나, 또는 상업적으로 입수가능한 물질로부터 알킬화 또는 미츠노부 반응에 의해 제조될 수 있다. B는 보론산 또는 보론산 에스테르 등을 나타낸다.

[0699]

X가 질소인 경우에 P₂로 나타내어진 보호기의 예는 프탈이미드-유형 보호기 등을 포함한다. X가 탄소 또는 산소인 경우에 P₂로 나타내어진 보호기의 예는 카르복실 보호기, 예컨대 메틸, 에틸 에스테르 등을 포함한다.

[0700]

화합물 (III)은 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 팔라듐 매개 교차-커플링 스킴에 적용함으로써 제조될 수 있다. 커플링 반응을 수행할 때, 사용되는 금속 촉매의 예는 팔라듐 화합물, 예컨대 아세트산팔라듐 (II), 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐(0), 디클로로비스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (II), 트리스(디벤질리덴 아세톤)디팔라듐(0), 1,1'-비스 (디페닐포스피노)페로센 팔라듐 (II) 클로라이드, (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 (II) 메탄술포네이트 등을 포함한다. 또한, 염기를 반응 시스템에 첨가할 수 있고, 그의 예는 무기 염기 등을 포함한다.

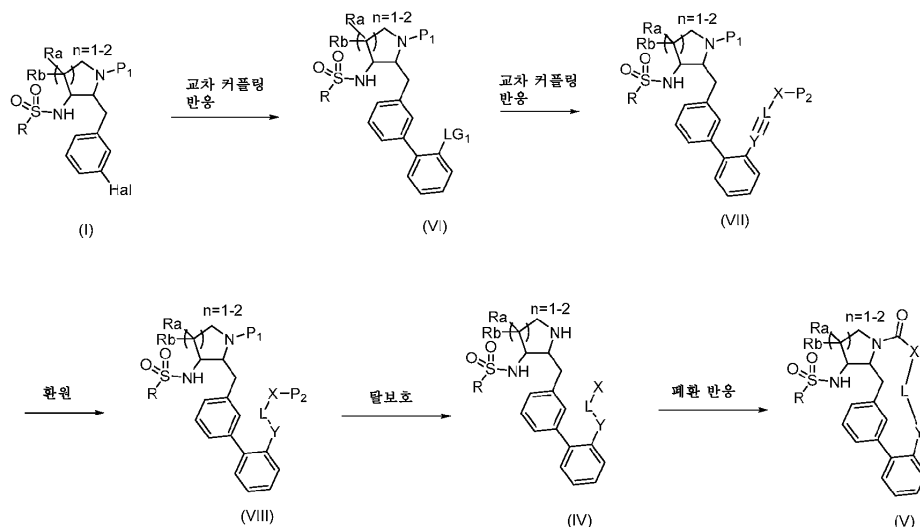
[0701]

화합물 (IV)는 그 자체로 공지된 방법에 따라, 예를 들어 산, 염기, 또는 친핵체, 예컨대 히드라진 등을 사용하는 방법, 환원 방법 등을 사용하여 P₁ 및 P₂로 나타내어진 보호기를 제거함으로써 제조될 수 있다.

[0702]

화합물 (V)는 화합물 (IV)를 폐환 반응시켜 제조될 수 있다. 폐환이 아미드화 반응, 우레아 또는 카르바메이트 형성에 의해 수행되는 경우에, 사용되는 시약의 예는 활성화된 카르복실산, 예컨대 산 무수물, 활성화된 에스테르, 활성화된 카르바메이트 등을 포함한다. 카르복실산의 활성화제의 예는 카르보디이미드 축합제, 예컨대 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDCI) 등; 카르보네이트 축합제, 예컨대 1,1-카르보닐디이미다졸 (CDI), 트리포스겐 등; 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU); 그의 조합 등을 포함한다. 또한, 염기를 반응 시스템에 첨가할 수 있다. 염기의 예는 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다. 카르보디이미드 축합제를 사용하는 경우, 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 등과 같은 첨가제를 반응 시스템에 추가로 첨가할 수 있다.

[0703] 반응식 2



[0704]

[0705] 대안적으로, 화학식 (V)의 화합물은 반응식 2에 나타난 방법에 따라 화학식 (I)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화합물 (VI)은 화합물 (I), 아릴보론산 또는 아릴 보론산 에스테르 등의 조합을 팔라듐 매개 교차-커플링 스즈키 유형 반응에 적용함으로써 제조될 수 있다. 각 단계에서 커플링 반응을 수행하는 경우, 사용되는 금속 촉매의 예는 팔라듐 화합물, 예컨대 아세트산팔라듐 (II), 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐(0), 디클로로비스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (II), 트리스 (디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 1,1'-비스 (디페닐포스피노)페로센 팔라듐 (II) 클로라이드, (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 (II) 메탄술포네이트 등을 포함한다. 또한, 염기를 반응 시스템에 첨가할 수 있고, 그 예는 무기 염기 등을 포함한다. LG₁에 의해 나타내어지는 "이탈기"의 예는 할로젠 원자, 임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬술포닐옥시 기 (예를 들어, 메탄술포닐옥시, 에탄술포닐옥시, 트리플루오로메탄술포닐옥시) 등을 포함한다.

[0706] Y가 탄소인 경우의 화합물 (VII)은 화합물 (VI) 및 상업적으로 또는 공지된 방법에 따라 입수가 가능한 적절한 아세틸렌을 금속 촉매를 사용하여 소노가시라형 교차-커플링 반응에 적용함으로써 제조될 수 있다. 사용되는 금속 촉매의 예는 팔라듐 화합물, 예컨대 아세트산팔라듐 (II), 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐(0), 디클로로비스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (II), 비스 (아세토니트릴)디클로로팔라듐 (II) 등을 포함한다. 포스핀 리간드, 예컨대 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (XPhos), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (SPhos) 등을 또한 반응 시스템에 첨가할 수 있다. 또한, 염기를 반응 시스템에 첨가할 수 있고, 그 예는 무기 염기 등을 포함한다.

[0707] 화합물 (VIII)은 화합물 (VII)의 환원에 의해 제조될 수 있다. 탄소-탄소 이중 결합 또는 삼중 결합이 환원되는 경우, 팔라듐-탄소, 린들라 촉매 등과 같은 촉매를 사용하는 방법이 수소 기체와 함께 사용될 수 있다.

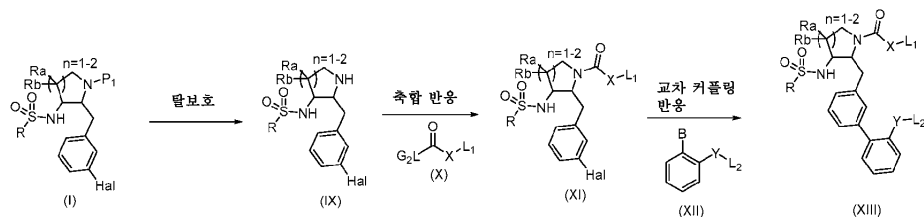
[0708] Y가 산소이고 LG₁이 히드록시를 나타내는 경우의 화합물 (VIII)은 상업적으로 입수가 가능한 물질로부터의 미즈노부 반응에 의해 화합물 (VI)으로부터 직접 제조될 수 있다. 각 단계에서 미즈노부 반응을 수행하는 경우, 아조디카르복실레이트 (예를 들어, 디에틸 아조디카르복실레이트 (DEAD), 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (DIAD) 등) 및 트리페닐포스핀을 시약으로서 사용한다.

[0709] 화합물 (IV)는 그 자체로 공지된 방법에 따라 예를 들어 산, 염기, 히드라진 등을 사용하는 방법, 환원 방법 등을 사용하여 P₁ 및 P₂로 나타내어진 보호기를 제거함으로써 제조될 수 있다.

[0710] 화합물 (V)는 반응식 1에 나타난 폐환 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0711] 화학식 (V)의 화합물은 또한 반응식 3, 4 및 5에 요약된 바와 같은 폐환 복분해 반응 접근법을 통해 제조될 수 있다.

[0712] 반응식 3



[0713]

[0714] 화합물 (IX)는 적절한 공지된 방법에 따라, 예를 들어 산, 염기, 히드라진 등을 사용하거나 환원 방법 등에 의해 화합물 (I)로부터 P₁로 나타내어진 보호기를 제거함으로써 제조될 수 있다.

[0715]

화합물 (XI)은 화합물 (IX) 및 화합물 (X)을 축합 반응시켜 제조될 수 있다. 여기서 LG₂는 적절한 이탈기이다. 축합 반응이 수행될 때, 사용되는 시약의 예는 활성화된 카르복실산, 예컨대 산 무수물, 활성화된 에스테르, 활성화된 카르보네이트, 활성화된 카르바메이트, 이소시아네이트 등을 포함한다. 카르복실산의 활성화제의 예는 카르보디이미드 축합제, 예컨대 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDCI); 카르보네이트 축합제, 예컨대 1,1-카르보닐디이미다졸 (CDI), 트리포스겐 등; 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU); 그의 조합 등을 포함한다. 또한, 염기를 반응 시스템에 첨가할 수 있다. 염기의 예는 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다. 카르보디이미드 축합제를 사용하는 경우, 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 또는 디메틸아미노피리딘 (DMAP)과 같은 첨가제를 반응 시스템에 추가로 첨가할 수 있다. 화합물 (X)은 상업적으로 입수가가능하거나 또는 그 자체로 공지된 방법 또는 그와 유사한 방법에 따라 상업적으로 입수가가능한 물질로부터 제조될 수 있다. L₁은 C₁₋₅ 알킬, 알킬옥시 등을 나타낸다. LG₂에 의해 나타내어지는 이탈기의 예는 할로젠 원자, 임의로 할로젠화된 C₁₋₆ 알킬술포닐옥시 기 (예를 들어, 메탄술포닐옥시, 에탄술포닐옥시, 트리플루오로메탄술포닐옥시), p-니트로페놀 등을 포함한다.

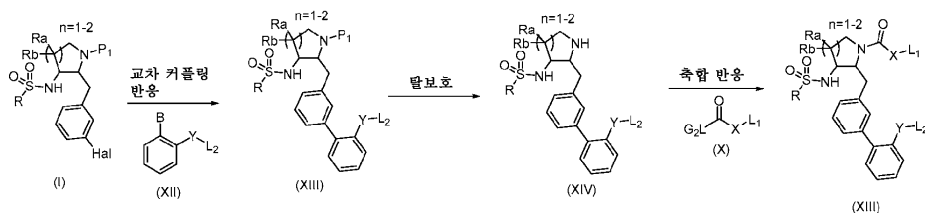
[0716]

화합물 (XII)는 상업적으로 입수가가능하거나 또는 그 자체로 공지된 방법 또는 그와 유사한 방법에 따라 상업적으로 입수가가능한 물질로부터 제조될 수 있다. B는 보론산, 에스테르 등을 나타낸다. L₁은 C₁₋₃ 알킬 등을 나타낸다.

[0717]

화합물 (XIII)은 화합물 (XI) 및 화합물 (XII)의 조합을 반응식 1에 나타낸 바와 같은 상기 언급된 팔라듐 매개 교차-커플링 스킴에 적용함으로써 제조될 수 있다.

[0718] 반응식 4



[0719]

[0720] 화합물 (XIII)은 화합물 (I) 및 화합물 (XII)의 조합을 반응식 1에 나타낸 바와 같은 상기 언급된 팔라듐 매개 교차-커플링 스킴에 적용함으로써 제조될 수 있다.

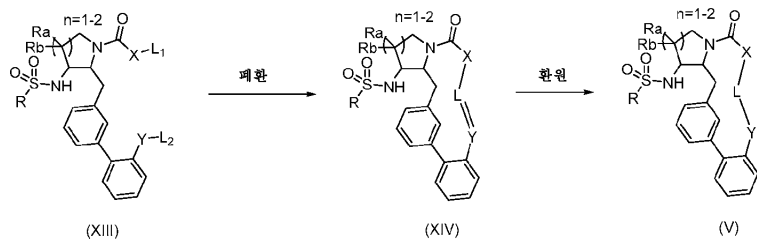
[0721]

화합물 (XIV)은 P₁로 나타내어진 보호기를 공지된 방법에 따라, 예를 들어 산, 염기, 히드라진 등을 사용하거나 환원 방법 등에 의해 제거함으로써 제조될 수 있다.

[0722]

화합물 (XIII)은 반응식 3에 상기 언급된 바와 같이 화합물 (XIV) 및 화합물 (X)을 축합 반응에 적용함으로써 제조될 수 있다.

[0723] 반응식 5

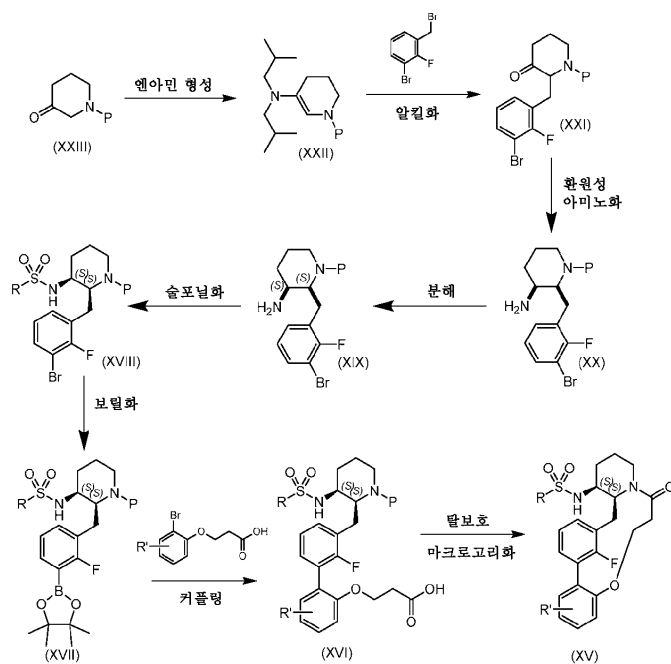


[0724]

[0725] 화합물 (XIV)은 화합물 (XIII)을 폐환 반응시켜 제조될 수 있다. 폐환이 폐환복분해 반응에 의해 수행되는 경우에, 사용되는 촉매의 예는 루테튬 화합물, 예컨대 그룹스 I, 그룹스 II, 호베이다 그룹스 등을 포함한다.

[0726] 화합물 (V)는 화합물 (XIV)의 환원에 의해 제조될 수 있다. 탄소-탄소 이중 결합이 환원되는 경우, 팔라듐-탄소, 린들라 촉매 등과 같은 촉매를 사용하는 방법이 수소 기체와 함께 사용될 수 있다.

[0727] 반응식 6



[0728]

[0729] 화학식 (XV)의 화합물 ($R^a = R^b = H$ 및 $n=2$ 인 화학식 V)은 반응식 6에 따라 제조될 수 있다. 화합물 (XV)는 화합물 (XVI)의 탈보호 및 고리화에 의해 제조될 수 있다. 보호기 P가 tert-부틸옥시 카르바메이트인 경우에, 산을 사용하여 탈보호를 수행할 수 있다. 고리화는 시약 예컨대 이미다졸-1-움 클로라이드 또는 옥시염화인을 사용하여 카복실산을 활성화시킴으로써 달성될 수 있다.

[0730] 화합물 (XVI)은 화합물 (XVII)을 공지된 방법 또는 그와 유사한 방법을 통해 제조할 수 있는 치환된 브로모페닐 화합물과 팔라듐 매개 교차-커플링시켜 제조될 수 있다. 적합한 팔라듐 촉매는 디tert-부틸 (시클로헥틸)포스판; 디클로로팔라듐; 철을 포함한다.

[0731] 유형 (XVII)의 화합물은 시약 예컨대 비스-피나콜레이토디보란 및 촉매 예컨대 팔라듐 트리시클로헥실 포스핀 착물을 사용하여 화합물 (XVIII)의 팔라듐 매개 보틸화에 의해 제조될 수 있다.

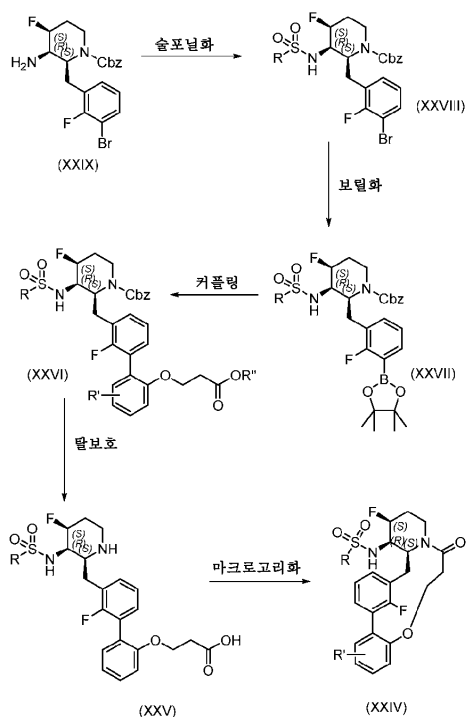
[0732] 화합물 (XVIII)은 화합물 (XIX)의 술폰닐화에 의해 제조한다. 술폰닐화는 적절한 술폰닐 클로라이드를 사용하여 1 단계로, 또는 술폰닐 클로라이드를 사용한 술폰닐화 및 산화제, 예컨대 mCPBA를 사용한 후속 산화 단계에 의해 2 단계로 달성될 수 있다.

[0733] 화합물 (XIX)는 키랄 산, 예를 들어 타르타르산 유도체를 사용한 키랄 염 형성에 의한 화합물 (XX)의 분리에 의해 단일 거울상이성질체로서 제조될 수 있다. 이러한 분리가 수행되지 않는 경우, 화학식 (XV)의 화합물은 여전히 라세미 화합물 (XV)의 키랄 크로마토그래피에 의해 단일 거울상이성질체로서 제조될 수 있다.

[0734] 화합물 (XX)은 암모니아의 공급원 및 적절한 촉매를 사용하여 환원성 아미노화에 의해 화합물 (XXI)로부터 제조될 수 있다. 포름산암모늄이 이러한 암모니아 공급원 중 하나이고, 문헌 [J. Org. Chem. 2019, 84, 10962-10977]에 상술된 것과 같은 촉매가 이러한 변환에 적합하다.

[0735] 화합물 (XXI)은 상업적으로 입수가능한 케톤 (XXIII)의 알킬화에 의해 제조되며, 이는 적절한 벤질계 할라이드, 예컨대 2-플루오로-3-브로모벤질 브로마이드와 반응할 엔아민, 예컨대 화합물 (XXII)의 중개를 통해 달성될 수 있다. 엔아민은 (XXIII)을 적합한 2급 아민 및 루이스 산, 예컨대 티타늄 테트라-이소프로폭시드로 처리하여 제조될 수 있다.

[0736] 반응식 7



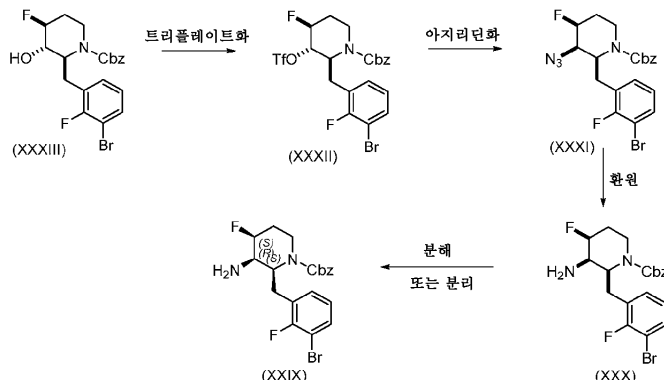
[0737] 화합물 (XXIV) (R^a 또는 R^b 중 하나가 플루오린인 화합물 (V))는 (XXV)의 유사한 매크로고리화를 통해 제조될 수 있다. 화합물 (XXV)는 화합물 (XXVI)의 순차적 탈보호를 통해 제조될 수 있으며, 여기서 N 보호기는 벤질옥시 카르바메이트이고, 이 탈보호는 수소 및 적절한 팔라듐 촉매, 예컨대 탄소 상 팔라듐을 사용하는 가수소분해를 통해 달성될 수 있다. 에스테르 보호기가 tert-부틸에스테르인 경우, 탈보호는 산을 통해 달성될 수 있다.

[0739] 화합물 (XXVI)은 반응식 6에서 수행한 것과 유사한 방식으로 화합물 (XXVII)로부터 제조될 수 있다.

[0740] 화합물 (XXVII)은 반응식 6에서의 것과 유사한 보틸화 반응을 통해 화합물 (XXVIII)로부터 제조될 수 있다.

[0741] 화합물 (XXVIII)은 술폰일 클로라이드를 사용한 술폰일화 또는 술폰일 클로라이드를 사용한 2 단계 순서 및 산 화제, 예컨대 mCPBA를 사용한 후속 산화에 의하여 화합물 (XXIX)로부터 생성될 수 있다.

[0742] 반응식 8



[0743]

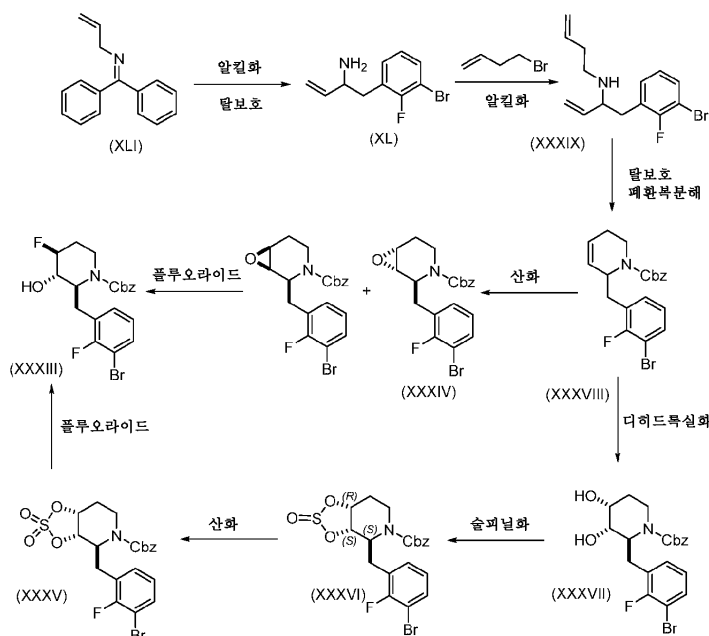
[0744] 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 (XXIX)는 화합물 (XXX)의 키랄 염을 사용하는 키랄 크로마토그래피 또는 분리를 통해 제조될 수 있다. 키랄 염이 사용되는 경우, 키랄 산, 예컨대 타르타르산 유도체가 사용될 수 있다.

[0745] 화합물 (XXX)은 아지드, 예컨대 (XXXI)의 환원을 통해 제조될 수 있다. 환원은 인 기재 환원제, 예컨대 3-[비스 (2-카르복시틸)포스파닐]프로판산 히드록로라이드를 사용하여 달성될 수 있다.

[0746] 화합물 (XXXI)은 술포네이트 에스테르 (XXXII)의 아지드 치환에 의해 제조될 수 있고, 트리플루오로메탄술포네이트가 이 반응에 적합하다. 이를 위해 아지드화나트륨이 적합한 아지드 공급원일 수 있다.

[0747] 술포네이트 에스테르, 예컨대 (XXXII)는 화합물 (XXXIII)을 술포닐화제, 예컨대 트리플루오로메탄술포산 무수물과 반응시켜 제조될 수 있다.

[0748] 반응식 9



[0749]

[0750] 화합물 (XXXIII)은 화학식 (XXXIV)의 에폭시드 화합물 또는 화학식 (XXXV)의 시클릭 술포네이트를 플루오라이드로 처리하여 제조될 수 있다. 에폭시드가 사용되는 경우, 플루오린화수소 염, 예컨대 트리에틸아민.히드록플루오라이드가 적합한 플루오라이드 공급원이다. 시클릭 술포네이트가 사용되는 경우, 테트라-알킬 암모늄 염, 예컨대 테트라에틸암모늄 플루오라이드가 적합하다.

[0751] 시클릭 술포네이트 (XXXV)는 시클릭 술포네이트 (XXXVI)를 산화제, 예컨대 과이오딘산나트륨, 삼염화루테튬으로 산화시켜 제조될 수 있다.

[0752] 화합물 (XXXVI)은 디올 (XXXVII)의 술포화에 의해 제조된다. 술포화는 술포닐 클로라이드를 사용하여 수행될

수 있다.

- [0753] 디올 (XXVII)은 알켄 (XXXVIII)의 디히드록실화 반응에 의해 제조된다. 디히드록실화는 촉매 오스뮴 공급원 및 산화방지제로 이루어진 산화 시스템을 사용하여 달성될 수 있다. 칼륨 오스메이트 및 N-메틸모르폴린 N-옥시드가 하나의 이러한 시스템이다.
- [0754] 에폭시드 (XXXIV)는 알켄 (XXXVIII)로부터 산화 반응에 이은 크로마토그래피 분리를 사용하여 목적하는 상대 입체화학을 단리하여 제조될 수 있다. 적합한 산화제는 옥손 및 트리플루오로메틸-메틸케톤을 포함한다.
- [0755] 알켄 (XXXVIII)은 디엔 예컨대 (XXXIX)의 폐환복분해 반응에 의해 제조될 수 있다. 폐환복분해는 루테늄 촉매를 사용하여 수행될 수 있다. 사용되는 촉매의 예는 그룹 I, 그룹 II, 호베이다 그룹 등을 포함한다.
- [0756] 알켄 (XXXIX)는 화합물 (XL)의 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 알킬화는 환원성 아미노화 또는 염기의 존재 하에 알킬 할라이드로의 처리를 통해 달성될 수 있다.
- [0757] 화합물 (XL)은 화합물 (XLI)의 알킬화 및 탈보호에 의해 제조될 수 있다. 알킬화 반응은 (XLI)을 탈양성자화하기 위해 강염기, 예컨대 알킬리튬의 사용을 필요로 할 수 있다. n-부틸 리튬은 저온에서 사용되는 경우에 적합한 염기일 수 있다. 탈보호는 수성 조건 하에 산을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0758] 생물학적 검정
- [0759] 생산된 후에 상기 기재된 방법에 의해 설계, 선택 및/또는 최적화된 화합물은 화합물이 생물학적 활성을 갖는지 여부를 결정하기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 검정을 사용하여 특징화될 수 있다. 예를 들어, 분자는 분자가 예측된 활성, 결합 활성 및/또는 결합 특이성을 갖는지 결정하기 위해 하기 기재된 검정을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적인 검정에 의해 특징화될 수 있다.
- [0760] 또한, 고처리량 스크리닝이 이러한 검정을 사용하는 분석을 가속화시키는 데 사용될 수 있다. 그 결과, 관련 기술분야에 공지된 기술을 사용하여 본원에 기재된 분자를 활성에 대해 급속 스크리닝하는 것이 가능할 수 있다. 고처리량 스크리닝을 수행하기 위한 일반적 방법론은, 예를 들어 문헌 [Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker]; 및 미국 특허 번호 5,763,263에 기재되어 있다. 고처리량 검정은 하기 기재된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 상이한 검정 기술을 사용할 수 있다.
- [0761] 다양한 시험관내 또는 생체내 생물학적 검정이 본 개시내용의 화합물의 효과를 검출하는 데 적합할 수 있다. 이들 시험관내 또는 생체내 생물학적 검정은 효소적 활성 검정, 전기영동 이동성 변화 검정, 리포터 유전자 검정, 시험관내 세포 생존을 검정 및 본원에 기재된 검정을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.
- [0762] NT1에서 오렉신 세포 손실 및 뇌척수액 중 오렉신 펩티드 감소에도 불구하고, 시냅스후 뉴런 상의 오렉신 수용체는 약물요법제 개입에 적합한 표적으로서 무손상으로 유지된다. 오렉신 펩티드 A 및 B (OXA 및 OXB)는 외측 시상하부에서 독점적으로 생산되는 단일 전구체 분자 (프리프로-오렉신)로부터 절단될 수 있다. 두 오렉신 펩티드는 OX2R에 유사한 높은 친화도로 결합하지만, 오렉신-1 수용체 (OX1R)는 OXA에 의해 우선적으로 결합될 수 있다. 이들 G-단백질 커플링된 오렉신 수용체의 시냅스후 흥분은 각성을 촉진하는 모노아민성 및 콜린성 신경 전달물질 및 REM 수면 무긴장증을 억제하는 억제성 신경전달물질의 방출을 자극할 수 있다.
- [0763] 일부 실시양태에서, 생물학적 검정은 본원의 실시예에 기재되어 있다.
- [0764] 일부 실시양태에서, 생물학적 검정은 인간 오렉신 제2형 또는 인간 오렉신 제1형 수용체를 발현하는 세포에 대한 화합물의 효능제 활성을 측정하는 검정이다.
- [0765] 일부 실시양태에서, 검정은 인간 오렉신 제2형 수용체 (hOX2R) 또는 인간 오렉신 제1형 수용체 (hOX1R)를 발현하는 차이니스 햄스터 난소 (CHO) 세포를 제조하는 것을 포함한다.
- [0766] 제약 조성물
- [0767] 일부 측면에서, 본 개시내용은 활성 성분으로서 본 개시내용의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 각각의 화학식의 적어도 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 표 A1, A2, B1 및 B2로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0768] 본원에 사용된 용어 "조성물"은 명시된 양의 명시된 성분을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 명시된 양의 명시된

성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다.

- [0769] 본 개시내용의 화합물은 경구 투여를 위해 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 시한성 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀전과 같은 형태로 제제화될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 정맥내 (볼루스 또는 인-퓨전), 복강내, 국소, 피하, 근육내 또는 경피 (예를 들어, 패치) 투여를 위해 제제화될 수 있으며, 이들 모두는 제약 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 형태를 사용한다.
- [0770] 본 개시내용의 제제는 수성 비히클을 포함하는 수용액의 형태일 수 있다. 수성 비히클 성분은 물 및 적어도 1 종의 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 적합한 허용되는 부형제는 용해도 증진제, 킬레이트화제, 보존제, 등장화제, 점도/현탁화 작용제, 완충제 및 pH 조절제, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다.
- [0771] 임의의 적합한 용해도 증진제가 사용될 수 있다. 용해도 증진제의 예는 시클로텍스트린, 예컨대 히드록시프로필-β-시클로텍스트린, 메틸-β-시클로텍스트린, 랜덤 메틸화-β-시클로텍스트린, 에틸화-β-시클로텍스트린, 트리아세틸-β-시클로텍스트린, 피아세틸화-β-시클로텍스트린, 카르복시메틸-β-시클로텍스트린, 히드록시에틸-β-시클로텍스트린, 2-히드록시-3-(트리메틸암모니오)프로필-β-시클로텍스트린, 글루코실-β-시클로텍스트린, 황산화 β-시클로텍스트린 (S-β-CD), 말토실-β-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린 술포부틸 에테르, 분지형-β-시클로텍스트린, 히드록시프로필-γ-시클로텍스트린, 랜덤 메틸화-γ-시클로텍스트린, 및 트리메틸-γ-시클로텍스트린, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.
- [0772] 임의의 적합한 킬레이트화제가 사용될 수 있다. 적합한 킬레이트화제의 예는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 그의 금속 염, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨 및 에데트산사나트륨, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.
- [0773] 임의의 적합한 보존제가 사용될 수 있다. 보존제의 예는 4급 암모늄 염, 예컨대 벤즈알코늄 할라이드 (바람직하게는 벤즈알코늄 클로라이드), 클로르헥시딘 글루코네이트, 벤제토늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질 브로마이드, 페닐수은 니트레이트, 페닐수은 아세테이트, 페닐수은 네오데카노에이트, 메르티올레이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소르브산, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 에틸 p-히드록시벤조에이트, 프로필아미노프로필 비구아니드 및 부틸-p-히드록시벤조에이트, 및 소르브산, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.
- [0774] 수성 비히클은 또한 장성 (삼투압)을 조정하기 위해 등장화제를 포함할 수 있다. 등장화제는 글리콜 (예컨대 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜), 글리세롤, 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 염화칼륨 및 염화나트륨, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0775] 수성 비히클은 또한 점도/현탁화 작용제를 함유할 수 있다. 적합한 점도/현탁화 작용제는 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 (예컨대 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400), 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 및 가교된 아크릴산 중합체 (카르보머), 예컨대 폴리알케닐 에테르 또는 디비닐 글리콜과 가교된 아크릴산의 중합체 (카르보폴 - 예컨대 카르보폴 934, 카르보폴 934P, 카르보폴 971, 카르보폴 974 및 카르보폴 974P), 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.
- [0776] 제제를 허용되는 pH (전형적으로 약 5.0 내지 약 9.0, 보다 바람직하게는 약 5.5 내지 약 8.5, 특히 약 6.0 내지 약 8.5, 약 7.0 내지 약 8.5, 약 7.2 내지 약 7.7, 약 7.1 내지 약 7.9, 또는 약 7.5 내지 약 8.0의 pH 범위)로 조정하기 위해, 제제는 pH 조절제를 함유할 수 있다. pH 조절제는 전형적으로 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 염산, 및 그의 혼합물, 바람직하게는 수산화나트륨 및/또는 염산의 군으로부터 선택된 무기 산 또는 금속 수산화물 염기이다. 이들 산성 및/또는 염기성 pH 조절제를 첨가하여 제제를 표적의 허용되는 pH 범위로 조정한다. 따라서, 산 및 염기 둘 다를 사용하는 것이 필요하지 않을 수 있다 - 제제에 따라, 산 또는 염기 중 하나의 첨가는 혼합물을 목적하는 pH 범위로 만들기에 충분할 수 있다.
- [0777] 수성 비히클은 또한 pH를 안정화시키기 위해 완충제를 함유할 수 있다. 사용되는 경우에, 완충제는 포스페이트 완충제 (예컨대 인산이수소나트륨 및 인산수소이나트륨), 보레이트 완충제 (예컨대 붕산, 또는 사붕산나트륨을 포함한 그의 염), 시트레이트 완충제 (예컨대 시트르산, 또는 시트르산나트륨을 포함한 그의 염), 및 ε-아미노 카프로산, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0778] 제제는 습윤제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 부류의 습윤제는 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중

합체 (폴록사머), 피마자유의 폴리옥시알킬화 에테르, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 에스테르 (폴리소르베이트), 옥시에틸화 옥틸 페놀의 중합체 (틸록사폴), 폴리옥실 40 스테아레이트, 지방산 글리콜 에스테르, 지방산 글리세릴 에스테르, 수크로스 지방 에스테르, 및 폴리옥시에틸렌 지방 에스테르, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다.

- [0779] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 봉입되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입되고, 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강세정제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 중의 화합물은 경구로 적용되고, 닦아내어지고, 빨아지거나 삼켜진다. 제약상 상용성인 결합제 및/또는 아주반트 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 임의의 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라카란트 겔 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스; 활택제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 오렌지 향미제.
- [0780] 본 개시내용의 추가 측면에 따르면 상기 정의된 바와 같은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0781] 본 개시내용의 조성물은 경구 사용 (예를 들어 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르로서), 국소 사용에 적합한 형태 (예를 들어 크림, 연고, 겔, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입에 의한 투여 (예를 들어 미분된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 취입에 의한 투여 (예를 들어 미분된 분말로서) 또는 비경구 투여 (예를 들어 정맥내, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투여를 위한 멸균 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 투여를 위한 좌제로서)에 적합한 형태일 수 있다.
- [0782] 본 개시내용의 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지된 통상적인 제약 부형제를 사용하여 통상적인 절차에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구 사용을 위한 조성물은, 예를 들어 하나 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0783] 요법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물의 유효량은 본원에 언급된 인플라마솜 관련 상태를 치료 또는 예방하고/거나, 그의 진행을 늦추고/거나, 상태와 연관된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.
- [0784] 요법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물의 유효량은 본원에 언급된 인플라마솜 관련 상태를 치료하고/거나, 그의 진행을 늦추고/거나, 상태와 연관된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.
- [0785] 화학식 (I)의 화합물의 치료 또는 예방 목적을 위한 용량의 크기는 상태의 특성 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 널리 공지된 의약 원리에 따라 당연히 달라질 것이다.
- [0786] 사용 방법
- [0787] 일부 측면에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 오렉신 수용체 활성화 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 조정하는 방법을 제공한다.
- [0788] 일부 측면에서, 본 개시내용은 세포를 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 오렉신 수용체 활성화 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 조정하는 방법을 제공한다.
- [0789] 일부 측면에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 오렉신-2 수용체 활성화 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 조정하는 방법을 제공한다.
- [0790] 일부 측면에서, 본 개시내용은 세포를 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 오렉신-2 수용체 활성화 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 조정하는 방법을 제공한다.
- [0791] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0792] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

- [0793] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0794] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0795] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 연루된 오렉신 수용체 활성화와 연관된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 오렉신 수용체 활성화가 연루된 질환 또는 장애이다.
- [0796] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 연루된 오렉신-2 수용체 활성화와 연관된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 오렉신-2 수용체 활성화가 연루된 질환 또는 장애이다.
- [0797] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증이다.
- [0798] 일부 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0799] 일부 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0800] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0801] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 그의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0802] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 기면증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0803] 일부 측면에서, 본 개시내용은 과다수면 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 과다수면 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0804] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경변성 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0805] 일부 측면에서, 본 개시내용은 희귀 유전 장애의 증상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 희귀 유전 장애의 증상을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0806] 일부 측면에서, 본 개시내용은 정신 건강 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 정신 건강 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0807] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대사 증후군의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기

대상체에서 대사 증후군을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

- [0808] 일부 측면에서, 본 개시내용은 골다공증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 골다공증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0809] 일부 측면에서, 본 개시내용은 심부전의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 심부전을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0810] 일부 측면에서, 본 개시내용은 혼수의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 혼수를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0811] 일부 측면에서, 본 개시내용은 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0812] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 기면증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0813] 일부 측면에서, 본 개시내용은 과다수면 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 과다수면 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0814] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경변성 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0815] 일부 측면에서, 본 개시내용은 희귀 유전 장애의 증상의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 희귀 유전 장애의 증상을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0816] 일부 측면에서, 본 개시내용은 정신 건강 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 정신 건강 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0817] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대사 증후군의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 대사 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0818] 일부 측면에서, 본 개시내용은 골다공증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 골다공증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0819] 일부 측면에서, 본 개시내용은 심부전의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 심부전을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0820] 일부 측면에서, 본 개시내용은 혼수의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 혼수를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0821] 일부 측면에서, 본 개시내용은 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0822] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는

그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 기면증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0823] 일부 측면에서, 본 개시내용은 과다수면 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 과다수면 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0824] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경변성 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0825] 일부 측면에서, 본 개시내용은 희귀 유전 장애의 증상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 희귀 유전 장애의 증상을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0826] 일부 측면에서, 본 개시내용은 정신 건강 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 정신 건강 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0827] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대사 증후군의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 대사 증후군을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0828] 일부 측면에서, 본 개시내용은 골다공증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 골다공증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0829] 일부 측면에서, 본 개시내용은 심부전의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 심부전을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0830] 일부 측면에서, 본 개시내용은 혼수의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 혼수를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0831] 일부 측면에서, 본 개시내용은 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0832] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 기면증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0833] 일부 측면에서, 본 개시내용은 과다수면 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 과다수면 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0834] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경변성 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0835] 일부 측면에서, 본 개시내용은 희귀 유전 장애의 증상의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 희귀 유전 장애의 증상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0836] 일부 측면에서, 본 개시내용은 정신 건강 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 정신 건강 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

- [0837] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대사 증후군의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 대사 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0838] 일부 측면에서, 본 개시내용은 골다공증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 골다공증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0839] 일부 측면에서, 본 개시내용은 심부전의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 심부전을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0840] 일부 측면에서, 본 개시내용은 혼수의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 혼수를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0841] 일부 측면에서, 본 개시내용은 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0842] 일부 측면에서, 본 개시내용은 오렉신 수용체 활성화 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 조정하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0843] 일부 측면에서, 본 개시내용은 오렉신-2 수용체 활성화 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 조정하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0844] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0845] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0846] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0847] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 기면증을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0848] 일부 측면에서, 본 개시내용은 과다수면 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 과다수면 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0849] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 신경변성 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0850] 일부 측면에서, 본 개시내용은 희귀 유전 장애의 증상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 희귀 유전 장애의 증상을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0851] 일부 측면에서, 본 개시내용은 정신 건강 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 정신 건강 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0852] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대사 증후군의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 대사 증후군을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0853] 일부 측면에서, 본 개시내용은 골다공증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 골다공증을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

- [0854] 일부 측면에서, 본 개시내용은 심부전의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 심부전을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0855] 일부 측면에서, 본 개시내용은 혼수의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 혼수를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0856] 일부 측면에서, 본 개시내용은 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0857] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0858] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 기면증을 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0859] 일부 측면에서, 본 개시내용은 과다수면 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 과다수면 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0860] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경변성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0861] 일부 측면에서, 본 개시내용은 희귀 유전 장애의 증상의 치료를 필요로 하는 대상체에서 희귀 유전 장애의 증상을 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0862] 일부 측면에서, 본 개시내용은 정신 건강 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신 건강 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0863] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대사 증후군의 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 증후군을 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0864] 일부 측면에서, 본 개시내용은 골다공증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 골다공증을 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0865] 일부 측면에서, 본 개시내용은 심부전의 치료를 필요로 하는 대상체에서 심부전을 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0866] 일부 측면에서, 본 개시내용은 혼수상태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 혼수상태를 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0867] 일부 측면에서, 본 개시내용은 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0868] 일부 측면에서, 본 개시내용은 오렉신 활성 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 조정하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0869] 일부 측면에서, 본 개시내용은 오렉신-2 활성 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 조정하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0870] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0871] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0872] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료 또는 예방을 필요

로 하는 대상체에서 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

- [0873] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 기면증을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0874] 일부 측면에서, 본 개시내용은 과다수면 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 과다수면 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0875] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 신경변성 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0876] 일부 측면에서, 본 개시내용은 희귀 유전 장애의 증상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 희귀 유전 장애의 증상을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0877] 일부 측면에서, 본 개시내용은 정신 건강 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 정신 건강 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0878] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대사 증후군의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 대사 증후군을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0879] 일부 측면에서, 본 개시내용은 골다공증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 골다공증을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0880] 일부 측면에서, 본 개시내용은 심부전의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 심부전을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0881] 일부 측면에서, 본 개시내용은 혼수의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 혼수를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0882] 일부 측면에서, 본 개시내용은 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0883] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0884] 일부 측면에서, 본 개시내용은 기면증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 기면증을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0885] 일부 측면에서, 본 개시내용은 과다수면 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 과다수면 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0886] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경변성 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0887] 일부 측면에서, 본 개시내용은 희귀 유전 장애의 증상의 치료를 필요로 하는 대상체에서 희귀 유전 장애의 증상을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0888] 일부 측면에서, 본 개시내용은 정신 건강 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신 건강 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0889] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대사 증후군의 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 증후군을 치료하기 위한 의

약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

- [0890] 일부 측면에서, 본 개시내용은 골다공증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 골다공증을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0891] 일부 측면에서, 본 개시내용은 심부전의 치료를 필요로 하는 대상체에서 심부전을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0892] 일부 측면에서, 본 개시내용은 혼수상태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 혼수상태를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0893] 일부 측면에서, 본 개시내용은 마취로부터의 깨어남에서의 합병증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 마취로부터의 깨어남에서의 합병증을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0894] 본 개시내용은 오렉신 수용체 활성의 조정제로서 기능하는 화합물을 제공한다.
- [0895] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 오렉신 수용체의 효능제이다.
- [0896] 본 개시내용은 오렉신-2 수용체 활성의 조정제로서 기능하는 화합물을 제공한다.
- [0897] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 오렉신-2 수용체의 효능제이다.
- [0898] 일부 실시양태에서, 오렉신 수용체의 조정은 오렉신 수용체의 활성화이다.
- [0899] 본 개시내용의 화합물의 유효성은 관련 기술분야에 기재된 바와 같이 산업-허용 검정/질환 모델에 의해 그를 규명하는 표준 관행에 따라 결정될 수 있고, 현행 일반 지식에서 발견된다.
- [0900] 본 개시내용은 또한 오렉신 수용체 활성이 연루된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 오렉신 수용체 활성이 연루된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0901] 본 개시내용은 또한 오렉신-2 수용체 활성이 연루된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 오렉신-2 수용체 활성이 연루된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0902] 본 개시내용은 또한 오렉신 수용체 활성이 연루된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 오렉신 수용체 활성이 연루된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0903] 본 개시내용은 또한 오렉신-2 수용체 활성이 연루된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 오렉신-2 수용체 활성이 연루된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0904] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 과다 졸림증 및/또는 과다 주간 졸림증을 감소시킴으로써 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0905] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 과다 졸림증을 감소시킴으로써 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0906] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 과다 주간 졸림증을 감소시킴으로써 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0907] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 과다 졸림증 및/또는 과다 주간 졸림증과 연관된다.
- [0908] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 원발성 과다수면 장애, 신경변성 장애, 과다수면/신경변성 장애의 증상, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남이다.
- [0909] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 원발성 과다수면 장애, 신경변성 장애, 과다수면/신경변성 장애의 증상, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 건강 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증이다.

- [0910] 일부 실시양태에서, 과다 주간 졸림증은 신경변성 장애와 연관된다.
- [0911] 일부 실시양태에서, 과다 주간 졸림증과 연관된 신경변성 장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병 또는 다발성 경화증이다.
- [0912] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 과다수면의 재발이다.
- [0913] 일부 실시양태에서, 과다수면의 재발은 제1형 기면증, 제2형 기면증, 또는 특발성 과다수면이다.
- [0914] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 수면 무호흡, 외상성 뇌 손상, 연령-관련 인지 기능장애 또는 과다 주간 졸림증이다.
- [0915] 일부 실시양태에서, 과다 주간 졸림증은 수면 무호흡, 외상성 뇌 손상 또는 연령-관련 인지 기능장애와 연관된다.
- [0916] 일부 실시양태에서, 장애는 기면증이다. 일부 실시양태에서, 기면증은 제1형 기면증이다. 일부 실시양태에서, 기면증은 제2형 기면증이다.
- [0917] 일부 실시양태에서, 과다수면은 기면증의 증상이다.
- [0918] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 기면증의 증상이다.
- [0919] 일부 실시양태에서, 기면증의 증상은 과다 주간 졸림증, 탈력발작, 수면 마비, 출면 및 입면 환각, 야간 수면 장애, 또는 부적절한 주기의 급속 안구 운동 (REM) 수면이다.
- [0920] 일부 실시양태에서, 기면증의 증상은 과다 주간 졸림증이다.
- [0921] 일부 실시양태에서, 기면증의 증상은 탈력발작이다. 일부 실시양태에서, 탈력발작은 기면증 (예를 들어, 제1형 기면증)의 병리현상이다.
- [0922] 일부 실시양태에서, 기면증의 증상은 수면 마비이다.
- [0923] 일부 실시양태에서, 기면증의 증상은 출면 및 입면 환각이다.
- [0924] 일부 실시양태에서, 기면증의 증상은 야간 수면 장애이다.
- [0925] 일부 실시양태에서, 기면증의 증상은 부적절한 주기의 급속 안구 운동 (REM) 수면이다.
- [0926] 일부 실시양태에서, 신경변성 장애는 탈력발작을 특징으로 한다.
- [0927] 일부 실시양태에서, 신경변성 장애는 과다 주간 졸림증을 특징으로 한다.
- [0928] 일부 실시양태에서, 신경변성 장애는 파킨슨병이다.
- [0929] 일부 실시양태에서, 신경변성 장애는 알츠하이머병이다.
- [0930] 일부 실시양태에서, 신경변성 장애는 헌팅톤병이다.
- [0931] 일부 실시양태에서, 신경변성 장애는 다발성 경화증이다.
- [0932] 일부 실시양태에서, 신경변성 장애는 외상성 뇌 손상이다.
- [0933] 일부 실시양태에서, 신경변성 장애는 수면 무호흡이다.
- [0934] 일부 실시양태에서, 신경변성 장애는 연령-관련 인지 기능장애이다.
- [0935] 일부 실시양태에서, 신경변성 장애는 재발성 과다수면 장애이다.
- [0936] 일부 실시양태에서, 재발성 과다수면 장애는 클라인-레빈 증후군, 부적절한 주기의 수면 (예를 들어, 지연성-또는 진행성-수면기 장애), 교대 근무 장애 또는 시차 장애이다.
- [0937] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 희귀 유전 장애의 증상이다.
- [0938] 일부 실시양태에서, 희귀 유전 장애의 증상은 비정상적 주간 졸림증이다.
- [0939] 일부 실시양태에서, 희귀 유전 장애의 증상은 과다 주간 졸림증이다.
- [0940] 일부 실시양태에서, 희귀 유전 장애의 증상은 수면 개시 REM 기간이다.

- [0941] 일부 실시양태에서, 희귀 유전 장애의 증상은 탈력발작-유사 증상을 특징으로 한다.
- [0942] 일부 실시양태에서, 희귀 유전 장애는 ADCA-DN, 코핀-로우리 증후군, 피비우스 증후군, 노리병, C형 니만-픽병 또는 프라더-윌리 증후군이다.
- [0943] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 정신 건강 장애이다.
- [0944] 일부 실시양태에서, 정신 건강 장애는 주의력 결핍 과잉행동 장애이다.
- [0945] 일부 실시양태에서, 정신 건강 장애는 주의력 결핍 장애이다.
- [0946] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 대사 증후군이다.
- [0947] 일부 실시양태에서, 대사 증후군은 비만이다.
- [0948] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 골다공증이다.
- [0949] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 심부전이다.
- [0950] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 혼수이다.
- [0951] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 마취로부터의 깨어남이다.
- [0952] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증이다.
- [0953] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 신경계 장애, 희귀 유전 장애의 증상, 정신 장애, 정신 건강 장애, 일주기 리듬 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남에서의 합병증이다.
- [0954] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 기면증, 특발성 과다수면 또는 수면 무호흡이다.
- [0955] 투여 경로
- [0956] 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 단독 요법으로서 단독으로 투여될 수 있거나, 또는 하나 이상의 다른 물질 및/또는 치료와 함께 투여될 수 있다. 이러한 합동 치료는 개별 치료 성분의 동시, 순차적 또는 개별 투여에 의해 달성될 수 있다.
- [0957] 예를 들어, 치료 유효성은 아주반트의 투여에 의해 증진될 수 있다 (즉, 아주반트는 그 자체로 단지 최소의 치료 이익을 가질 수 있지만, 또 다른 치료제와 조합되어 개체에 대한 전체 치료 이익이 증진됨). 대안적으로, 단지 예로서, 개체가 경험하는 이익은 화학식 (I), 화학식 (I'), 화학식 (I''), 화학식 (I'''), 화학식 (II), 화학식 (II'), 화학식 (III) 또는 화학식 (III')의 화합물을 또한 치료 이익을 갖는 또 다른 치료제 (이는 또한 치료 요법을 포함함)와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다.
- [0958] 본 개시내용의 화합물이 다른 치료제와 조합되어 투여되는 경우에, 본 개시내용의 화합물은 다른 치료제와 동일한 경로를 통해 투여될 필요는 없고, 상이한 물리적 및 화학적 특징 때문에 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 경구로 투여되어 그의 우수한 혈액 수준을 생성하고 유지할 수 있는 한편, 다른 치료제는 정맥내로 투여될 수 있다. 초기 투여는 관련 기술분야에 공지된 확립된 프로토콜에 따라 이루어질 수 있고, 이어서 관찰된 효과에 기초하여 투여량, 투여 방식 및 투여 시간은 숙련된 임상의학에 의해 변형될 수 있다.
- [0959] 다른 치료제의 특정한 선택은 담당 의사의 진단 및 개체의 상태의 그의 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 따라 달라질 것이다. 본 개시내용의 이러한 측면에 따르면, 상기 정의된 바와 같은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 또 다른 적합한 작용제를 포함하는, 오렉신 활성이 연루된 질환의 치료에 사용하기 위한 조합물이 제공된다.
- [0960] 본 개시내용의 추가 측면에 따르면, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 적합한 것과 조합하여 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0961] 화학식 (I), 화학식 (I'), 화학식 (I''), 화학식 (I'''), 화학식 (II), 화학식 (II'), 화학식 (III) 또는 화학식 (III')의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 치료 의약품에서의 그의 용도에 더하여, 또한 신규 치료제에 대한 조사의 일부로서, 실험 동물, 예컨대 개, 토끼, 원숭이, 미니-피그, 래트 및 마우스에서 오렉신-2 수용체 활성의 조정제의 효과를 평가하기 위한 시험관내 및 생체내 시험 시스템의 개발 및 표준화에서 약리학적 도구로서

유용하다.

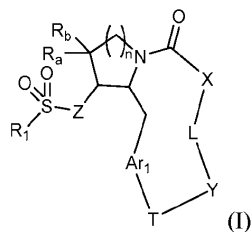
[0962] 본 개시내용의 임의의 상기 언급된 제약 조성물, 공정, 방법, 용도, 의약 및 제조 특징에서, 본원에 기재된 본 개시내용의 거대분자의 임의의 대안적 실시양태가 또한 적용된다.

[0963] 본 개시내용의 화합물 또는 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물은 전신으로/말초로 또는 국소로 (즉, 목적하는 작용 부위에서) 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0964] 투여 경로는 경구 (예를 들어, 섭취에 의함); 흡착; 설하; 경피 (예를 들어, 패치, 플라스터 등에 의함 포함); 경점막 (예를 들어, 패치, 플라스터 등에 의함); 비강내 (예를 들어, 비강 스프레이 또는 분말에 의함); 안구 (예를 들어, 점안제에 의함); 폐 (예를 들어, 에어로졸을 통한, 예를 들어 입 또는 코를 통한 흡입 또는 취입 요법에 의함); 직장 (예를 들어, 좌제 또는 관장제에 의함); 질 (예를 들어, 폐사리에 의함); 비경구, 예를 들어, 주사에 의해, 예컨대 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수강내, 척수내, 피막내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 각피하, 관절내, 지주막하 및 흉골내; 데포 또는 저장소의 이식, 예를 들어 피하 또는 근육내를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0965] 예시적 실시양태

[0966] 예시적 실시양태 번호 1. 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0967]

[0968] 여기서

[0969] X는 -N(CH₃)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0970] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0971] Y는 -O-이고;

[0972] n은 1 또는 2이고;

[0973] R_a는 H 또는 할로겐이고;

[0974] R_b는 H, 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[0975] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

[0976] Z는 -NH-이고;

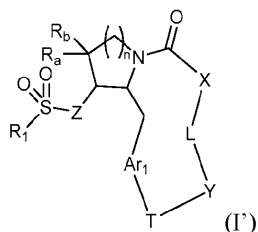
[0977] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₂-C₆ 알킬이고;

[0978] Ar₁은 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;

[0979] T는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,

[0980] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0981] 예시적 실시양태 번호 2. 하기 화학식 (I')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0983] 여기서

[0984] X는 $-N(CH_3)-$ 또는 C_2-C_6 알킬이고;

[0985] L은 부재하거나 또는 C₂-C₆ 알킬이고;

[0986] Y는 -0-이 고;

[0987] n 은 1 또는 2이고;

[0988] R_a 는 H 또는 할로젠이고;

[0989] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[0990] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

[0991] Z는 -NH-이 고;

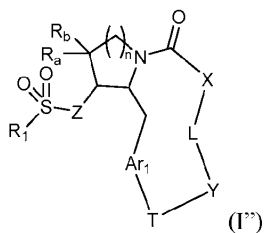
[0992] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₂-C₆ 알킬이고;

[0993] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;

[0994] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,

[0995] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[0996] 예시적 실시양태 번호 3. 하기 화학식 (I")의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0998] 여기서

[0999] X는 -N(CH₃)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[1000] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[1001] Y는 -0-이 고;

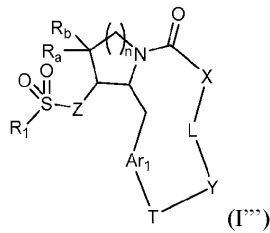
[1002] n 은 1 또는 2이고;

[1003] R_a 는 H 또는 할로젠이고;

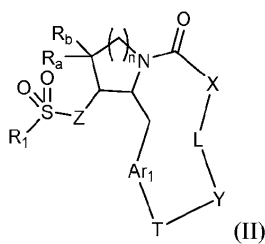
[1004] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[1005] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

- [1006] Z는 -NH-이고;
- [1007] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [1008] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [1009] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [1010] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [1011] 예시적 실시양태 번호 4. 하기 화학식 (I''')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

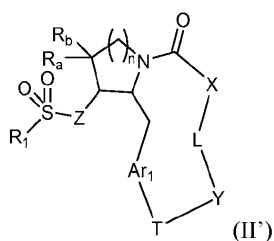


- [1012] 여기서
- [1013] X는 -N(CH₃)- 또는 C₂-C₆ 알킬이고;
- [1014] L은 부재하거나 또는 C₂-C₆ 알킬이고;
- [1015] Y는 -O-이고;
- [1016] n은 1 또는 2이고;
- [1017] R_a는 H 또는 할로젠이고;
- [1018] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [1019] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;
- [1020] Z는 -NH-이고;
- [1021] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [1022] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [1023] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [1024] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [1025] 예시적 실시양태 번호 5. 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



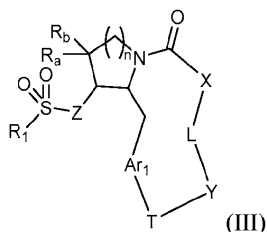
- [1027] 여기서
- [1028] X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [1029] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

- [1031] Y는 -O-이고;
- [1032] n은 1 또는 2이고;
- [1033] R_a는 H 또는 할로젠이고;
- [1034] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [1035] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;
- [1036] Z는 -NH-이고;
- [1037] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [1038] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [1039] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [1040] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.
- [1041] 예시적 실시양태 번호 6. 하기 화학식 (II')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



- [1042]
- [1043] 여기서
- [1044] X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [1045] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [1046] Y는 -O-이고;
- [1047] n은 1 또는 2이고;
- [1048] R_a는 H 또는 할로젠이고;
- [1049] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [1050] 또는 R_a 및 R_b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고;
- [1051] Z는 -NH-이고;
- [1052] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₂-C₆ 알킬이고;
- [1053] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;
- [1054] T는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [1055] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[1056] 예시적 실시양태 번호 7. 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[1058] 여기서

[1059] X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[1060] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[1061] Y는 -0-이 고;

[1062] n 은 1 또는 2이고;

[1063] R_a 는 H 또는 할로젠이고;

[1064] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[1065] 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;

[1066] Z는 -NH-이 고;

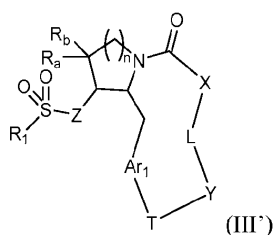
[1067] R₁은 C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C₃ 시클로알킬이고;

[1068] Ar₁은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고;

[1069] T는 1개 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,

[1070] 단 X가 알킬인 경우에, L은 부재하다.

[1071] 예시적 실시양태 번호 8. 하기 화학식 (III')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[1072]

[1073] 여기서

[1074] X는 -N(C₁-C₆ 알킬)-, -N(C₁-C₆ 할로알킬)- 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[1075] L은 부재하거나 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

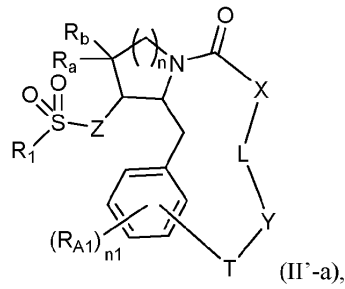
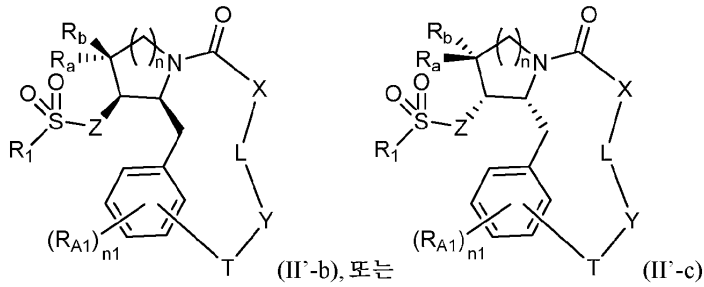
[1076] Y는 -0-이 고;

[1077] n 은 1 또는 2이고;

[1078] R_a 는 H 또는 할로젠이고;

[1079] R_b는 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이거나;

[1080] 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3 시클로알킬을 형성하고;



[1104]

[1105]

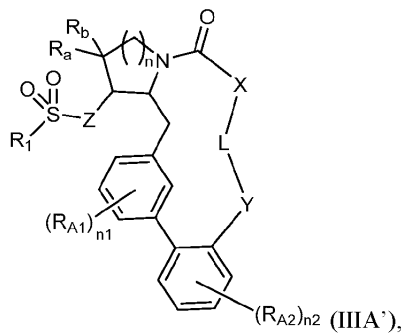
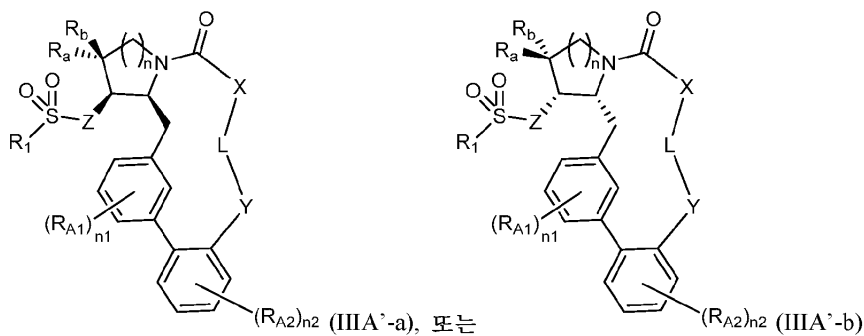
[1106]

[1107]

여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이다.

예시적 실시양태 번호 26. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (IIIA'), (IIIA'-a) 또는 (IIIA'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[1108]

[1109]

[1110]

[1111]

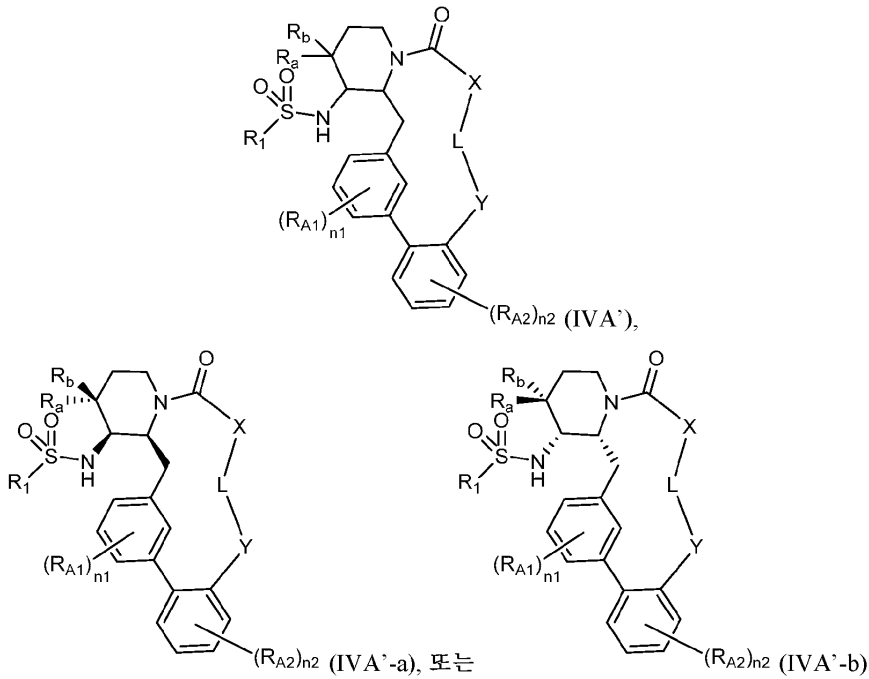
[1112]

여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n_2 는 0 내지 4 범위의 정수이다.

예시적 실시양태 번호 27. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (IVA'), (IVA'-a) 또는 (IVA'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[1113]

[1114]

[1115]

[1116]

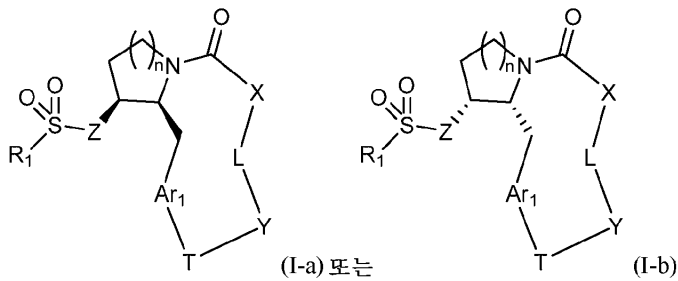
[1117]

여기서

n1은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n2는 0 내지 4 범위의 정수이다.

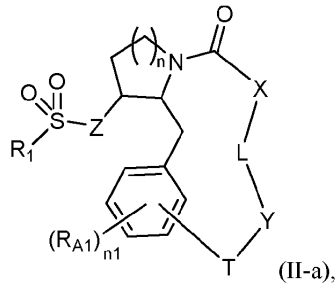
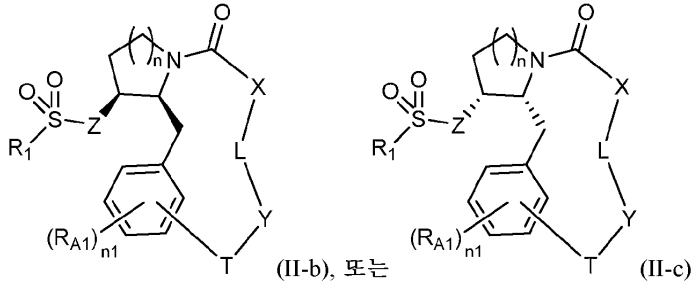
예시적 실시양태 번호 28. 예시적 실시양태 1-24 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[1118]

[1119]

예시적 실시양태 번호 29. 예시적 실시양태 1-24 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (II-a), (II-b) 또는 (II-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[1120]

[1121]

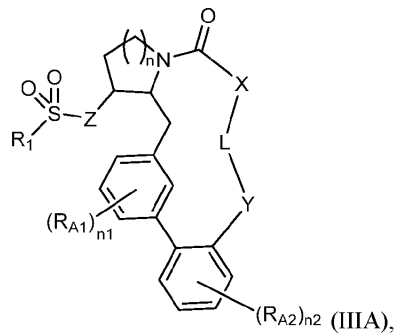
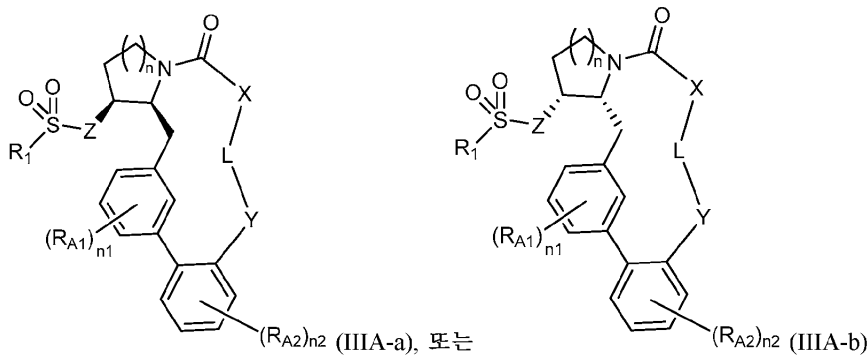
[1122]

[1123]

여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이다.

예시적 실시양태 번호 30. 예시적 실시양태 1-24 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (IIIA), (IIIA-a) 또는 (IIIA-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[1124]

[1125]

[1126]

[1127]

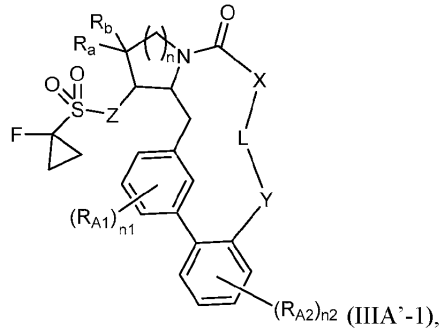
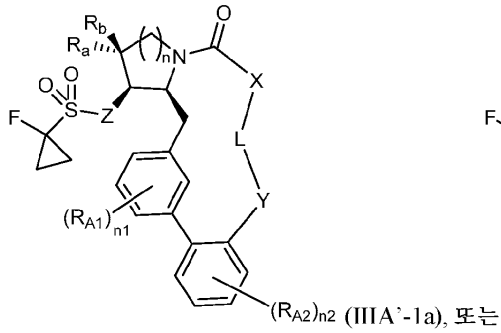
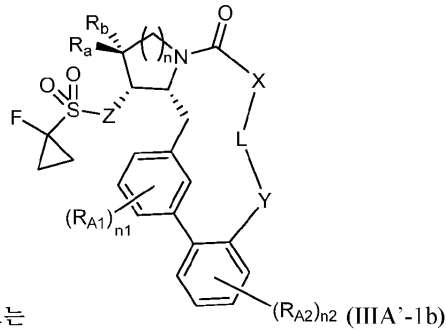
[1128]

여기서

n_1 은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n_2 는 0 내지 4 범위의 정수이다.

예시적 실시양태 번호 31. 예시적 실시양태 1-24 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (IIIA'-1), (IIIA'-1a) 또는 (IIIA'-1b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[1129]

[1130]

[1131]

[1132]

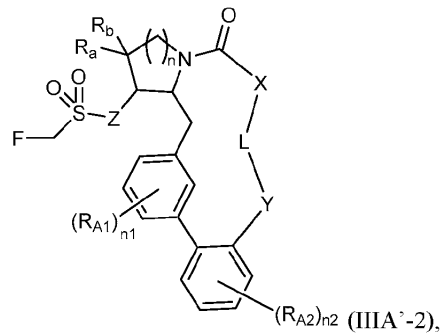
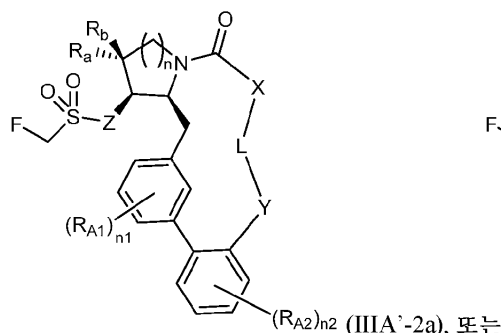
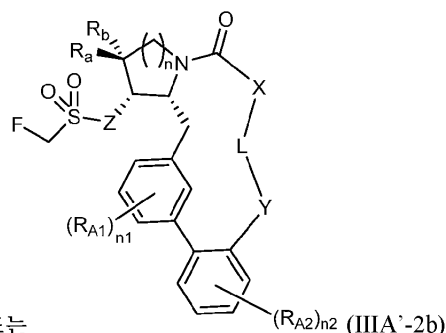
[1133]

여기서

n1은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n2는 0 내지 4 범위의 정수이다.

예시적 실시양태 번호 32. 예시적 실시양태 1-24 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (IIIA'-2), (IIIA'-2a) 또는 (IIIA'-2b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[1134]

[1135]

[1136]

[1137]

[1138]

여기서

n1은 0 내지 4 범위의 정수이고;

n2는 0 내지 4 범위의 정수이다.

예시적 실시양태 번호 33. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 표 1, 표 2, 표 3, 표 4 또는 표 5에

기재된 화합물로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

- [1139] 예시적 실시양태 번호 34. 본원에 기재된 방법에 의해 수득가능한 또는 수득되는 화합물로서, 임의로 방법은 반응식 1-9에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는 것인 화합물.
- [1140] 예시적 실시양태 번호 35. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [1141] 예시적 실시양태 번호 36. 예시적 실시양태 35에 있어서, 화합물이 표 1, 표 2, 표 3, 표 4 또는 표 5에 기재된 화합물로부터 선택되는 것인 제약 조성물.
- [1142] 예시적 실시양태 번호 37. 오렉신-2 수용체 활성을 조정하는 방법으로서, 세포를 유효량의 예시적 실시양태 1-34 중 어느 하나의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하고, 임의로 활성이 시험관내 또는 생체내인 방법.
- [1143] 예시적 실시양태 번호 38. 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 예시적 실시양태 1-34 중 어느 하나의 화합물 또는 예시적 실시양태 35 또는 예시적 실시양태 36의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법.
- [1144] 예시적 실시양태 번호 39. 오렉신-2 수용체 활성을 조정하는 데 사용하기 위한 예시적 실시양태 1 내지 34 중 어느 하나의 화합물 또는 예시적 실시양태 35 또는 예시적 실시양태 36의 제약 조성물로서, 임의로 활성이 시험관내 또는 생체내인 화합물 또는 조성물.
- [1145] 예시적 실시양태 번호 40. 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 예시적 실시양태 1 내지 34 중 어느 하나의 화합물 또는 예시적 실시양태 35 또는 예시적 실시양태 36의 제약 조성물.
- [1146] 예시적 실시양태 번호 41. 오렉신-2 수용체 활성을 조정하기 위한 의약의 제조에서의 예시적 실시양태 1-34 중 어느 하나의 화합물의 용도로서, 임의로 활성이 시험관내 또는 생체내인 용도.
- [1147] 예시적 실시양태 번호 42. 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 예시적 실시양태 1-34 중 어느 하나의 화합물의 용도.
- [1148] 예시적 실시양태 번호 43. 예시적 실시양태 37-42 중 어느 하나에 있어서, 질환 또는 장애가 연루된 오렉신-2 수용체와 연관된 것인 방법, 화합물, 제약 조성물 또는 용도.
- [1149] 예시적 실시양태 번호 44. 예시적 실시양태 37-43 중 어느 하나에 있어서, 질환 또는 장애가 기면증, 과다수면 장애, 신경변성 장애, 신경계 장애, 회귀 유전 장애의 증상, 정신 장애, 정신 건강 장애, 일주기 리듬 장애, 대사 증후군, 골다공증, 심부전, 혼수, 또는 마취로부터의 깨어남 촉진인 방법, 화합물, 제약 조성물, 또는 용도.
- [1150] 예시적 실시양태 번호 45. 예시적 실시양태 37-44 중 어느 하나에 있어서, 질환 또는 장애가 기면증, 특발성 과다수면, 수면 무호흡 또는 불면증인 방법, 화합물, 제약 조성물 또는 용도.
- [1151] 실시예
- [1152] 예시적 목적을 위해, 화학식 (I), 화학식 (I'), 화학식 (I''), 화학식 (I'''), 화학식 (II), 화학식 (II'), 화학식 (III) 또는 화학식 (III')의 중성 화합물이 합성되고, 실시예에서 시험된다. 화학식 (I), 화학식 (I'), 화학식 (I''), 화학식 (I'''), 화학식 (II), 화학식 (II'), 화학식 (III) 또는 화학식 (III')의 중성 화합물은 관련 기술분야의 상용 기술을 사용하여 (예를 들어, 에스테르의 카르복실산 염으로의 비누화에 의해, 또는 아미드를 가수분해하여 상응하는 카르복실산을 형성한 다음, 카르복실산을 카르복실산 염으로 전환시킴으로써) 화합물의 상응하는 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있는 것으로 이해된다.

[1153] 약어:

ACN	아세토니트릴
AIBN	아조비스이소부티로니트릴
BOC	tert-부틸 카르바메이트
BOP	(벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
BTC	비스(트리클로로메틸) 카르보네이트
CDI	카르보닐 디이미다졸
DAD	다이오드어레이 검출기
DCM	디클로로메탄
DIEA/DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭사이드
EA	에틸 아세테이트
EDCI	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드
ELSD	증발성 광 산란 검출기
ES / ESI	전기분무 이온화
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3- 옥시드 헥사플루오로포스페이트
HOAT	1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
HOBT	히드록시 벤조트리아졸
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IPA	이소프로필알콜
LC	액체 크로마토그래피
LiHMDS	리튬 헥사메틸 디실라지드
MS	질량 분광측정법
NMR	핵 자기 공명
Py	피리딘
RT	체류 시간
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
TBAI	테트라부틸 암모늄아이오다이드
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
TFAA	트리플루오로아세트산 무수물
THF	테트라히드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
TMS	테트라메틸 실란
UV	자외선

[1154]

[1155] NMR 스펙트럼은 5 mm PABBO 프로브를 갖는 브루커 아반스(Bruker Avance) III HD 울트라섄드(UltraShield) 400 MHz, 5 mm BBI 프로브가 장착된 브루커 DPX 300 MHz, 5 mm PABBO 프로브가 장착된 브루커 AV 400 MHz, 5 mm PABBI 프로브가 장착된 브루커 DRX 500 MHz 및 5 mm RT BBI 프로브가 장착된 브루커 아반스 III 600 분광계 상에서 기록하였다. 샘플을 25℃에서 용매로서 DMSO-d₆, CDCl₃ 또는 MeOH-d₄ 및 내부 표준으로서 TMS를 사용하여 기록하였다.

[1156] LCMS 조건

[1157] 방법 A: 일반적인 UPLC 방법 파라미터: H₂O 및 CH₃CN 중 0.1% 포름산 또는 H₂O 및 CH₃CN 중 0.05% NH₃의 구배 이동상. 칼럼: 액유티 BEH 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 및 액유티 BEH 2.1 x 100 mm, 1.7 μm. PDA 검출기 설정: 파장: 210-400 nm, 해상도: 1.2 nm, 샘플링 속도: 1.0 포인트/초, 필터 응답: 1. MS 검출기 설정: MS 스캔: 중심, 이온화 모드: ES+ 및 ES-, 질량 범위: 100-1250, 스캔 시간: 0.225 s, 모세관: 1.30 kV (ES+) 및 0.80 kV (ES-), 콘: 15 V, 추출기: 3.00 V, RF 렌즈: 0.2 V, 공급원 온도: 120℃, 탈용매화 온도: 600℃, LM 1 해상도: 0.02, HM 1 해상도: 0.11.

[1158] 방법 B: LC/MS (구배는 0.40분 내 5% B 및 0.40-3.00분에서 5-95% B, 1.00분 동안 95% B에서 유지, 및 이어서 0.01분 내 95-5% B였고, 유량은 1.0 mL/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.04% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.02% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 칼럼은 루나 C18 50 x 2.0 mm 칼럼 (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD) 및 증발 광산란 (ELSD) 검출 뿐만 아니

라 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100-1000이었다).

- [1159] 방법 C: 5_95AB_6분-220-254-ELSD-MS2000: LC/MS (구배는 0.40분 내 5% B 및 2.60분 내 5-95% B, 1.00분 내 95% B 유지, 및 이어서 0.01분 내 95-5% B였고, 유량은 1.0 mL/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.04% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세트ونی트릴 중 0.02% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 칼럼은 키네텍스 C18 2.1 * 50 mm, 5 μ m였다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD) 및 증발 광산란 검출 (ELSD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100-2000이었다.
- [1160] 방법 D: 매스링스(Masslynx) 소프트웨어를 갖는 휴렛 팩커드(Hewlett Packard) 1100 시리즈, 수성 (C): 수용액 중 28% 암모니아 2.5 mL를 포함하는 물 (2.5 L), 유기 (D): 물 125 mL 및 수용액 중 28% 암모니아 2.5 mL를 포함하는 아세트ونی트릴 (2.5 L), 시스템은 1.5 mL/분의 유량, 1 μ L의 주입 부피, 페노메닉스 제미니(Phenomenex Gemini)-NX, 5 μ m, C18, 30 x 2 mm으로 실행하였다. 칼럼 오븐 온도 45°C. 휴렛 팩커드 G1315A 다이오드 어레이 검출기와 230 내지 400 nm의 UV 검출 및 워터스 마이크로매스(Waters micromass) ZQ 질량 분광계. 구배는 하기 포맷으로 기재하였다: [시간 (분)/ % C: % D], 짧은 실행: [0.00/ 98:2], [0.1/ 98:2], [2.5/ 5:95], [3.5/ 5:95].
- [1161] 방법 E: 5-95 AB_2분: LC/MS (크로마토그래피에 사용된 칼럼은 키네텍스 5 μ m EVO C18 100Å이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100-1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.04% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세트ونی트릴 중 0.02% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.20분 내 5-95% B, 0.01분 내 0.5% B, 5-95% B (0.01-1.00분), 95-100% B (1.00-1.80분), 1.81분 내 5% B, 0.39분 동안 5% B에서 유지였다. 유량은 1.0 mL/분 (0.01-1.80) 1.2mL/분 (1.81-2.20)이었다.
- [1162] 방법 F: 5-95CD_4.5분: LC/MS (크로마토그래피에 사용된 칼럼은 엑스브리지 C18 2.1 * 50 mm, 5 μ m이었다). 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100-1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세트ونی트릴이었다. 구배는 4.30분 내 5-95% B, 0.01분 내 5% B, 5-95% B (0.01-3.00분), 및 0.5분 내 95%B 유지, 95-5% B (3.50-3.51분), 0.79분 동안 5% B 유지였다. 유량은 1.0 mL/분 (0.01-4.30분)이었다.
- [1163] 방법 G: 10-80AB_10분: LC/MS (구배는 8.00분 내 10-80% B, 2.00분 동안 80% B에서 유지, 0.01분 내 80-10% B, 이어서 2.99분 동안 10%에서 유지 (0.5 mL/분 유량)이었다. 이동상 A는 물 중 0.04% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세트ونی트릴 중 0.02% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 칼럼은 할로 (Halo) C18 3.0*10 mm 칼럼 (2.7 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화이었다. MS 범위는 100-1000이었다.
- [1164] 방법 H: 5_95CD_6분-220-254: LC/MS 구배는 0.40분 내 5% B 및 0.40-3.40분 내 5-95% B, 0.45분 동안 95% B에서 유지, 이어서 0.01분 내 95-5% B였고, 유량은 0.8 mL/분이었다. 이동상 A는 H₂O + 10 mM NH₄HCO₃이고, 이동상 B는 아세트ونی트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 칼럼은 엑스브리지 C18 2.1*50 mm 칼럼 (5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD) 검출이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100-1000이었다.
- [1165] 방법 I: 5_95AB_6분-220-254: LC/MS 구배는 0.40분 내 5%B 및 2.60분 내 5-95% B, 1.00분 내 95% B에서 유지, 이어서 0.01분 내 95-5%B였고, 유량은 1.0 mL/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.04% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세트ونی트릴 중 0.02% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 칼럼은 루나(Luna) C18 50*2.0 mm 칼럼 (5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD) 검출이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100-1000이었다.
- [1166] 방법 J: 5-95AB_2분: LC/MS 크로마토그래피에 사용된 칼럼은 할로 5 μ m C18 90A, 30*3.0 mm이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 50-2000이었다. 이동상 A는 물 중 0.04% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세트ونی트릴 중 0.02% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 1.50분 내 5-95% B, 0.01분 내 5% B, 5-95% B (0.01-0.70분), 0.46분 동안 95% B, 95-5% B (1.61 -1.50분), 0.11분 동안 5% B에서 유지였다. 유량은 1.5 mL/분이었다.
- [1167] 방법 K: 10-100AB_2분: LC/MS 크로마토그래피에 사용된 칼럼은 할로 C18 5 μ m, 3.0*30 mm (5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100-1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.04% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세트ونی트릴 중

0.02% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 1.30분 내 10-100% B, 0.01분 내 10% B, 10-100% B (0.01-0.70 분), 0.60분 동안 100% B에서 유지이었다. 유량은 1.5 mL/분 (0.00-1.30분)이었다.

[1168] 방법 L: 10-80 AB₁₀분: LC/MS (구배는 8.00분 내 10-80% B, 2.00분 동안 80% B에서 유지, 0.01분 내 80-10% B, 이어서 2.99분 동안 10%에서 유지 (0.5 mL/분 유량)이었다. 이동상 A는 물 중 0.04% 트리플루오로아세트산 이었고, 이동상 B는 아세트니트릴 중 0.02% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 칼럼은 할로 C18 3.0*100 mm 칼럼 (2.7 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD)이다. MS 모드는 양성 전 기분무 이온화였다. MS 범위는 100-1000이었다.

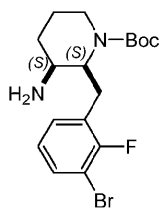
[1169] 방법 M: 칼럼: CSH C18 1.7 μm 2.1 x 50 mm; 실행 시간: 1.40분; 용매 A) 물 B) 아세트니트릴 D) 물 중 2% 포름산: 구배는 전반적으로 5% D로 실행하였다. 구배: 1.20분 내 A 및 5% D와 함께 2-95% B, 1.40분까지 95% B 5% D에서 유지 @0.8 mL/분, 40°C; 215-350 nm에서 포토다이오드 어레이 검출.

[1170] 방법 N: 칼럼: 애질런트 포로셸(Agilent Poroshell) SB-C18 3.0 x 30 mm, 2.7 μm. 검출 방법: 다이오드 어레이. 이동상 A: 물 중 0.04% TFA, 이동상 B: HPLC 등급 아세트니트릴 중 0.02% TFA. 구배: 0.01분 동안 10% B, 이어서 10-100% B (0.01-0.70분), 0.60분 동안 100% B에서 유지. 유량은 1.5 mL/분이었다.

[1171] 방법 O: LC/MS (크로마토그래피에 사용된 칼럼은 키넥스 5 μm EVO C18 100Å 2.1 * 30 mm였다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100-1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.04% TFA였고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세트니트릴 중 0.02% TFA였다. 구배는 4.30분 내 5-95% B, 0.01분 내 5% B, 5-95% B (0.01-3.00분), 0.5분 동안 95% B에서 유지, 95-5% B (3.50 -3.51분), 0.79분 동안 5% B에서 유지였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

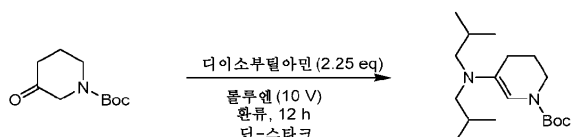
[1172] 중간체의 합성

[1173] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[1174]

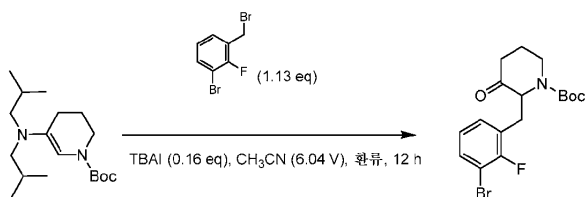
[1175] 중간체 1: tert-부틸 5-(다이소부틸아미노)-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1176]

[1177] tert-부틸 3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (1.5 kg, 6.62 mol, 1 당량)를 톨루엔 (15 L)에 질소 하에 20-30°C에서 첨가하고, 25°C에서 교반하였다. 다이소부틸아민 (1.95 kg, 14.91 mol, 2.25 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 딘-스타크에 의해 물 제거 (100 mL)하면서 환류 (110-113°C) 하에 12시간 동안 가열하였다. 반응물을 60분 동안 20-30°C (1.5°C/분)로 냉각시켜 갈색 용액을 수득한 후, 감압 (55°C, 0.01 mPa) 하에 농축시켜 조 중간체 1 (2.25 kg, QNMR 순도: 59%, 수율: 65%)을 갈색 점성 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 직접 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ ppm 0.50-1.00 (m, 14 H), 1.48 (s, 9 H), 1.75-1.85 (m, 2 H), 2.05-2.15 (m, 3 H), 2.50-2.60 (m, 4 H), 5.9-6.1 (m, 1H).

[1178] 중간체 2: tert-부틸 2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트

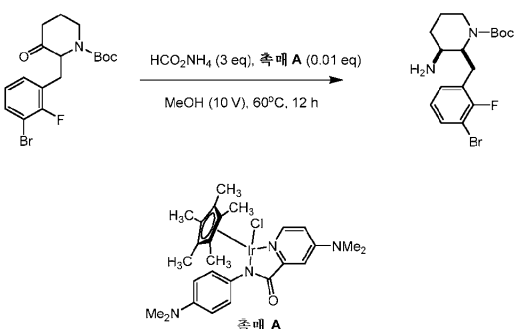


[1179]

[1180] 50 L 반응기에 CH₃CN (4.6 L)을 충전하고, CH₃CN (3 L) 중 중간체 1 (2.25 kg, 4.28 mol, 1 당량)의 용액을 20-30℃에서 첨가하였다. CH₃CN (3 L) 중에 용해된 1-브로모-3-(브로모메틸)-2-플루오로벤젠 (1.36 kg, 4.82 mol, 1.13 당량)의 용액을 20-30℃에서 30분에 걸쳐 첨가한 다음, CH₃CN (3 L) 중 TBAI (260.46 g, 684 mmol, 0.16 당량)의 용액을 20-30℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃ (내부 온도)로 30분 동안 가열하고 (1.84℃/분), 온도를 80℃에서 12시간 동안 N₂ 하에 유지하였다. 반응물을 20-30℃ (내부)로 30분 동안 냉각시켜 (1.84℃/분) 갈색 용액을 수득하였다.

[1181] 물 (6.5 L)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 이어서 혼합물을 20-30℃에서 AcOH (813 mL)에 의해 pH = 4-5로 조정하였다. 혼합물을 60℃ (내부)로 30분 동안 가열한 다음 (1.16℃/분), 50-60℃ (내부)에서 1-2시간 동안 유지하였다. 혼합물을 감압 (45℃, 0.09 mPa) 하에 농축시켜 CH₃CN (12 L)을 제거하여 갈색 용액을 수득하였다. 에틸 아세테이트 (6 L)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하고, 수성 층을 분리하였다. 이 추출을 2회 반복하였다. 유기 층을 수성 HCl (0.5 N, 6 L)을 천천히 첨가하여 pH = 2-3으로 조정하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 수성 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액 (9 L)을 천천히 첨가하여 pH = 7-8로 조정하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 수성 층을 분리하였다. 유기 층을 염수 (3 L x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ (1.5 kg) 상에서 건조시키고, 여과하였다. 유기 층에 실리카 겔 (2 kg)을 첨가하고, 혼합물을 20-30℃에서 1시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (3 L x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 (45℃, 0.09 mPa) 하에 농축시켜 조 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 20-25℃에서 n-헵탄/MTBE (10/1, 1 V)로부터의 재결정화에 의해 정제하였다. 황색 고체가 서서히 침전하였다. 현탁액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 n-헵탄 (500 mL x 4)으로 세척하였다. 고체를 감압 (45℃, 0.01 mPa) 하에 건조시켜 중간체 2 (1.45 kg, 순도: 99.4%, 수율: 87.3%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30-1.55 (m, 9 H), 1.80-2.10 (m, 2 H), 2.45-2.60 (m, 2 H), 2.90-3.25 (m, 3 H), 3.85-4.25 (m, 1 H), 4.70-4.90 (m, 1 H), 6.95 (t, 1 H), 7.05-7.35 (m, 1 H), 7.40-7.50 (m, 1 H).

[1182] 중간체 3: (rac)-tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피페리딘-1-카르복실레이트

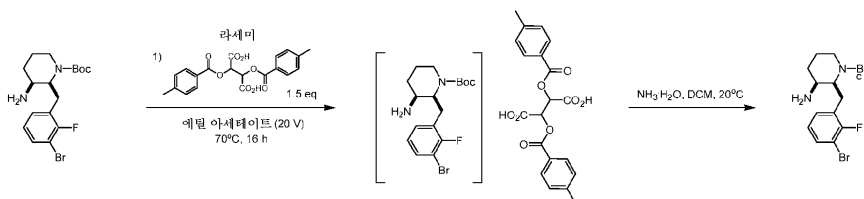


[1183]

[1184] HCO₂NH₄ (470.01 g, 7.30 mol, 3 당량)를 MeOH (9.5 L) 중 중간체 2 (950 g, 2.43 mol, 1 당량)의 용액에 20-30℃ (내부 온도)에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 촉매 A (문헌 [J. Org. Chem. 2019, 84, 10962-10977]에 따라 제조됨, 16.03 g, 24.35 mmol, 0.01 당량)를 10분에 걸쳐 첨가한 다음, 반응 혼합물을 60℃ (내부 온도)로 30분 동안 가열한 후 (1.84℃/분), 60℃ (내부)에서 12시간 동안 N₂ 하에 유지하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 수성 NaHCO₃ 용액 (5 L)을 천천히 첨가하여 pH = 7-8로 조정하였다. 반응 혼합물을 감압 (40℃, 0.01

mPa) 하에 원래 부피의 1/3으로 농축시킨 후, 에틸 아세테이트 (2.5 L x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 (45℃, 0.01 mPa) 하에 농축시켜 조 중간체 3 (942 g)을 수득하였다. 이 배치를 또 다른 배치의 중간체 3 (중간체 2로부터 1.45 Kg)과 합하여, 총 2.36 kg의 중간체 3을 수득하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트 (5 L) 중에 용해시키고, NH₃·H₂O (3 L, 7% w/w)를 25℃에서 반응기에 첨가하였다 (pH =10-11). 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 (5 L x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염화나트륨의 포화 수용액 (1 L)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 (45℃, 0.09 mPa) 하에 농축시켜 중간체 3 (2.17 Kg, QNMR: 91%, 수율: QNMR을 기준으로 82.9%)을 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ ppm 0.90-1.20 (m, 9 H), 1.25-1.50 (m, 3 H), 1.55-1.75 (m, 3 H), 2.75-2.95 (m, 3 H), 3.10 (d, 1 H), 3.65-3.95 (m, 1 H), 4.25-4.45 (m, 1 H), 7.00-7.10 (m, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.50-7.60 (m, 1 H).

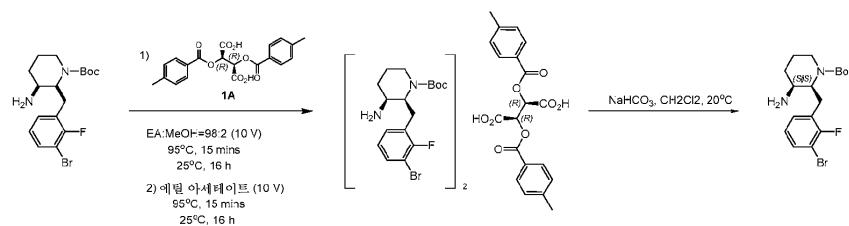
[1185] 중간체 3: 염 형성에 의한 정제



[1186]

[1187] 라세미 디-톨루오일타르타르산 (149.64 g, 387.31 mmol, 1.5 당량)을 에틸 아세테이트 (1 L) 중 현탁액으로서 용해시키고, 70℃에서 EtOAc (1 L) 중 중간체 3 (100 g, 258.21 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 16시간 동안 70℃에서 교반하여 황색 슬러리를 수득하였다. 반응 혼합물을 20℃로 서서히 냉각시키고, 고체를 여과를 통해 분리하고, 에틸 아세테이트 (0.5 L)로 세척하고, 진공 (40℃, 10 mbar) 하에 건조시켜 중간체 3 염 (155 g, 수율: 85%)을 백색 고체로서 수득하였다. 중간체 3 염 (155 g, 200.88 mmol)을 디클로로메탄 (775 mL) 중에 용해시키고, NH₃·H₂O (7.0% w/w, 650 mL, 5 당량)를 pH = 9-10까지 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (0.5 L x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수 (0.5 L)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 (45℃, 0.01 mPa) 하에 농축시켜 라세미 중간체 3 (71 g, QNMR: 96.5%, 수율: 76%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1188] tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



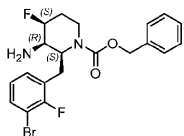
[1189]

[1190] L-(-)-디-톨루오일타르타르산 (3.99 g, 10.33 mmol, 0.4 당량)을 95℃에서 에틸 아세테이트 (98 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 중간체 3 (10 g, 25.82 mol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 환류 온도에서 10분 동안 교반되도록 한 후, 가열을 중단함으로써 온도를 서서히 낮추고, 16시간 동안 교반되도록 하였다. 온도는 2시간 동안 75℃에서 25℃ (내부 온도)로 떨어졌다. 고체를 여과에 의해 분리하고, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 (40℃, 0.01 MPa) 5.7 g의 중간체 3 염을 수득하였다 (e.e%=92.5%). 이를 에틸 아세테이트 (71 mL) 중에 현탁시키고, 온도를 환류 온도로 증가시키고, 이 온도에서 15분 동안 유지하였다. 가열을 중단하여 온도를 서서히 낮추고, 현탁액을 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 분리하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 3 염 (5.2 g, 순도: 98.5%, e.e%=98.2%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1191] 염을 디클로로메탄 (100 mL) 중에 현탁시키고, 0.5 M 수성 NaHCO₃ 용액 (150 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 분리시키고, 수성 상을 디클로로메탄 (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과

하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.4 g, 수율 34%, 이론치 68%)를 백색 고체로서 수득하였다.

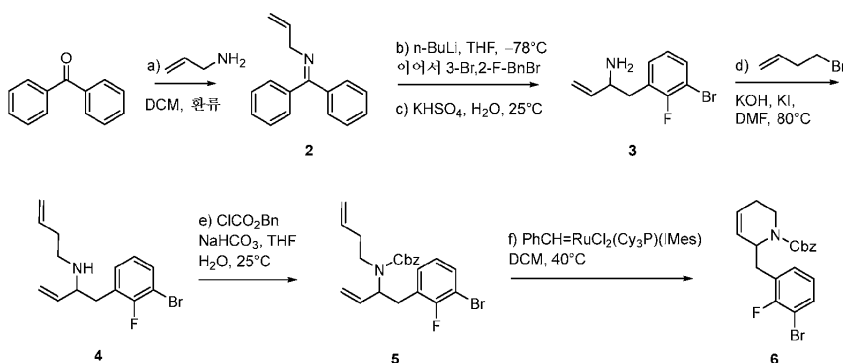
[1192] 벤질 (2S,3R,4S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[1193]

[1194] 벤질 (2S,3R,4S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트의 합성은 반응식 1-3에 나타내었다.

[1195] 반응식 1



[1196]

[1197] 단계 a) N-알릴-1,1-디페닐메탄이민을 문헌 [Li et al., (Organic Letters, 2017, 19, 4239)]의 방법에 의해 디클로로메탄 중 벤조페논 이민과 알릴아민의 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 가열함으로써 제조하였다. 수율 95%.

[1198] UPLC-MS, 방법 M: (CSH-C18, 2에서 95% MeCN) R_t = 0.52분, MS (ESI⁺): m/z = [M+H]⁺ 222. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.03 (dt, 2H), 5.11 (dq, 1H), 5.17 (dq, 1H), 6.05 (ddt, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 2H).

[1199] 단계 b) 테트라히드로푸란 (2 L) 중 N-알릴-1,1-디페닐메탄이민 (2) (300 g, 1.36 mol)의 용액에 n-부틸리튬 (2.5 M, 651 mL)을 -78°C에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 테트라히드로푸란 (1 L) 중 3-브로모-2-플루오로벤질 브로마이드 (399.53 g, 1.49 mol)의 용액을 반응물에 -78°C에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에탄올 (20 mL)로 킨칭하여 1-(3-브로모-2-플루오로페닐)부트-3-엔-2-아민 (3)의 벤조페논 이민의 용액을 수득하였으며, 이를 단계 c)에 직접 사용하였다. LCMS (ESI⁺): m/z 407.9 (M+H)⁺

[1200] 단계 c) 1-(3-브로모-2-플루오로페닐)부트-3-엔-2-아민 (3)의 벤조페논 이민의 용액을 -30°C에서 물 (1 L) 중 황산수소칼륨 (300.00 g, 2.20 mol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 생성물을 함유하는 수성 층을 메틸 tert-부틸 에테르 (3.5 L)에 이어서 디클로로메탄 (2 x 3.5 L)으로 세척하였다. 수성 층을 0°C로 냉각시키고, 50% NaOH 용액 (400 mL)을 사용하여 pH = 9-10으로 염기성화시켰다. 생성물을 디클로로메탄 (1 L)으로 추출하였다. 추출물을 염수 (2 x 500 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 감압 하에 농축시켰다.

[1201] N-알릴-1,1-디페닐메탄이민 (2) (300 g)으로 출발하는 5개의 반응 (단계 b) 및 c)으로부터의 생성물을 합하여 1-(3-브로모-2-플루오로페닐)부트-3-엔-2-아민 (3) (2 단계에 걸쳐 870 g, 52%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1202] UPLC, 방법 M: (CSH-C18 2에서 95% MeCN) R_t = 0.46분 (99.2%), MS (ESI⁺): m/z = 244.0/246.0 [M+H]⁺, Br 동위원소. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.66-2.92 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 5.02-5.15 (m, 2H), 5.87

(ddd, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -110.9 (t, 1F).

[1203] 단계 d) N,N-디메틸포름아미드 (1.5 L) 중 1-(3-브로모-2-플루오로페닐)부트-3-엔-2-아민 (3) (150 g, 614 mmol) 및 4-브로모부트-1-엔 (124.4 g, 922 mmol)의 혼합물에 질소 하에 25℃에서 수산화칼륨 (68.96 g, 1.23 mol) 및 아이오딘화칼륨 (204 g, 1.23 mol)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하고, 25℃로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 차게 식힌 물 (1 L)에 붓고, 3분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

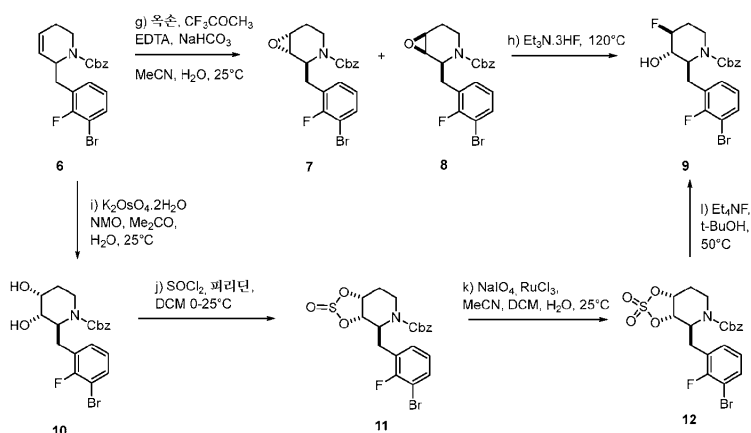
[1204] N-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)부트-3-엔-2-일)부트-3-엔-1-아민 (4) (995 g, 황색 오일의 조 중량)을 병행 수행된 6개의 반응으로부터 수득하고, 단계 e)에서 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI $^+$): m/z 298.0 [M+H] $^+$.

[1205] 단계 e) 벤질 클로로포르메이트 (171.63 g, 1.01 mol)를 테트라히드로푸란 (1 L) 및 물 (1 L)의 혼합물 중 N-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)부트-3-엔-2-일)부트-3-엔-1-아민 (4) (200 g, 671 mmol) 및 중탄산나트륨 (112.69 g, 1.34 mol)의 혼합물에 질소 하에 25℃에서 적가하고, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (2 L)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이 규모의 5개 반응으로부터의 생성물을 합하고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0→5:1의 구배로 용리시키면서 정제하여 벤질(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)부트-3-엔-2-일)(부트-3-엔-1-일)카르바메이트 (5) (650 g, 2 단계에 걸쳐 수율 41%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.08-2.39 (m, 2H), 2.94-3.31 (m, 4H), 4.38-4.57 (m, 1H), 4.99 (br d, 2H), 5.06-5.14 (m, 2H), 5.15-5.22 (m, 2H), 5.57-5.80 (m, 1H), 5.88-6.15 (m, 1H), 6.82-6.90 (m, 1H), 6.91-7.13 (m, 1H), 7.29-7.45 (m, 6H).

[1206] 단계 f) 벤질리덴[1,3-비스 (2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴]디클로로 (트리시클로헥실포스핀) 루테늄 (그럽스 제2 세대 촉매, 19.64 g, 23.13 mmol)을 디클로로메탄 (2L) 중 벤질(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)부트-3-엔-2-일)(부트-3-엔-1-일)카르바메이트 (5) (100 g, 231 mmol)의 용액에 25℃에서 질소 하에 광으로부터 보호하면서 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 이 규모로 수행된 6개의 반응으로부터의 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0→5:1의 구배로 용리시키면서 정제하여 벤질 6-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (6) (477 g, 수율 82%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1207] UPLC, 방법 M: (칼럼 CSH-C18, 2에서 95% MeCN) R_t = 3.17분 (100%), MS (ESI $^+$): m/z 404/406 [M+H] $^+$, Br 동위 원소. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80℃): δ [ppm] = 1.95-1.99 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.86-3.02 (m, 3H), 4.04 (dd, 1H), 4.64-5.02 (m, 3H), 5.68 (d, 1H), 5.86-5.90 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.21-7.41 (m, 6H), 7.50 (t, J 7.3 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80℃): δ [ppm] = -112.2 (1F).

반응식 2



단계 g) 아세트니트릴 (1 L) 및 물 (1 L)의 혼합물 중 벤질 6-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (6) (200 g, 498 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로프로판-2-온 (355 mL, 3.96 mol)의 혼합물에 질소 하에 0°C에서 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA, 14.46 g, 49.5 mmol), 옥손RegS (CAS 70693-62-8, 과황산칼륨 3.26 mmol/g 함유, 912 g, 1.48 mol) 및 고체 중탄산나트륨 (623 g, 7.42 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 3분 동안 교반한 다음, 25°C로 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (2 L)에 붓고, 3분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

조 생성물을 177 g의 화합물 6을 사용하여 수행된 또 다른 반응과 합하였다.

이성질체 에폭사이드 7 및 8의 분리를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0→3:1의 구배로 용리시키면서 달성하였다. (rac)-벤질(1RS,2RS,6SR)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-7-옥사-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트 (7) (150 g, 38%)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.64-1.87 (m, 1H), 1.94-2.15 (m, 1H), 3.06 (br s, 4H), 3.21-3.42 (m, 1H), 3.56-3.96 (m, 1H), 4.71-4.89 (m, 1H), 4.91-5.16 (m, 2H), 6.82-7.07 (m, 1.5H), 7.27 (s, 2H), 7.28-7.47 (m, 4.5H).

단계 h) 테플론-라이닝된 오토클레이브에서 질소 하에 (rac)-벤질(1RS,2RS,6SR)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-7-옥사-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트 (7) (20.00 g, 47.59 mmol) 및 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (80 mL)의 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (2 L)에 붓고, 3분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (3 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

7개의 반응으로부터의 조 생성물을 합하였다. 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0→2:1의 구배로 용리시키면서, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (rac)-벤질(2RS,3RS,4RS)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (9) (130 g, 89%)를 황색 오일로서 수득하였다.

UPLC, 방법 M: R_t = 2.55분 (UV-TAC에 의해 96.0%), MS (ESI⁺): m/z = 440.0/ 442.0, [M+H]⁺, Br 동위원소. ¹H NMR (396 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ [ppm] 1.76-1.83 (m, 1H), 1.91-2.11 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.26 (dt, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.68 (dq, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.92 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H). ¹⁹F NMR (373 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ [ppm] -112.3 (s, 1F), -185.8 (br t, 1F).

단계 i) 아세톤 (600 mL) 및 물 (150 mL)의 혼합물 중 (rac)-벤질 6-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (6) (30.0 g, 80% 순도, 59.4 mmol)의 용액에 오스뮴산칼륨 2수화물 (547 mg, 1.49 mmol) 및 N-메틸모르폴린-N-옥사이드 (20.9 g, 178 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 아세톤을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 물 (600 mL) 중 중아황산나트

를 (30.8 g, 297 mmol)의 용액의 혼합물과 함께 30분 동안 교반하였다. 여과한 후, 수성 상을 분리하고, 유기 상을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1 (1 V)로 25℃에서 120 분 동안 연화처리하여 벤질(2RS,3RS,4SR)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3,4-디히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (10) (21 g, 75%)를 희백색 고체로서 수득하였다.

[1217] UPLC 방법 M: R_t = 2.07분 (UV-TAC에 의해 97.7%), MS (ESI⁺): m/z = 438/440 [M+H]⁺, Br 동위원소, MS (ESI⁻): m/z = 436/438 [M-H]⁻, Br 동위원소. ¹H NMR (396 MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ [ppm] 1.46-1.50 (m, 1H), 1.69 (qd, 1H), 2.86 (d, 2H), 2.98-3.11 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.19-4.33 (m, 2H), 4.46 (t, 1H), 4.69-4.91 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.08-7.32 (m, 6H), 7.46 (td, 1H). ¹⁹F NMR (373 MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ [ppm] -112.2 (s, 1F).

[1218] 단계 j) (rac)-벤질(2RS,3RS,4SR)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-3,4-디히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (10)(21.0 g, 47.9 mmol)를 디클로로메탄 (600 mL) 중에 질소 하에 현탁시켰다. 무수 피리딘 (15.16 g, 192 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 빙수조에서 냉장시켰다. 티오닐 클로라이드 (7.11 g, 71.9 mmol)를 적가하고, 혼합물을 빙수조로부터 제거하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 (rac)-벤질(3aR,4R,7aS)-4-(3-브로모-2-플루오로벤질)테트라히드로-[1,3,2]디옥사티올로[4,5-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트 2-옥시드 (11) (21 g, 88%, 황에서 에피머의 4:1 혼합물)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 단계 k)에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[1219] UPLC 방법 M: R_t = 2.16분 (UV-254 nm에 의해 92%), MS (ESI⁺): m/z = 484/486.0 [M+H]⁺, Br 동위원소. ¹H NMR (396 MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ 1.62 (td, 0.8H), 2.08 (qd, 0.2H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.09-3.23 (m, 2H), 3.63-3.70 (dt, 0.8H), 3.87 (dt, 0.2H), 4.70-5.00 (m, 4H), 5.11-5.16 (m, 0.2H), 5.39 (dd, 0.8H), 7.00 (t, 1H), 7.05-7.17 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.48-7.52 (m, 1H). ¹⁹F NMR (373 MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ [ppm] -112.0 (s, 1F).

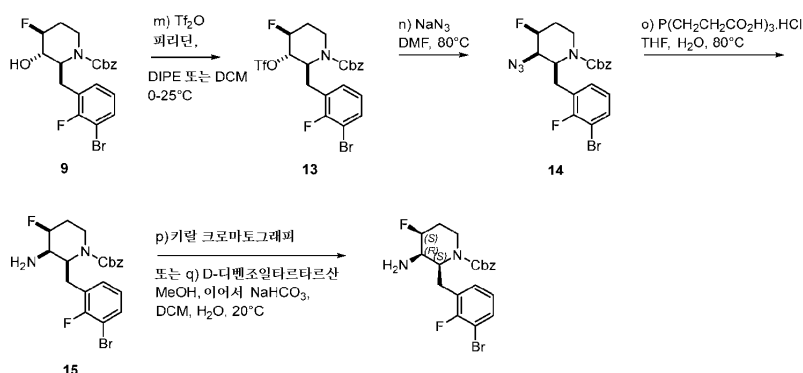
[1220] 단계 k) 아세트니트릴 (84 mL), 디클로로메탄 (84 mL) 및 물 (168 mL) 중 (rac)-벤질(3aR,4R,7aS)-4-(3-브로모-2-플루오로벤질)테트라히드로-[1,3,2]디옥사티올로[4,5-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트 2-옥시드 (11) (21.0 g, 39.4 mmol)의 용액에 메타과아이오딘산나트륨 (9.26 g, 43.3 mmol) 및 삼염화루테늄 (81.7 mg, 0.394 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 벤질 (rac)-(3aR,4R,7aS)-4-(3-브로모-2-플루오로벤질)테트라히드로-[1,3,2]디옥사티올로[4,5-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트 2,2-디옥시드 (12) (19.3 g, 순도 90%, 수율 88%)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1221] UPLC, 방법 M: R_t = 3.66분 (UV-254 nm에 의해 96.0%), MS (ESI⁻): m/z = 498/500 [M-H]⁻, Br 동위원소. ¹H NMR (396 MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ [ppm] 1.95-2.06 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.94-3.12 (m, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.87 (dt, 1H), 4.72-4.83 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 2H), 5.27-5.32 (m, 0.04H), 5.32-5.37 (m, 0.96H), 5.59-5.70 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.48-7.53 (m, 1H). ¹⁹F NMR (373 MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ [ppm] -111.9 (s, 1F).

[1222] 단계 l) tert-부탄올 (360 mL) 중 벤질(rac)-(3aR,4R,7aS)-4-(3-브로모-2-플루오로벤질)테트라히드로-[1,3,2]디옥사티올로[4,5-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트 2,2-디옥시드 (12) (18 g, 36 mmol)의 용액에 테트라에틸암모늄 플루오라이드 수화물 (12.0 g, 72 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)와 물 (80 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하

고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르 (900 mL) 중에 용해시키고, 수성 황산 (2 M, 900 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물 (500 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (500 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 3:1로 용리시키면서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압 하에 농축시키고, 생성된 고체를 석유 에테르 : 메틸 tert-부틸 에테르 = 10:1 (3 V)로 0℃에서 120분 동안 연화처리하여 (rac)-벤질 (2RS,3RS,4RS)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (9)(9.5 g, 73%)를 무색 고체로서 수득하였다.

[1223] 반응식 3



[1224]

[1225]

단계 m) 디이소프로필 에테르 (1.9 L) 중 (rac)-벤질(2R,3R,4R)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (9) (130 g, 295 mmol) 및 피리딘 (477 mL, 5.91 mol)의 혼합물에 질소 하에 0℃에서 트리플산 무수물 (244 mL, 1.48 mol)을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 3분 동안 교반한 다음, 25℃로 가온되도록 하고, 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염산 (0.25 M, 2 L)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0에서 3:1로 용리시키면서 정제하여 (rac)-벤질(2R,3R,4R)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로-3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (13) (110 g, 60% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1226]

UPLC, 방법 M: (CSH-C18 50에서 95% MeCN) R_t = 0.92분 (100%), MS (ESI⁺): m/z = 572.1, 574.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Br 동위원소. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1.97-2.14 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 4.1 (br s, 1H 부차 회전 이성질체), 4.24 (d, 1H 주요 회전 이성질체), 4.88-5.09 (m, 5 H), 6.89 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.11-7.21 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.42 (t, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm]-187.94 (s, 1F 주요 회전 이성질체), -187.85 (s, 1F 부차 회전 이성질체), -111.6 (s, 1F 주요 회전 이성질체), -111.2 (s, 1F 부차 회전 이성질체), -75.0 (s, 3F, 주요 회전 이성질체), -74.8 (s, 3F 부차 회전 이성질체).

[1227]

단계 m) 대안적 절차: 디클로로메탄 (10 mL) 중 (rac)-벤질(2R,3R,4R)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로-3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (9) (0.5 g, 0.91 mmol) 및 피리딘 (0.36 g, 4.54 mmol)의 용액을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (2 mL) 중 트리플산 무수물 (0.77 g, 2.72 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 0℃에서 수성 황산구리 (30 mL 물 중 0.65 g)에 부었다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 수성 황산구리 (30 mL 물 중 0.65 g), 포화 수성 중탄산나트륨 (25 mL 물 중 2.4 g), 및 최종적으로 수성 인산이수소칼륨 (1 M, 20 mL)으로 2회 세척하여 트리플레이트로부터 임의의 알칼리성 트래이스를 제거하였다. 이어서 유기 상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 트리플레이트를 테트라히드로푸란 (2 x 10 mL)과 공증발시켜 (rac)-벤질(2R,3R,4R)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로-3-(((트리플루오로메틸) 술포닐)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (13) (510 g, 98%)를 거의 무색 오일로서 수득하였다.

[1228]

단계 n) N,N-디메틸포름아미드 (1.0 L) 중 (rac)-벤질(2R,3R,4R)-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로-3-

((트리플루오로메틸) 술폰)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (13) (100 g, 174 mmol)의 혼합물에 질소 하에 25℃에서 아지드화나트륨 (34.1 g, 524 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (2 L)에 붓고, 3분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (3 x 800 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0→3:1로 용리시키면서 정제하여 (rac)-벤질(2R,3S,4R)-3-아지도-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (14) (56 g, 수율 69%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[1229] LCMS 방법 E (ESI⁺): R_t = 0.775분, m/z 465.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.73-1.86 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.55-4.84 (br d, 3H), 5.13 (d, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.53 (t, 1H).

[1230] 단계 o) 테트라히드로푸란 (560 mL) 및 물 (560 mL) 중 (rac)-벤질(2R,3S,4R)-3-아지도-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (14)(56 g, 120 mmol)의 혼합물에 질소 하에 25℃에서 3-[비스(2-카르복시에틸)포스포닐]프로판산 히드록로라이드 (69.0 g, 241 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3분 동안 교반한 다음, 80℃로 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시켰다. 잔류물을 빙수 (1 L)에 붓고, 3분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0→0:1의 구배로 용리시키면서 정제하여 (rac)-(2R,3S,4R)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (15) (35 g, 수율 66%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI⁺): m/z 439.1 (M+H)⁺, R_t = 0.60분

[1231] 단계 p) (rac)-(2R,3S,4R)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (15) (35 g, 79.7 mmol)의 거울상이성질체를 키랄 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 분리하였다.

[1232] 분석 목적을 위해, 거울상이성질체를 다이셀 키랄팩 IC-3 (50 mm x 4.6mm, 3 μm); 유량 3.4 mL/분, 35℃를 사용하여 분리하였다. 이동상 A = scCO₂; 이동상 B = 에탄올 중 0.1% 이소프로필아민). 구배: 0-0.2분 5% B; 0.2-1.2분 5-50% B, 1.2-2.2분 50% B. (+)-거울상이성질체가 먼저 용리되었고 (R_t = 1.11분), 이어서 목적 (-)-거울상이성질체가 용리되었다 (R_t = 1.28분).

[1233] 정제용 분리를 위해, 거울상이성질체를 다이셀 키랄팩 IC (250 mm x 50 mm, 10 μm); 이동상: 70% scCO₂를 갖는 에탄올 중 0.1% 수성 암모니아 30% (등용매), 4.3분)를 사용하여 분리하였다. (+)-거울상이성질체가 먼저 용리되고, 이어서 목적 (-)-거울상이성질체가 용리되었다.

[1234] 벤질(2S,3R,4S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트를 무색 오일 (14.7 g, 수율 39%, 95.9% 순도, e.e. = 99.2%, [α]_D = -2.11°, c = 1.04, MeOH, 20℃)로서 수득하였다.

[1235] LCMS 방법 E: R_t = 2.14분; (ESI⁺): m/z 439.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.65-1.88 (m, 1H + NH₂), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.87-3.01 (m, 2H), 3.14-3.31 (m, 2H), 3.95 (br d, 1H), 4.35-4.60 (m, 2 H), 4.81 (dq, 1H), 4.82 (br s, 1 H), 6.94 (t, 1H), 7.17 (br s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H), 7.41 (t, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -113.5 (s, 1 F), -198.3 (s, 1 F).

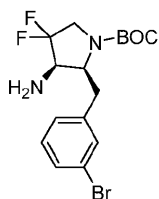
[1236] 단계 q) 대안적 방법: 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 (rac)-(2R,3S,4R)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (15) (565.50 mg, 1.29 mmol), 메탄올 (5.65 mL), 및 D-(+)-디-벤조일타르타르산 (461 mg, 1.29 mmol)을 충전하였다. 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였고, 그 동안 백색 침전물이 형성되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 메탄올 (50 mL)로 세척하고, 45℃에서 2시간 동안 건조시켜 화합물 1의 D-(+)-디-벤조일타르타르산 염 (1:1 mol/mol 비, 373 mg, 36%, 99% ee)을 무색 분말로서 수득하였다.

[1237] 염 (373 mg)을 디클로로메탄 (50 mL) 중에 현탁시키고, 수성 중탄산나트륨 (0.5 M, 50 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 단리시키고, 수성 상을 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 벤질(2S,3R,4S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로피페리딘-

1-카르복실레이트 (1) (191 mg, 34%, 98% ee)를 무색 오일로서 수득하였다.

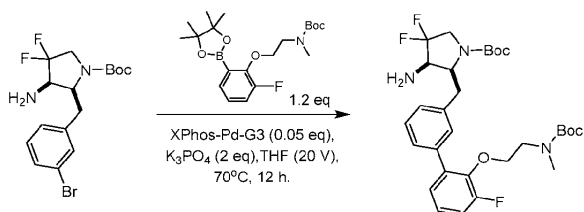
[1238] 실시예 1. 실시예 1의 제조 절차

[1239] 단계 1: tert-부틸-3-아미노-2-(3-브로모-벤질)-4,4-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미



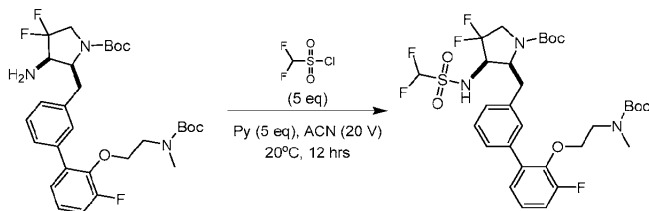
[1241] 화합물을 tert-부틸-3-아미노-2-(3-클로로-벤질)-4,4-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미에 대해 WO2020/158958 A1에 보고된 절차에 따라 합성하였다.

[1242] 단계 2: tert-부틸 3-아미노-2-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]-3-플루오로-페닐]페닐]메틸]-4,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미



[1243] THF (60 mL) 중 tert-부틸-3-아미노-2-(3-브로모-벤질)-4,4-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미 (3 g, 7.7 mmol, 1 당량)의 용액에 tert-부틸 N-메틸-N-[[2-[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)]페녹시]에틸]카르바메이트 (3.6 g, 9.2 mmol, 1.2 당량), K₃PO₄ (3.27 g, 15.33 mmol, 2 당량) 및 XPhos-Pd-G3 (325 mg, 128 μmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100:1에서 1:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-아미노-2-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]-3-플루오로-페닐]페닐]메틸]-4,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미 (3 g, 68% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 580 (M+H)⁺, RT: 0.77분.

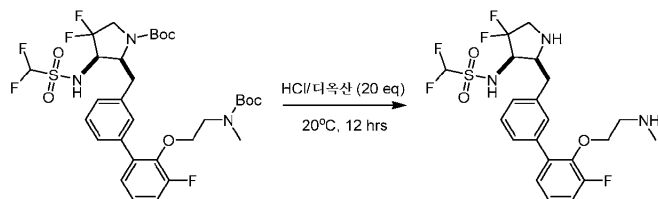
[1245] 단계 3: tert-부틸 2-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]-3-플루오로-페닐]페닐]메틸]-3-(디플루오로메틸술포닐아미노)-4,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미



[1247] 아세트니트릴 (26 mL) 중 tert-부틸 3-아미노-2-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]-3-플루오로-페닐]페닐]메틸]-4,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미 (1.3 g, 1.6 mmol, 1 당량)의 용액에 피리딘 (890 mg, 11.25 mmol, 910 μL, 5 당량)을 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 디플루오로메틸술포닐 클로라이드 (1.69 g, 11.25 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100:1→1:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 2-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]-3-플루오로-페닐]페닐]메틸]-3-(디플루오로메틸술포닐아미노)-

4,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미 (850 mg, 55% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 594 (M+H-100)⁺, RT: 0.93분.

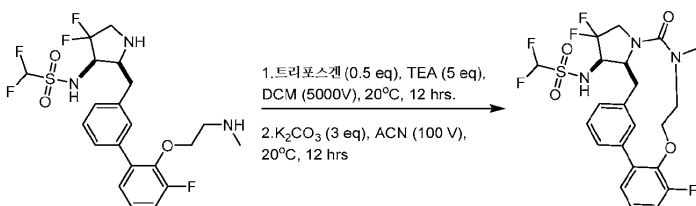
[1248] 단계 4: N-[4,4-디플루오로-2-[[3-[3-플루오로-2-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]페닐]메틸]피롤리딘-3-일]-1,1-디플루오로-메탄술폰아미드_시스 라세미



[1249]

[1250] 디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 2-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]-3-플루오로-페닐]페닐]메틸]-3-(디플루오로메틸술폰아미노)-4,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미 (850 mg, 1.23 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 6.13 mL, 20 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 N-[4,4-디플루오로-2-[[3-[3-플루오로-2-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]페닐]메틸]피롤리딘-3-일]-1,1-디플루오로-메탄술폰아미드 (500 mg, 83% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 494 (M+H)⁺, RT: 0.57분.

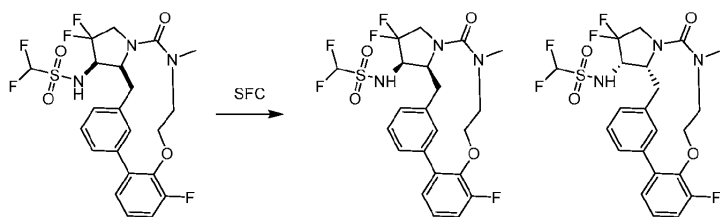
[1251] 단계 5: 1,1-디플루오로-N-((4²S,4³R)-1³,4⁴,4⁴-트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일)메탄술폰아미드_시스 라세미



[1252]

[1253] 디클로로메탄 (2.5 L) 중 N-[4,4-디플루오로-2-[[3-[3-플루오로-2-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]페닐]메틸]피롤리딘-3-일]-1,1-디플루오로-메탄술폰아미드_시스 라세미 (500 mg, 1.0 mmol, 1 당량)의 용액에 트리에틸아민 (510 mg, 5.1 mmol, 700 μL, 5 당량) 및 트리포스겐 (150 mg, 500 μmol, 0.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 아세트니트릴 (50 mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 20°C에서 K₂CO₃ (420 mg, 3.0 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100:1→1:1)에 의해 정제하여 1,1-디플루오로-N-((4²S,4³R)-1³,4⁴,4⁴-트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일)메탄술폰아미드_시스 라세미 (150 mg, 28.50% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 520.2 (M+H)⁺, RT: 2.441분.

[1254] 단계 6: 1,1-디플루오로-N-((4²S,4³R)-1³,4⁴,4⁴-트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일)메탄술폰아미드 및 1,1-디플루오로-N-((4²R,4³S)-1³,4⁴,4⁴-트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일)메탄술폰아미드



[1255]

[1256]

1,1-디플루오로-N-((4²S,4³R)-1³,4⁴,4⁴-트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일) 메탄술폰아미드_시스 라세미 (150 mg)를 초유체 CO₂ 크로마토그래피 분리에 적용하여 1,1-디플루오로-N-((4²S,4³R)-1³,4⁴,4⁴-트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일)메탄술폰아미드 (36 mg, 43% 수율) 및 1,1-디플루오로-N-((4²R,4³S)-1³,4⁴,4⁴-트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일)메탄술폰아미드 (36 mg, 43% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1257]

SFC 분리 방법:

[1258]

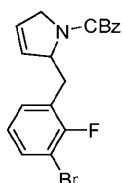
기기: 워터스 SFC150AP 정제용 SFC; 칼럼: 다이셀 키랄팩 AD (250 mm * 30 mm, 10 μm); 이동상: CO₂에 대해 A 및 EtOH (H₂O 중 0.1% NH₃)에 대해 B; 구배: 12분 등용매 용리 모드에서 10%에서 35%의 B%; 유량: 35 g/분; 파장: 220 nm; 칼럼 온도: 35℃; 시스템 배압: 120 bar.

[1259]

실시예 2. 실시예 2의 제조 절차

[1260]

단계 1: 2-(2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-1-페닐-2λ2-에탄-1-온



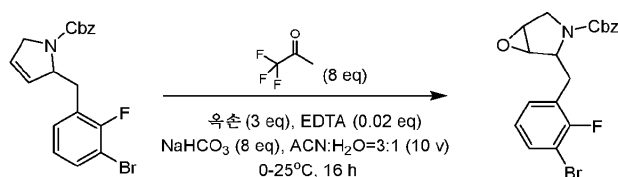
[1261]

[1262]

화합물을 2-(2-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-1-페닐-2λ2-에탄-1-온에 대해 W02020/158958 A1에 보고된 절차에 따라 합성하였다.

[1263]

단계 2: 벤질 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-6-옥사-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트



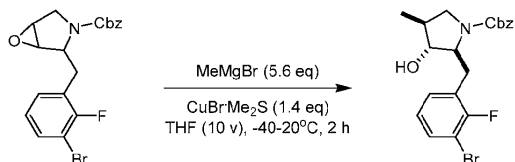
[1264]

[1265]

아세트니트릴 (90 mL) 및 물 (60 mL) 중 2-(2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-1-페닐-2λ2-에탄-1-온 (15 g, 38.45 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 EDTA (225 mg, 770 μmol, 470 μL, 0.02 당량) 및 트리플루오로아세톤 (34.45 g, 308 mmol, 27.55 mL, 8 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 옥손 (70.9 g, 115 mmol, 3 당량) 및 탄산나트륨 (25.85 g, 308 mmol, 8 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨의 수용액 (100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 = (71:29→0:100)로 용리시키면서 정제하여 벤질 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-6-옥사-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (10 g, 수율 80%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1266] LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 406 (M+H)⁺, RT: 0.84분. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.29 - 1.39 (m, 1 H), 1.53 (br s, 2 H), 1.97 - 2.11 (m, 2 H), 2.13 - 2.24 (m, 1 H), 2.72 - 2.82 (m, 1 H), 3.36 - 3.63 (m, 2 H), 5.37 - 5.46 (m, 1 H), 5.52 - 5.64 (m, 1 H), 5.71 - 5.85 (m, 5 H), 5.92 (dddd, 1 H).

[1267] 단계 3: 벤질 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-히드록시-4-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트

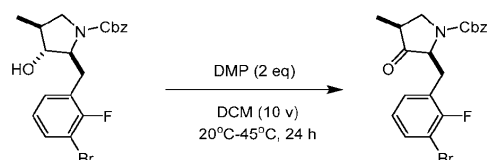


[1268]

[1269] -40°C에서 THF (140 mL) 중 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-6-옥사-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (10 g, 24.6 mmol, 1 당량), CuBr·Me₂S (7.08 g, 34.5 mmol, 1.4 당량)의 혼합물에 MeMgBr (THF 중 3 M, 45.9 mL, 5.6 당량)을 첨가하였다. 이어서 혼합물을 -20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 용액 (200 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 후, 에틸 아세테이트 (3 x 300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 15:85→15:85)에 의해 정제하여 벤질 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-히드록시-4-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (6 g, 58% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1270] LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 422 (M+H)⁺, RT: 0.83분. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.92 - 0.92 (m, 1 H), 1.82 - 1.92 (m, 1 H), 2.66 (dd, 1 H), 2.70-2.81 (m, 1 H), 2.85-2.96 (m, 1 H), 3.10-3.18 (m, 1 H), 3.27 - 3.34 (m, 1 H), 3.42-3.53 (m, 1 H), 3.69 - 3.76 (m, 2 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 4.99 - 5.10 (m, 2 H), 6.76 - 6.88 (2 H, m), 7.01-7.09 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.16 - 7.27 (m, 5 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H).

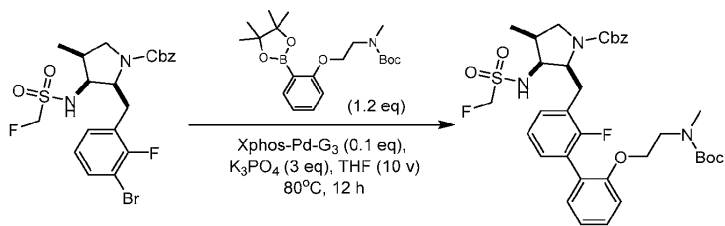
[1271] 단계 4: 벤질 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-4-메틸-3-옥소-피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미



[1272]

[1273] 디클로로메탄 (60 mL) 중 벤질 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-히드록시-4-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (6 g, 14.2 mmol, 1 당량)의 혼합물에 25°C에서 데스-마르틴 퍼아이오디난 (12.06 g, 28.4 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이어서 혼합물을 45°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (70 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (75 mL)로 추출하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 합한 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 = (92:8→92:8)로 용리시키면서 정제하여 벤질 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-4-메틸-3-옥소-피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미 (4.63 g, 수율 78%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[1274] LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 420 (M+H)⁺, RT: 1.09분 ¹H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d₃) δ ppm 0.76 - 0.90 (m, 3 H), 2.44 - 2.51 (m, 1 H), 2.54 - 2.69 (m, 1 H), 2.92 - 3.09 (m, 1 H), 3.21 - 3.33 (m, 1 H), 4.12 - 4.24 (m, 1 H), 4.30 - 4.43 (m, 1 H), 4.96 (br d, 1 H), 4.92 - 5.24 (m, 1 H), 6.94 - 7.05 (m, 2 H), 7.33 - 7.41 (m, 5 H), 7.43 - 7.53 (m, 1 H).



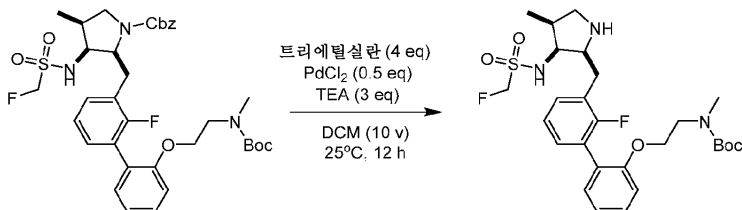
[1284]

[1285]

THF (12 mL) 중 수득한 벤질 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-(플루오로메틸술폰아미노)-4-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미 (1.15 g, 2.22 mmol, 1 당량)의 혼합물에 tert-부틸 N-메틸-N-[2-[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]에틸]카르바메이트 (1.82 g, 3.33 mmol, 69% 순도, 1.2 당량), K₃PO₄ (1.42 g, 6.67 mmol, 3 당량) 및 Xphos-Pd-G3 (188 mg, 222 μ mol, 0.1 당량)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 추출하였다. 수성 상을 추가로 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 아세토니트릴 (4.5 mL)로 용해시켰다. 여과물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 C18 75 x 30 mm x 3 μ m; 이동상: [물 (NH₄HCO₃) - 아세토니트릴]; B%: 50% - 70%, 8분)에 의해 정제하여 벤질 2-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-3-(플루오로메틸술폰아미노)-4-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미 (460 mg, 수율 30%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 588 (M+H-100)⁺, RT: 0.92 분.

[1286]

단계 8: tert-부틸 N-[2-[2-[2-플루오로-3-[[3-(플루오로메틸술폰아미노)-4-메틸-피롤리딘-2-일]메틸]페닐]페녹시]에틸]-N-메틸-카르바메이트_시스 라세미



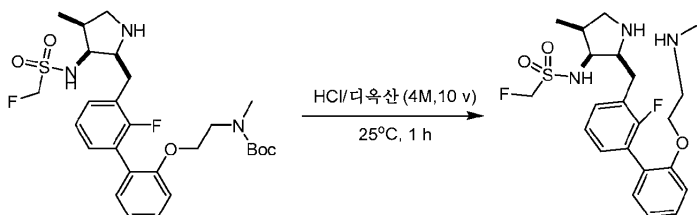
[1287]

[1288]

디클로로메탄 (4.5 mL) 중 벤질 2-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-3-(플루오로메틸술폰아미노)-4-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트_시스 라세미 (450 mg, 654 μ mol, 1 당량) 및 트리에틸실란 (300 mg, 2.6 mmol, 420 μ L, 4 당량)의 혼합물에 PdCl₂ (58 mg, 327 μ mol, 0.5 당량) 및 트리에틸아민 (200 mg, 1.96 mmol, 275 μ L, 3 당량)을 25°C에서 첨가하였다. N₂를 반응 혼합물에 2분 동안 버블링하였다. 이어서 전체 반응 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 추출하였다. 수성 상을 추가로 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 N-[2-[2-[3-[[[(2S,3R,4S)-3-(디플루오로메틸술폰아미노)-4-플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-2-플루오로-페닐]-4,6-디플루오로-페녹시]에틸]-N-메틸-카르바메이트_시스 라세미 (300 mg, 수율 83%)를 황색 oil로서 수득하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 611 (M+AcOH)⁺, RT: 1.00분.

[1289]

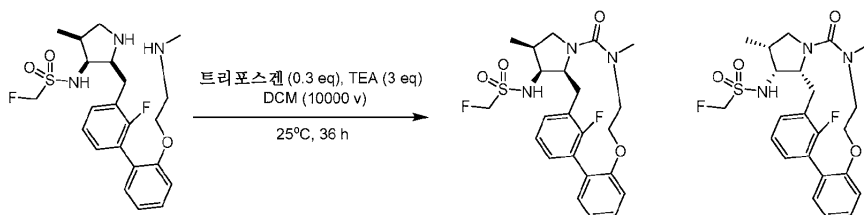
단계 9: 1-플루오로-N-[2-[2-[2-플루오로-3-[2-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]페닐]메틸]-4-메틸-피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드_시스 라세미



[1290]

[1291] tert-부틸-N-[2-[2-[3-[(2S,3R,4S)-3-(디플루오로메틸술폰닐아미노)-4-플루오로-피롤리딘-2-일]메틸]-2-플루오로-페닐]-4,6-디플루오로-페녹시]에틸]-N-메틸-카르바메이트_시스 라세미 (300 mg, 540 μ mol, 1 당량)를 HCl/디옥산 (3 mL) 중에 용해시키고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 1-플루오로-N-[2-[2-플루오로-3-[2-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]페닐]메틸]-4-메틸-피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드_시스 라세미 (240 mg, 수율 98%)를 오렌지색 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 어떠한 정제도 없이 사용하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 454 (M+H)⁺, RT: 0.54분.

[1292] 단계 10: 1-플루오로-N-((4²S,4³S,4⁴S)-2²-플루오로-4⁴,6-디메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일)메탄술폰아미드 및 1-플루오로-N-((4²R,4³R,4⁴R)-2²-플루오로-4⁴,6-디메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일)메탄술폰아미드

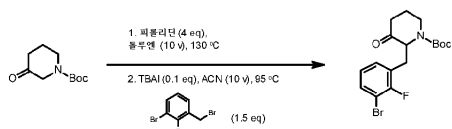


[1293]

[1294] 디클로로메탄 (1.45 L) 중 1-플루오로-N-[2-[2-플루오로-3-[2-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]페닐]메틸]-4-메틸-피롤리딘-3-일]메탄술폰아미드_시스 라세미 (145 mg, 320 μ mol, 1 당량)의 용액에 트리ethyl아민 (97 mg, 960 μ mol, 135 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1분 동안 교반하였다. 이어서 디클로로메탄 (1 mL) 중 트리phosgene (28 mg, 95.9 μ mol, 0.3 당량)의 용액을 적가하고, 전체 반응 혼합물을 25℃에서 36시간 동안 교반하였다. 3개의 반응을 상기 기재된 바와 같이 설정하고, 모든 4개의 반응 혼합물을 함께 합하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디메틸 포름아미드 (1.5 mL)로 용해시키고, 용액을 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메닉스 C18 75 x 30 mm x 3 μ m; 이동상: [물 (NH₃ H₂O + NH₄HCO₃) - 아세트니트릴]; B%: 35%-65%, 8분)에 의해 정제하여 라세미 목적 화합물 (71 mg, 순도 99%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가로 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 AD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); 이동상: [Neu-IPA]; B%: 50%-50%, 10분)에 의해 분리하여 1-플루오로-N-((4²S,4³S,4⁴S)-2²-플루오로-4⁴,6-디메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일)메탄술폰아미드 (26.9 mg, 37% 수율)를 백색 고체로서, 그리고 1-플루오로-N-((4²R,4³R,4⁴R)-2²-플루오로-4⁴,6-디메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4³-일)메탄술폰아미드 (21.3 mg, 수율 30%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1295] 실시예 3. 실시예 3의 제조 절차

[1296] 단계 1: tert-부틸 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트

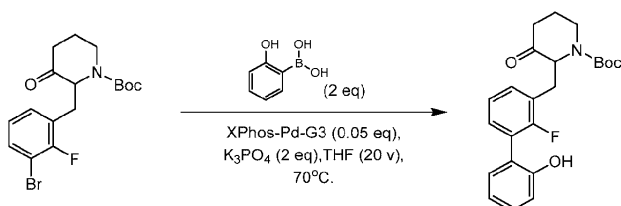


[1297]

[1298] 톨루엔 (500 mL) 중 피페리딘-3-온-N-tert-부틸옥시카르바메이트 (50 g, 250 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 피롤리딘 (71 g, 1.00 mol, 84 mL, 4 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하고, 질소 분위기 하에 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 (500 mL) 중에 용해시킨 다음, 0℃로 냉각시켰다. 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (3.68 g, 9.95 mmol, 0.1 당량) 및 1-브로모-3-(브로모메틸)-2-플루오로-벤젠 (40 g, 149.30 mmol, 1.5 당량)을 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 95℃로 가열하고, 질소 분위기 하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (500 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1로 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카

트복실레이트 (25 g, 수율 26.1%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 332 ($M-tBu$)⁺, RT: 0.88분.

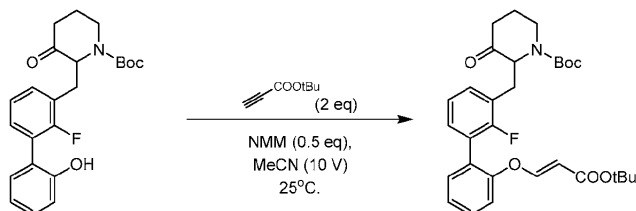
[1299] 단계 2: tert-부틸 2-[[2-플루오로-3-(2-히드록시페닐)페닐]메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트



[1300]

[1301] THF (200 mL) 중 tert-부틸 2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 25.9 mmol, 1 당량) 및 (2-히드록시페닐)보론산 (7.14 g, 51.8 mmol, 2 당량)의 용액에 N₂ 하에 25°C에서 Xphos-Pd-G3 (1.10 g, 1.29 mmol, 0.05 당량) 및 K₃PO₄ (10.99 g, 51.8 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1로 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 2-[[2-플루오로-3-(2-히드록시페닐)페닐]메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 수율, 87%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 300 ($M-100+H$)⁺, RT: 0.82 분.

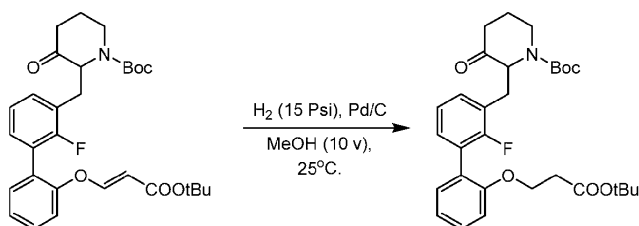
[1302] 단계 3: tert-부틸 2-[[3-[2-[(E)-3-tert-부톡시-3-옥소-프로프-1-에녹시]페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트



[1303]

[1304] MeCN (95 mL) 중 tert-부틸 2-[[2-플루오로-3-(2-히드록시페닐)페닐]메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (9.5 g, 20.2 mmol, 85% 순도, 1 당량) 및 tert-부틸 프로프-2-이노에이트 (5.10 g, 40.4 mmol, 5.55 mL, 2 당량)의 용액에 N-메틸-모르폴린 (1.02 g, 10.11 mmol, 1.11 mL, 0.5 당량)을 N₂ 하에 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)의 첨가에 의해 퀀칭한 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1로 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 2-[[3-[2-[(E)-3-tert-부톡시-3-옥소-프로프-1-에녹시]페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (9 g, 수율, 76%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 370 ($M-155$)⁺ ($M-Boc-tBu$)⁺, RT: 0.95분.

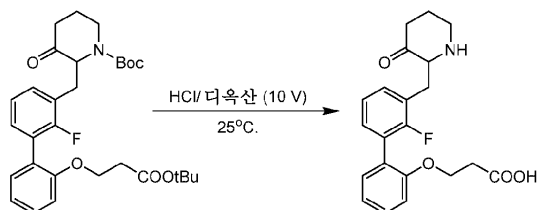
[1305] 단계 4: tert-부틸 2-[[3-[2-(3-tert-부톡시-3-옥소-프로폭시)페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트



[1306]

[1307] MeOH (22.5 mL) 중 tert-부틸 2-[[3-[2-(E)-3-tert-부톡시-3-옥소-프로프-1-에녹시]페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (2.25 g, 4.28 mmol, 1 당량)의 용액에 Pd/C (560 mg, 목탄 상 10%)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고, H₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15 psi) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 3개의 추가의 반응을 상기 상술된 바와 같이 설정하였다. 모든 4개의 반응 혼합물을 합하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1→10/1로 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 2-[[3-[2-(3-tert-부톡시-3-옥소-프로폭시)페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (5.5 g, 수율, 55%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 372 (M-Boc-t-Bu)⁺, RT: 0.88분.

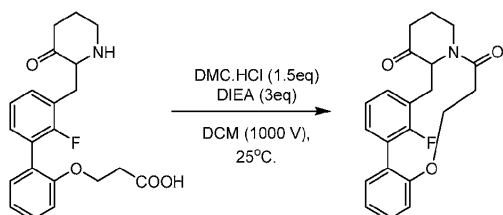
[1308] 단계 5: 3-[2-[2-플루오로-3-[(3-옥소-2-피페리딜)메틸]페닐]페녹시]프로판산



[1309]

[1310] 2 N HCl/디옥산 (55 mL) 중 tert-부틸 2-[[3-[2-(3-tert-부톡시-3-옥소-프로폭시)페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (5.5 g, 10.42 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-[2-[2-플루오로-3-[(3-옥소-2-피페리딜)메틸]페닐]페녹시]프로판산 (5 g, 수율, 100%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 404 (M+H)⁺, RT: 0.57분.

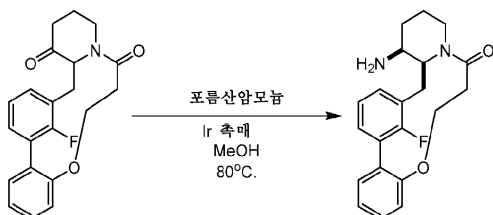
[1311] 단계 6: 2²-플루오로-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³,5-디온



[1312]

[1313] 디클로로메탄 (5 L) 중 3-[2-[2-플루오로-3-[(3-옥소-2-피페리딜)메틸]페닐]페녹시]프로판산 (5 g, 13.5 mmol, 1 당량)의 용액에 2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디히드로이미다졸-1-움 클로라이드 (3.41 g, 20.2 mmol, 1.5 당량) 및 DIEA (5.2 g, 40.4 mmol, 7.0 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 0/1로 용리)에 의해 정제하여 2²-플루오로-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³,5-디온 (2.8 g, 수율, 53%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 354 (M+H)⁺, RT: 0.70분

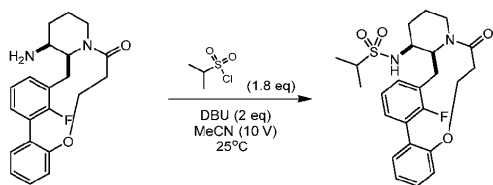
[1314] 단계 7: (4²S,4³S)-4³-아미노-2²-플루오로-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나 시클로옥타판-5-온 _시스 라세미



[1315]

[1316] MeOH (20 mL) 중 2²-플루오로-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³,5-디온 (200 mg, 570 μ mol, 1 당량)의 용액에 포름산암모늄 (107 mg, 1.70 mmol, 3 당량) 및 비스[2-(2-피리딜)페닐]이리듐 (1+);2-(2-피리딜)피리딘 헥사플루오로포스페이트 (7.15 mg, 8.5 μ mol, 0.015 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100 * 30 mm * 10 μ m; 이동상: [물 (NH₄HCO₃) - 아세트오니트릴]; B%: 25% - 45%, 8분)에 의해 정제하여 (4²S,4³S)-4³-아미노-2²-플루오로-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나 시클로옥타판-5-온_시스 라세미 (180 mg, 수율, 63%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS, 방법 F: (ESI+): m/z 355 (M+H)⁺, RT: 1.54분.

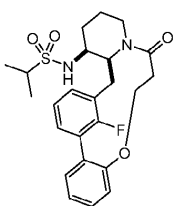
[1317] 단계 8: N-((4²S,4³S)-2²-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나 시클로옥타판-4³-일)프로판-2-술폰아미드_시스 라세미



[1318]

[1319] 아세트오니트릴 (1.8 mL) 중 (4²S,4³S)-4³-아미노-2²-플루오로-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나 시클로옥타판-5-온_시스 라세미 (180 mg, 510 μ mol, 1 당량) 및 DBU (155 mg, 1.02 mmol, 153 μ L, 2 당량)의 용액에 0℃에서 프로판-2-술폰일 클로라이드 (130 mg, 914 μ mol, 102 μ L, 1.8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 μ m; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-아세트오니트릴]; B%: 20%-50%, 8분)에 의해 정제하여 N-((4²S,4³S)-2²-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나 시클로옥타판-4³-일)프로판-2-술폰아미드_시스 라세미 (100 mg, 수율, 43%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS, 방법 E: (ESI+): m/z 461 (M+H)⁺, RT: 0.71분.

[1320] 단계 9: N-((4²S,4³S)-2²-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나 시클로옥타판-4³-일)프로판-2-술폰아미드

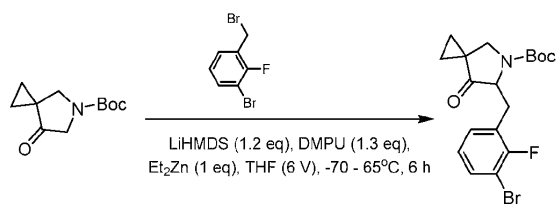


[1321]

[1322] N-((4²S,4³S)-2²-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나 시클로옥타판-4³-일)프로판-2-술폰아미드_시스 라세미 180 mg를 SFC 분리 (칼럼: 다이셀 키랄팩 AD (250 mm * 30 mm, 10 μ m); 이동상: [H₂O 중 0.1% NH₃/ ETOH]; B%: 40%-40%, 13분)에 의해 분리하여 N-((4²S,4³S)-2²-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나 시클로옥타판-4³-일)프로판-2-술폰아미드 (15 mg, 수율, 6.4%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1323] 실시예 4. 실시예 4의 제조 절차

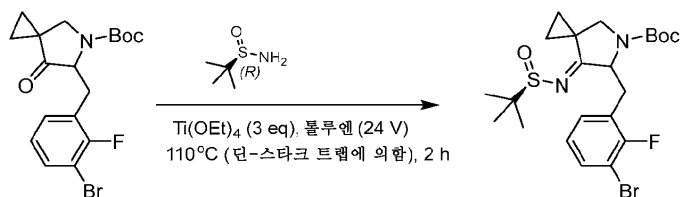
[1324] 단계 1: tert-부틸 6-(3-브로모-2-플루오로벤질)-7-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트



[1325]

[1326] 테트라히드로푸란 (1.4 L)을 질소 하에 반응기에 충전하고, LiHMDS (4.0 L, THF 중 1 M, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70°C 내지 -65°C로 냉각시켰다. THF (1.4 L) 중 tert-부틸 7-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트 (700 g, 1.0 당량)의 용액을 -70°C 내지 -65°C에서 반응기에 적가하고, 3시간 동안 교반하였다. 이어서 Et₂Zn (3.3 L, 톨루엔 중 1 M, 1.0 당량)을 -70°C 내지 -65°C에서 반응기에 적가하고, 이어서 DMPU (552 g, 1.3 당량)를 -70°C 내지 -65°C에서 반응기에 적가하였다. 이어서 THF (1.4 L) 중 1-브로모-3-(브로모메틸)-2-플루오로벤젠 (977 g, 1.1 당량)의 용액을 반응기에 적가하고, -70°C 내지 -65°C에서 적어도 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 0°C에서 빙수 (1.5 kg)에 붓고, 에틸 아세테이트 (14 L)로 2회 추출하였다. 분리하고, 유기 상을 합하고, 유기 상을 염수 (3.5 L)로 2회 세척한 다음, 유기 상을 Na₂SO₄ (500 g)로 건조시키고, 여과하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0→13:1로 용리함)로 정제하여 표제 화합물 (969 g, 수율 91.7%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS (방법 0) (ESI⁺): m/z 341.9 (M+H-55)⁺, RT: 1.97분.

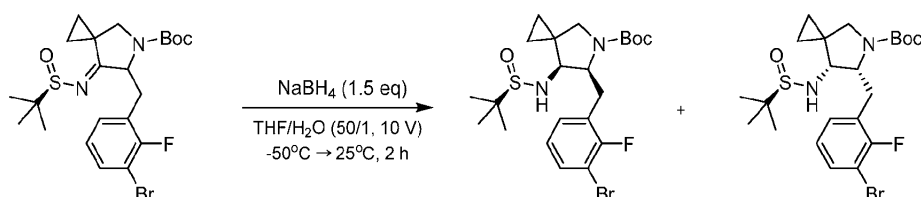
[1327] 단계 2: tert-부틸 (E/Z)-6-(3-브로모-2-플루오로벤질)-7-(((R)-tert-부틸술피닐)이미노)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트



[1328]

[1329] 톨루엔 (2.4 L) 중 tert-부틸 6-(3-브로모-2-플루오로벤질)-7-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트 (100 g, 1.0 당량)의 용액에 Ti(OEt)₄ (171.8 g, 3 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술피나미드 (70 g, 2.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C로 가열하고, 3-4시간 동안 환류하였다. 총 10개의 배치를 설정하고, 합하고, 15-25°C로 냉각시키고, 0°C에서 빙수 (1.5 kg)에 붓고, 생성된 백색 고체 침전물을 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (3 L)로 추출하고, 염수 (1 L)로 2회 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ (500 g) 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1→5:1로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물 (954 g, 75.8% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (방법 0) (ESI⁺): m/z 445.1 (M+H-56)⁺, R.T=2.18 및 2.24.

[1330] 단계 3: tert-부틸 (6S,7S)-6-(3-브로모-2-플루오로벤질)-7-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트

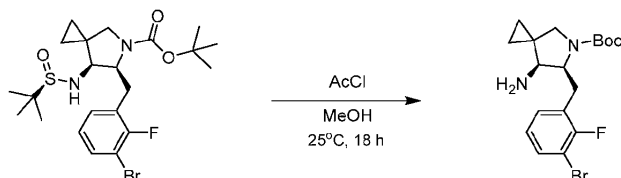


[1331]

[1332] THF (1.5 L, 10 V) 및 H₂O (30 mL, 0.2 V) 중 tert-부틸 (E/Z)-6-(3-브로모-2-플루오로벤질)-7-(((R)-tert-부틸술피닐)이미노)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트 (150 g, 1.0 당량)의 용액을 -50°C로 냉각시켰다.

NaBH₄ (17 g, 1.5 당량)를 질소 하에 -50℃에서 반응기에 첨가하였다. 혼합물을 25 ± 5℃에서 적어도 2시간 동안 교반하였다. MeOH (0.9 L)를 25-40℃에서 반응기에 첨가하고, 25 ± 5℃에서 적어도 3시간 동안 교반하였다. 또 다른 7개의 반응물을 상기와 같이 설정하고, 합하고, 진공 하에 45℃에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1→1:1로 용리시킴)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 8/1 (6 V)로 8시간 동안 연화처리하여 목적 화합물 (318 g, 30.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (방법 O) (ESI+): m/z 447.1 (M+H-56)⁺, R.T=2.03.

[1333] 단계 4: tert-부틸 (6S,7S)-7-아미노-6-(3-브로모-2-플루오로벤질)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트

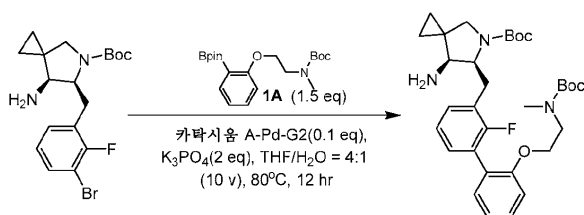


[1334]

[1335] MeOH (2.2 L) 중 tert-부틸 (6S,7S)-6-(3-브로모-2-플루오로벤질)-7-((R)-tert-부틸술피닐)아미노-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트 (110 g, 1.0 당량)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이어서 아세틸 클로라이드 (18.9 g, 1.1 당량)를 적가하고, 질소 하에 25±5℃에서 적어도 18시간 동안 교반하였다. 총 3개의 배치를 설정하고, 합하고, 0-5℃에서 포화 NaHCO₃ 용액 (2.2 L)으로 옮겼다. pH를 7 내지 8로 유지하고, 염수 (1.1 L)를 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (2.2 L)로 2회 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 합하고, Na₂SO₄ (300 g) 상에서 건조시켰다. 유기 상을 진공 하에 45℃ 미만에서 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 석유 에테르:에틸 아세테이트=10:1, 1 L로 8시간 동안 연화처리하였다. 침전물을 수집하고, 진공 <40℃ 하에 8시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (178 g, 68.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1336] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 0.39-0.68 (m, 3H), 0.88-1.02 (m, 1H), 1.07-1.33 (m, 9H), 2.96-3.09 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.44-3.72 (m, 2H), 4.26 (ddd, 1H), 6.94-7.06 (m, 1H), 7.17 (br t, 1H), 7.48 (br t, 1H).

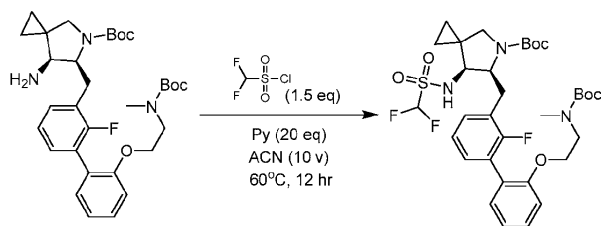
[1337] 단계 5: tert-부틸 (6S,7S)-7-아미노-6-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트



[1338]

[1339] THF (8 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 tert-부틸 (6S,7S)-7-아미노-6-(3-브로모-2-플루오로벤질)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트 (900 mg, 2.25 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 K₃PO₄ (960 mg, 4.51 mmol, 2 당량), Cpd 1A (1.28 g, 3.38 mmol, 1.5 당량) 및 카탁시움 A-Pd-G2 (151 mg, 225 μmol, 0.1 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물 (2.5 g)을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0→0/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (6S,7S)-7-아미노-6-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트 (1.2 g, 수율 89%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS, 방법 E. (ESI+): m/z 570.3 (M+H)⁺, RT: 0.746분.

[1340] 단계 6: tert-부틸 (6S,7S)-6-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-7-(디플루오로메틸술피닐아미노)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트



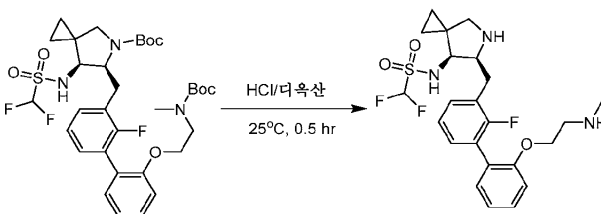
[1341]

[1342]

아세트니트릴 (14 mL) 중 tert-부틸 (6S,7S)-7-아미노-6-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트 (1.39 g, 2.44 mmol, 1 당량)의 용액에 피리딘 (3.87 g, 48.9 mmol, 3.94 mL, 20 당량)을 첨가한 다음, 디플루오로메탄술포닐 클로라이드 (551.75 mg, 3.67 mmol, 1.5 당량)를 0°C에서 첨가한 다음, 혼합물을 가열하고, 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물 (3 g)을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0→1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (6S,7S)-6-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-7-(디플루오로메탄술포닐아미노)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트 (700 mg, 수율 41%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS, 방법 E : (ESI+): m/z 584.3 (M-100)⁺, RT: 0.922분.

[1343]

단계 7: 1,1-디플루오로-N-[(6S,7S)-6-[[2-플루오로-3-[2-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]페닐]메틸]-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-일]메탄술포나미드



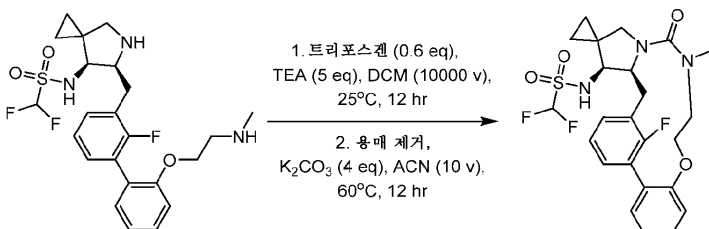
[1344]

[1345]

HCl/디옥산 (30 mL) 중 tert-부틸 (6S,7S)-6-[[3-[2-[2-[tert-부톡시카르보닐 (메틸)아미노]에톡시]페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-7-(디플루오로메탄술포닐아미노)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트 (558 mg, 816 μmol, 1 당량)의 용액을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1,1-디플루오로-N-[(6S,7S)-6-[[2-플루오로-3-[2-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]페닐]메틸]-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-일]메탄 술포나미드 (380 mg, 수율 96%)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 어떠한 정제도 없이 사용하였다. LCMS, 방법 E : (ESI+): m/z 484.2 (M+H)⁺, RT: 0.590분.

[1346]

단계 8: 1,1-디플루오로-N-((2'S,3'S)-2'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일]메탄술포나미드



[1347]

[1348]

디클로로메탄 (2.2 L) 중 1,1-디플루오로-N-[(6S,7S)-6-[[2-플루오로-3-[2-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]페닐]메틸]-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-일]메탄 술포나미드 (213 mg, 440 μmol, 1 당량)의 용액에 TEA (223 mg, 2.20 mmol, 306 μL, 5 당량)를 첨가하고, 디클로로메탄 (1 mL) 중 트리포스젠 (78 mg, 264 μmol, 0.6 당량)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 이어서 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 아세트니트릴 (2.2 mL) 및 K₂CO₃ (243 mg, 1.76 mmol, 4 당량)를 혼합물에

첨가한 다음, 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-아세트오니트릴]; B%: 35%-65%, 8분)에 의해 정제하여 1,1-디플루오로-N-((2'S,3'S)-2'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일)메탄술폰아미드 (66 mg, 수율 16%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1349]

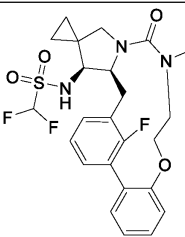
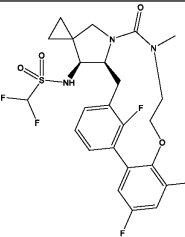
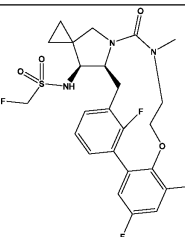
표 A: 실시예 번호 1-41 실험 세부사항

[1350]

표 A의 화합물을 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 기재된 방법에 따라 합성하였다.

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
1	1,1-디플루오로-N-((4 ² S,4 ³ R)-1 ³ ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 2.65 (d, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 3.75 (dd, 1 H), 3.90 - 4.00 (m, 2 H), 4.05 (dd, 1 H), 4.30 - 4.45 (m, 2 H), 4.40 - 4.50 (m, 1 H), 6.7 (t, 1H), 7.00 - 7.25 (m, 5H), 7.35 (t, 1H), 7.50 (s, 1H). LCMS (방법 C) m/z 520 (ES+, M+H), 2.64 분	
2	1-플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S,4 ⁴ S)-2 ² -플루오로-4 ⁴ ,6-디메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 아세트오니트릴-d ₃) δ ppm 1.00 (d, 3 H), 2.10 - 2.30 (m, 3H), 2.60 (d, 1H), 2.75 (br s, 3 H), 3.00 (t, 1 H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 4.00 - 4.20 (m, 4 H), 4.40 - 4.50 (m, 1 H), 5.10 - 5.30 (m, 1 H), 5.80 (br s, 1 H), 6.90 - 7.15 (m, 4 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 7.30 (td, 1H). LCMS (방법 B) m/z 480 (ES+, M+H), 2.44 분	
3	N-((4 ² S,4 ³ S)-2 ² -플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)프로판-2-술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.33 (d, 3 H), 1.40 (d, 3 H), 1.50 - 1.70 (m, 1 H), 1.75 - 1.95 (m, 3 H), 2.40 - 2.50 (m, 1H), 2.80 (br d, 1 H), 3.10 - 3.30 (m, 4 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.55 (t, 1 H), 3.80 (br d, 1 H), 4.05 - 4.15 (m, 1 H), 4.22 - 4.28 (m, 1 H), 5.00 - 5.10 (m, 1 H), 7.10 - 7.25 (m, 4 H), 7.30 (t, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H). LCMS (방법 B) m/z 461 (ES+, M+H), 2.37 분	

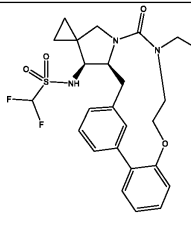
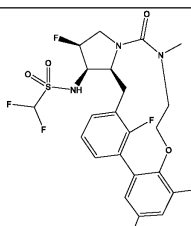
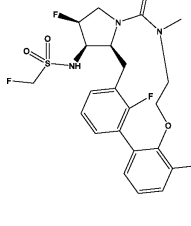
[1351]

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
4	1,1-디플루오로-N-((2'S,3'S)-2'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d ₃) δ ppm 0.60 - 0.75 (m, 3 H), 0.80 - 0.90 (m, 1 H), 2.50 - 2.60 (m, 1H), 2.70 (s, 3 H), 3.00 - 3.10 (m, 2 H), 3.50 - 3.75 (br m, 2 H), 3.77 (d, 1 H), 3.80 (d, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 4.15 - 4.25 (m, 1 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 6.40 (br s, 1 H), 6.50 (t, 1 H) 6.90 (d, 1 H), 7.00 - 7.20 (m, 3 H), 7.25 (td, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.32 (td, 1 H). LCMS (방법 C) m/z 510 (ES+, M+H), 2.94 분	
5	1,1-디플루오로-N-((2'S,3'S)-2'-트리플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 0.55 - 0.70 (m, 3 H), 1.00 - 1.10 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.90 - 2.95 (m, 1 H), 3.10 - 3.30 (m, 3 H), 3.75 (d, 1 H), 3.80 - 3.95 (m, 2 H), 3.98 (d, 1 H), 4.60 - 4.75 (m, 2 H), 6.70 (t, 1H), 6.80 - 7.00 (m, 1 H), 7.00 - 7.10 (m, 2 H), 7.15 (t, 1H), 7.30 (t, 1H). LCMS (방법 B) m/z 546 (ES+, M+H), 2.70 분	
6	1-플루오로-N-((2'S,3'S)-2',3',5'-트리플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 0.55 - 0.70 (m, 3 H), 1.00 - 1.10 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.90 - 2.95 (m, 1 H), 3.10 (t, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 3.75 (d, 1 H), 3.80 - 3.95 (m, 3 H), 4.60 - 4.70 (m, 2 H), 5.76 (q, 1 H), 5.85 (q, 1 H), 6.80 - 7.00 (m, 1 H), 7.00 - 7.10 (m, 2 H), 7.20 (t, 1H), 7.30 (t, 1H). LCMS (방법 B) m/z 528 (ES+, M+H), 2.61 분	

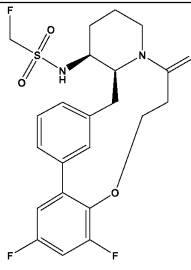
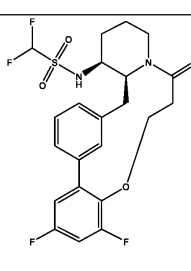
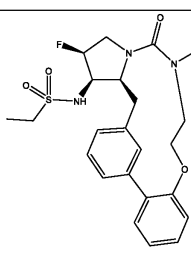
[1352]

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
7	1-플루오로-N-((4 ² S,4 ³ R)-1 ³ ,4 ⁴ ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 2.60 (t, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 3.00 (dd, 1 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 3.75 (q, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 2 H), 4.10 (q, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 4.70 (t, 1 H), 5.30 (d, 2 H), 7.00 - 7.15 (m, 4 H), 7.20 (d, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.50 (s, 1 H). LCMS (방법 B) m/z 502 (ES ⁺ , M+H), 2.55 분	
8	N-((2'S,3'S)-2',3'-디플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일)-1-플루오로메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 0.55 - 0.70 (m, 3 H), 1.00 - 1.10 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.85 - 2.90 (m, 1 H), 3.10 (t, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 3.30 - 3.40 (m, 1 H), 3.75 (d, 1 H), 3.90 - 4.10 (m, 3 H), 4.60 - 4.75 (m, 2 H), 5.80 (dq, 2 H), 7.00 - 7.25 (m, 5 H), 7.25 (t, 1 H). LCMS (방법 B) m/z 510 (ES ⁺ , M+H), 2.56 분	
9	N-((2'S,3'S)-2',3'-디플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판]-3'-일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 0.55 - 0.75 (m, 3 H), 1.00 - 1.10 (m, 1 H), 1.40 (t, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.80 - 2.90 (m, 1 H), 3.05 - 3.40 (m, 6 H), 3.75 (d, 1 H), 3.95 - 4.20 (m, 3 H), 4.60 - 4.75 (m, 2 H), 7.00 - 7.20 (m, 5 H), 7.30 (t, 1 H). LCMS (방법 B) m/z 506 (ES ⁺ , M+H), 2.53 분	

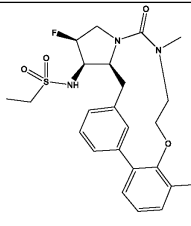
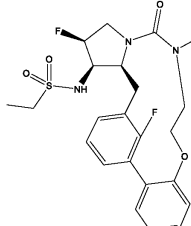
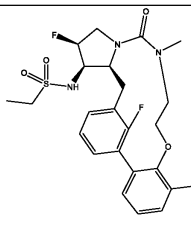
[1353]

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
10	N-((2'S,3'S)-6'-에틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-3'-일]-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 0.60 - 0.75 (m, 3 H), 1.00 - 1.10 (m, 1 H), 1.10 (t, 3 H), 2.70 (t, 1 H), 2.80 - 2.90 (m, 2 H), 3.25 (d, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.80 (d, 1 H), 3.90 (t, 2 H), 4.05 - 4.20 (m, 2 H), 4.70 - 4.75 (m, 1 H), 6.65 (t, 1 H), 6.90 - 7.00 (m, 2 H), 7.10 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.60 (s, 1 H). LCMS (방법 B) m/z 506 (ES ⁺ , M+H), 2.70 분	
11	1,1-디플루오로-N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,1 ⁵ ,2 ² ,4 ⁴ -테트라플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d ₃) δ ppm 2.60 (s, 3 H), 2.70 (d, 1 H), 3.00 (t, 1 H), 3.10 (d, 1 H), 3.60 (dd, 1 H), 3.80 (dd, 1 H), 4.00 - 4.20 (m, 3 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 5.20 (dt, 1 H), 6.55 (t, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 1 H), 7.00 - 7.15 (m, 2 H), 7.20 (t, 1 H), 7.30 (t, 1 H). LCMS (방법 B) m/z 538 (ES ⁺ , M+H), 2.61 분	
12	1-플루오로-N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d ₃) δ ppm 2.60 (s, 3 H), 2.70 (d, 1 H), 3.00 (t, 1 H), 3.10 (d, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.80 (dd, 1 H), 4.00 - 4.20 (m, 3 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 5.10 - 5.40 (m, 3 H), 6.40 (br s, 1 H), 7.00 - 7.30 (m, 6 H). LCMS (방법 C) m/z 502 (ES ⁺ , M+H), 2.86 분	

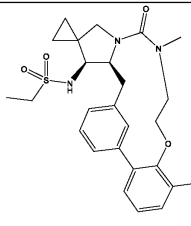
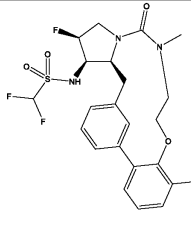
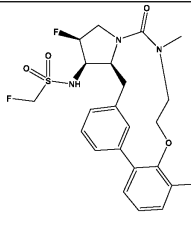
[1354]

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
13	N-((4 ² S,4 ³ S)-1 ³ ,1 ⁵ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1-플루오로메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d ₃) δ ppm 1.60 - 1.75 (m, 2 H), 1.80 - 1.90 (m, 2 H), 2.00 - 2.05 (m, 2 H), 2.80 - 3.00 (m, 2 H), 3.20 (t, 1 H), 3.45 (t, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 2 H), 3.95 (d, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 4.80 - 4.90 (m, 1 H), 5.10 - 5.30 (m, 2 H), 6.10 (br s, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 2 H). LCMS (방법 C) m/z 469 (ES ⁺ , M+H), 2.89 분	
14	N-((4 ² S,4 ³ S)-1 ³ ,1 ⁵ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d ₃) δ ppm 1.60 - 1.75 (m, 1 H), 1.75 - 1.90 (m, 3 H), 2.05 (ddd, 1 H), 2.80 (dd, 1 H), 2.95 (d, 1 H), 3.20 - 3.25 (m, 1 H), 3.45 (t, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 2 H), 4.00 (d, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 4.80 - 4.90 (m, 1 H), 6.50 (t, 1 H), 7.00 - 7.15 (m, 2 H), 7.20 - 7.40 (m, 4 H). LCMS (방법 C) m/z 487 (ES ⁺ , M+H), 2.97 분	
15	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-4 ⁴ -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.50 (t, 3 H), 2.60 (d, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.95 (d, 1 H), 3.20 (q, 2 H), 3.30 (d, 1 H), 3.60 - 3.80 (m, 1 H), 3.90 - 4.25 (m, 5 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 4.75 - 4.90 (m, 2 H), 5.75 (dt, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.60 (s, 1 H). LCMS (방법 B) m/z 462 (ES ⁺ , M+H), 2.48 분	

[1355]

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
16	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.50 (t, 3 H), 2.60 - 2.70 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 3.05 (dd, 1 H), 3.20 (q, 2 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 3.65 (ddd, 1 H), 3.95 (dd, 2 H), 4.00 - 4.25 (m, 3 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 4.90 (d, 1 H), 5.20 (dt, 1 H), 7.00 - 7.15 (m, 3 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 7.40 (t, 1 H), 7.50 (s, 1 H). LCMS (방법 C) m/z 478 (ES-, M-H), 2.84 분	
17	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-2 ² ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.50 (t, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 3.10 (t, 1 H), 3.20 (q, 2 H), 3.30 (d, 1 H), 3.70 (ddd, 1 H), 3.95 - 4.15 (m, 4 H), 4.30 (t, 1 H), 4.80 - 4.80 (m, 2 H), 5.20 (dt, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 7.10 - 7.25 (m, 3 H), 7.30 - 7.40 (m, 2 H). LCMS (방법 B) m/z 480 (ES+, M+H), 2.47 분	
18	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,2 ² ,4 ⁴ -트리플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.50 (t, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.80 (d, 1 H), 3.00 - 3.25 (m, 4 H), 3.65 (ddd, 1 H), 3.90 (d, 1 H), 4.05 - 4.15 (m, 3 H), 4.70 - 5.00 (m, 3 H), 5.20 (dt, 1 H), 6.95 - 7.25 (m, 6 H). LCMS (방법 B) m/z 498 (ES+, M+H), 2.53 분	

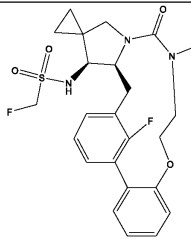
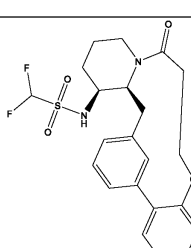
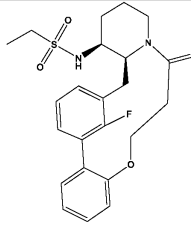
[1356]

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
19	N-((2'S,3'S)-3'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-3'-일)에탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.60 - 0.70 (m, 2 H), 0.75 - 0.80 (m, 1 H), 0.90 - 1.00 (m, 1 H), 1.40 (t, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.75 (dd, 1 H), 3.05 (dd, 1 H), 3.15 - 3.20 (m, 3 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 3.50 (d, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 1 H), 3.80 - 3.90 (m, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 4.20 (t, 1 H), 4.60 - 4.75 (m, 2 H), 7.00 - 7.15 (m, 4 H), 7.20 (d, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.50 (s, 1 H). LCMS (방법 B) m/z 488 (ES+, M+H), 2.62 분	
20	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ ppm 2.50 - 2.75 (m, 4 H), 2.90 (dd, 1 H), 3.05 (dd, 1 H), 3.25 (dd, 1 H), 3.70 (ddd, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 4.10 - 4.22 (m, 3 H), 4.45 - 4.60 (m, 2 H), 5.20 (dt, 1 H), 6.60 (t, 1 H), 7.00 - 7.25 (m, 5 H), 7.30 (t, 1 H), 7.60 (s, 1 H). LCMS (방법 C) m/z 502 (ES+, M+H), 2.86 분	
21	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-1 ³ ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)-1-플루오로메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ ppm 2.50 - 2.60 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.90 (dd, 1 H), 3.20 (dt, 1 H), 3.70 (ddd, 1 H), 3.80 (dd, 1 H), 4.00 - 4.20 (m, 3 H), 4.45 - 4.60 (m, 2 H), 5.25 - 5.50 (m, 2 H), 6.30 (d, 1 H), 7.00 - 7.40 (m, 6 H), 7.60 (s, 1 H). LCMS (방법 C) m/z 484 (ES+, M+H), 2.87 분	

[1357]

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
22	N-((2'S,3'S)-6'-(2,2-디플루오로에틸)-3'-플루오로-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-3'-일]-1-플루오로메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.50 - 1.00 (m, 4 H), 2.50 - 2.60 (m, 2 H), 2.80 (d, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 3.20 - 3.25 (m, 1 H), 3.60 - 3.85 (m, 3 H), 3.95 - 4.15 (m, 2 H), 4.35 (t, 1 H), 4.40 - 4.50 (m, 1 H), 5.45 (dq, 2 H), 5.95 (tt, 1 H), 7.05 - 7.30 (m, 5 H), 7.35 (t, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 8.1 (d, 1 H). LCMS (방법 C) m/z 542 (ES ⁺ , M+H), 3.12 분	
23	N-((4 ² S,4 ³ R)-4 ⁴ ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)에탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.40 (t, 3 H), 2.60 (t, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 3.05 (dd, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 3.40 (d, 1 H), 3.80 (q, 1 H), 3.90 - 4.10 (m, 3 H), 4.20 (t, 1 H), 4.25 - 4.40 (m, 1 H), 4.80 - 4.90 (m, 1 H), 5.00 - 5.10 (m, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 3 H), 7.35 (t, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.60 (s, 1 H). LCMS (방법 B) m/z 480 (ES ⁺ , M+H), 2.47 분	
24	1,1-디플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S)-1 ³ -플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.45 - 1.55 (m, 1 H), 1.65 - 1.85 (m, 3 H), 2.00 (dd, 1 H), 2.75 (dd, 1 H), 2.90 (t, 1 H), 3.20 - 3.50 (m, 3 H), 3.55 (t, 1 H), 3.90 - 4.00 (m, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 4.75 - 4.85 (m, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 5 H), 7.35 (t, 1 H), 8.85 (d, 1 H). LCMS (방법 B) m/z 469 (ES ⁺ , M+H), 2.59 분	

[1358]

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
25	1-플루오로-N-((2'S,3'S)-2'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d ₃) δ ppm 0.55 - 0.70 (m, 3 H), 0.80 - 0.90 (m, 1 H), 2.65 (d, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 3.00 (t, 1 H), 3.10 (d, 1 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.60 - 3.65 (m, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.80 (d, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 4.15 - 4.25 (m, 1 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 5.25 (d, 2 H), 6.00 (br, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.00 - 7.15 (m, 3 H), 7.20 (td, 1 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.40 (td, 1 H). LCMS (방법 C) m/z 492 (ES+, M+H), 2.87 분	
26	1,1-디플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S)-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d ₃) δ ppm 1.50 - 1.65 (m, 1 H), 1.75 - 1.90 (m, 3 H), 2.15 - 2.25 (m, 2 H), 2.90 (dd, 1 H), 3.00 - 3.20 (m, 3 H), 3.65 (dt, 1 H), 3.80 (dd, 1 H), 4.00 (td, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 5.15 - 5.20 (m, 1 H), 6.5 (t, 1 H), 7.10 - 7.25 (m, 5 H), 7.30 (td, 1 H), 7.45 (dd, 1 H). LCMS (방법 C) m/z 451 (ES+, M+H), 2.86 분	
27	N-((4 ² S,4 ³ S)-2'-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)메탄술폰아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.25 - 1.30 (m, 1 H), 1.40 (t, 3 H), 1.55 - 1.70 (m, 1 H), 1.75 - 1.95 (m, 3 H), 2.40 - 2.50 (m, 1 H), 2.85 (d, 1 H), 3.20 (q, 2 H), 3.25 (t, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.55 (t, 1 H), 3.85 (d, 1 H), 4.10 (td, 1 H), 4.15 - 4.25 (m, 1 H), 5.00 - 5.05 (m, 1 H), 7.05 - 7.20 (m, 4 H), 7.25 - 7.35 (m, 3 H). LCMS (방법 B) m/z 447 (ES+, M+H), 2.34 분	

[1359]

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
28	(S)-1-플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S)-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)에탄-1-술폰아미드		
29	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-2 ² ,4 ⁴ -디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)에탄술폰아미드		
30	1-플루오로-N-((2'S,3'S)-3'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)메탄술폰아미드		
31	N-((2'S,3'S)-3',5'-디플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)-1,1-디플루오로메탄술폰아미드		
32	1-플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S)-2 ² -플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)메탄술폰아미드		

[1360]

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
33	2-플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S)-2 ² -플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)프로판-2-술폰아미드		
34	1,1-디플루오로-N-((2'S,3'S)-3'-플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-3'-일)메탄술폰아미드		
35	N-((4 ² S,4 ³ R,4 ⁴ S)-2 ² ,4 ⁴ -디플루오로-6-메틸-5-옥소-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-4 ³ -일)프로판-2-술폰아미드		
36	1-플루오로-N-((4 ² S,4 ³ S)-2 ² -플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4 ³ -일)시클로프로판-1-술폰아미드		

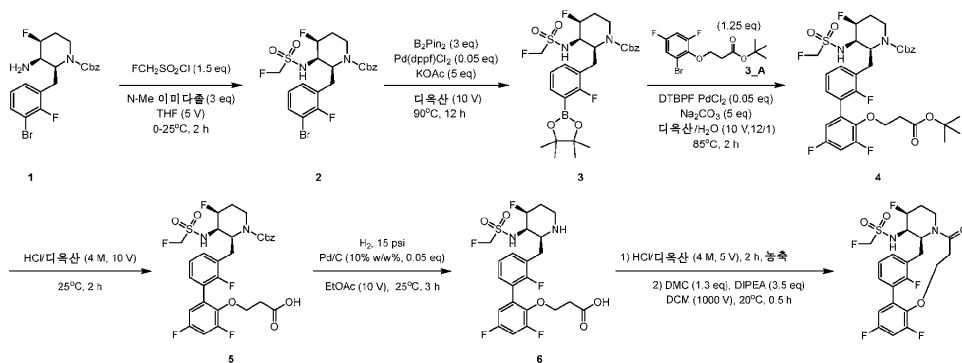
[1361]

Ex. No.	구조 명칭	구조 데이터	구조
37	N-((2'S,3'S)-6'-에틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)-1-플루오로메탄술폰아미드		
38	2-플루오로-N-((2'S,3'S)-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)프로판-2-술폰아미드		
39	1,1-디플루오로-N-((2'S,3'S)-2',3',5'-트리플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)메탄술폰아미드		
40	1-플루오로-N-((2'S,3'S)-2',3',5'-트리플루오로-6'-메틸-5'-옥소스피로[시클로프로판-1,4'-9-옥사-6-아자-4(2,1)-피롤리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나파]-3'-일)메탄술폰아미드		

[1362]

[1363]

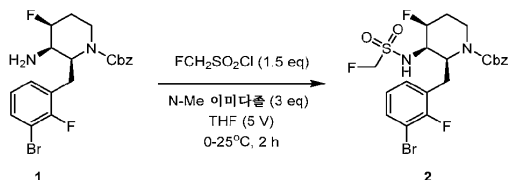
실시예 41. 화합물 125, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,1⁵,2²,4⁴-테트라플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)메탄술폰아미드의 합성.



[1364]

[1365]

중간체 2, 벤질(2S,3R,4S)-2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



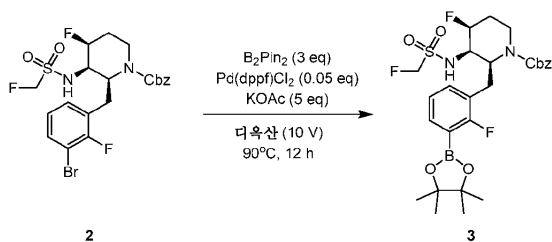
[1366]

[1367]

테트라히드로푸란 (20 mL) 중 벤질(2S,3R,4S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (1)(5.2 g, 11.8 mmol, 1 당량) 및 1-메틸이미다졸 (2.92 g, 35.5 mmol, 2.83 mL, 3 당량)의 용액에 탈기하고, 20°C에서 질소로 퍼징하였다. 플루오로메탄술포닐 클로라이드 (2.35 g, 17.8 mmol, 1.5 당량)를 테트라히드로푸란의 용액 (6 mL) 중에 용해시키고, 0°C에서 적가하고, 혼합물을 0-25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르: tert-부틸 메틸 에테르 (10:1, 20 mL)로 연화처리하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 석유 에테르:tert-부틸 메틸 에테르 (10:1, 5 mL)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 벤질(2S,3R,4S)-2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-4-플루오로-3-(플루오로메틸술포닐아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (5.3 g, 84% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75-2.05 (m, 2 H), 2.90-3.05 (br t, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 3.65-4.00 (br m, 2 H), 4.40-4.06 (br m, 2 H), 4.80 - 5.05 (m, 2 H), 5.20-5.60 (m, 2 H), 6.80-7.15 (m, 3 H), 7.15-7.40 (m, 4 H), 7.50 (br t, 1 H), 8.65 (br s, 1 H)

[1368]

중간체 3, 벤질(2S,3R,4S)-4-플루오로-3-(플루오로메틸술포닐아미노)-2-[[2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[1369]

[1370]

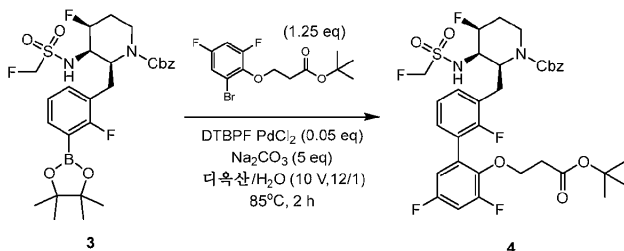
디옥산 (53 mL) 중 중간체 2 (5.3 g, 9.90 mmol, 1 당량)의 용액에 25°C에서 비스피나콜레이토디보란 (7.54 g, 29.7 mmol, 3 당량), 아세트산칼륨 (4.86 g, 49.5 mmol, 5 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂ (362 mg, 495 μmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르:에틸 아세테이트 (100:1→1:100)로 용리하는 실리카 겔 상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질(2S,3R,4S)-4-플루오로-3-(플루오로메틸술포닐아미노)-2-[[2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 3, 5.1 g, 수율 87%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1371]

LCMS, 방법 G (ESI⁺): m/z 501 (M-81)⁺, RT: 6.436분, m/z 583 (M+H)⁺, RT: 8.821분

[1372]

중간체 4, 벤질(2S,3R,4S)-2-[[3-[2-(3-tert-부톡시-3-옥소-프로폭시)-3,5-디플루오로-페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-4-플루오로-3-(플루오로메틸술포닐아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[1373]

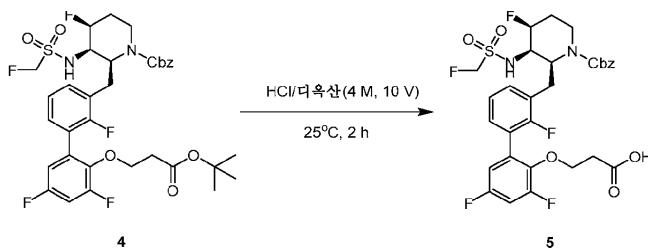
[1374]

디옥산 (23 mL) 및 물 (1.92 mL) 중 tert-부틸 3-(2-브로모-4,6-디플루오로페녹시)프로파노에이트 (1.81 g,

5.37 mmol, 1.25 당량), 중간체 3 (2.5 g, 4.29 mmol, 1 당량), 디tert-부틸 (시클로헥틸)포스판;디클로로팔라듐;철 (140 mg, 215 μ mol, 0.05 당량) 및 Na_2CO_3 (2.27 g, 21.5 mmol, 5 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 3 회 퍼징한 다음, 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 물 (30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (트리플루오로아세트산 조건, 칼럼: 페노메닉스 루나 80*30 mm * 3 μ m; 이동상: [물 (트리플루오로아세트산)- 아세토니트릴]; 구배: 8분에 걸쳐 40%-70% B)에 의해 정제하여 벤질(2S,3R,4S)-2-[[3-[2-(3-tert-부톡시-3-옥소-프로폭시)-3,5-디플루오로-페닐]-2-플루오로-페닐]메틸]-4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 4, 1.53 g, 50% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 방법 H: (ESI+): m/z 730 (M+18)⁺, RT: 3.618분

[1375]

중간체 5, 3-[2-[3-[[[(2S,3R,4S)-1-벤질옥시카르보닐-4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)-2-피페리딜]메틸]-2-플루오로-페닐]-4,6-디플루오로-페녹시]프로판산의 합성



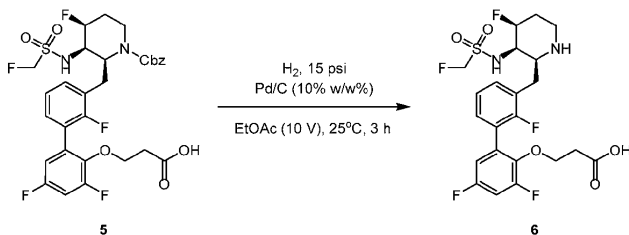
[1376]

[1377]

염산 (15 mL, 디옥산의 4 M 용액) 중 중간체 4 (1.53 g, 2.15 mmol, 1 당량)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 3-[2-[3-[[[(2S,3R,4S)-1-벤질옥시카르보닐-4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)-2-피페리딜]메틸]-2-플루오로-페닐]-4,6-디플루오로-페녹시]프로판산 (중간체 5, 1.62 g, 97.69% 수율)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.60-2.5 (m, 2 H), 2.35 (t, 1 H), 2.95-3.35 (m, 3 H), 3.70-3.95 (br m, 4 H), 4.40-5.00 (m, 4 H), 5.30-5.60 (m, 2 H), 6.80-7.50 (m, 10 H), 8.70 (br s, 1 H), 12.20 (br s, 1 H).

[1378]

중간체 6, 3-[2,4-디플루오로-6-[2-플루오로-3-[[[(2S,3R,4S)-4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산의 합성



[1379]

[1380]

에틸 아세테이트 (16 mL) 중 중간체 5 (1.62 g, 2.47 mmol, 1 당량), Pd/C (162 mg, 10% 순도)의 혼합물을 탈기하고, H₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 H₂ (15 psi) 하에 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하고, 여과물을 고진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 tert-부틸 메틸 에테르 (10 mL)로 연화처리하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, tert-부틸 메틸 에테르 (5 mL)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 3-[2,4-디플루오로-6-[2-플루오로-3-[[[(2S,3R,4S)-4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산 (중간체 6, 0.792 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

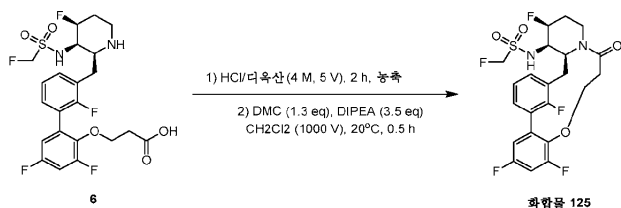
[1381]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55-1.70 (m, 2 H), 2.25-2.40 (m, 4 H), 2.60-2.90 (m, 5 H), 3.70-4.10 (m, 3 H), 4.50-4.80 (m, 1 H), 5.15-5.40 (m, 2 H), 7.00 - 7.47 (m, 5 H).

[1382]

화합물 125, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,1⁵,2²,4⁴-테트라플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-

1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)메탄술폰아미드의 합성



[1383]

[1384]

염산 (3 mL, 다옥산의 용액 4 M) 중 화합물 6 (600 mg)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 히드로클로라이드를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 디클로로메탄 (640 mL) 중 화합물 6 (HCl 염, 640 mg, 1.22 mmol, 1 당량), 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리늄 클로라이드 (229 mg, 1.59 mmol, 1.3 당량) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (554 mg, 4.29 mmol, 747 μ L, 3.5 당량)의 혼합물. 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에 의해 35°C에서 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 농축물을 빙수 (20 mL)에 붓고, 갈색 검이 형성되었다. 이어서 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 디클로로메탄 (10 mL)으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄: 아세톤 (100:1→1:100)으로 용리시키면서 정제하여 불순한 고체를 수득하였다. 잔류물을 tert-부틸 메틸 에테르 (3 mL)로 연화처리하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, tert-부틸 메틸 에테르 (1 mL)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,1⁵,2²,4⁴-테트라플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)메탄술폰아미드, 화합물 125 (180 mg, 98% 순도)를 수득하였다.

[1385]

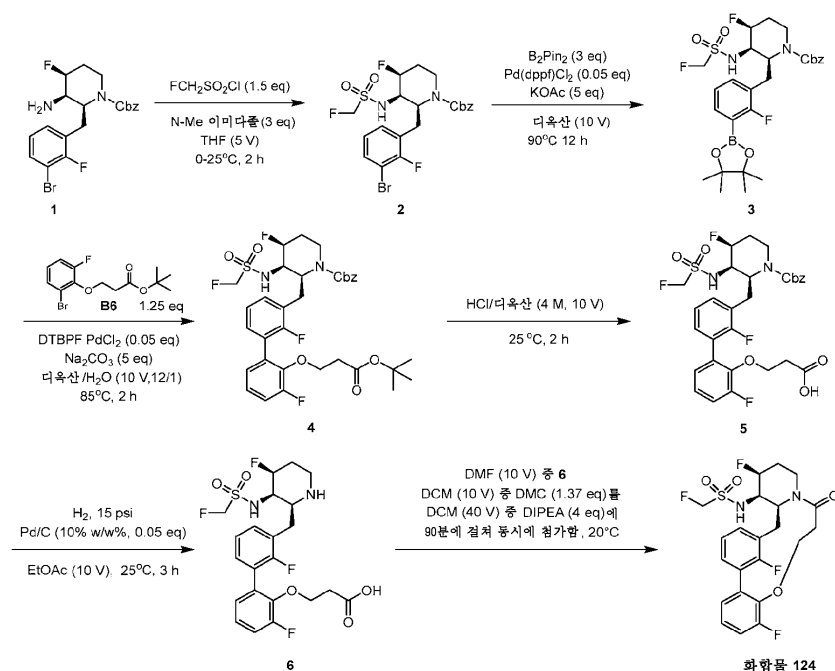
LCMS 방법 I: (ESI⁺): m/z 505 (M+H)⁺, RT: 2.511분

[1386]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80-2.05 (m, 2 H), 2.10 (ddd, 1 H), 2.95 (br d, 1 H), 3.10-3.25 (m, 2 H), 3.50-3.65 (m, 2 H), 3.80 (br dd, 2 H), 4.00-4.15 (m, 1 H), 4.75-4.85 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 5.30-5.60 (m, 2 H), 7.10-7.20 (m, 3 H), 7.25-7.30 (m, 1 H), 7.40 (ddd, 1 H), 8.60 (br s, 1 H).

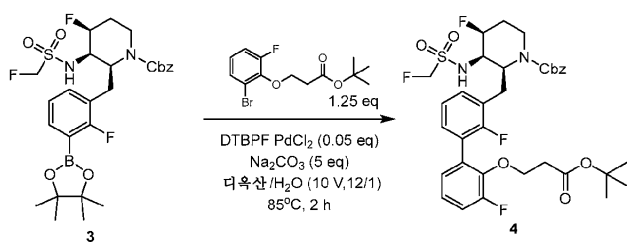
[1387]

실시예 42. 화합물 124, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,2²,4⁴-트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)메탄술폰아미드의 합성.



[1388]

- [1389] 중간체 4, tert-부틸 3-[2-[3-[[4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로파노에이트의 합성

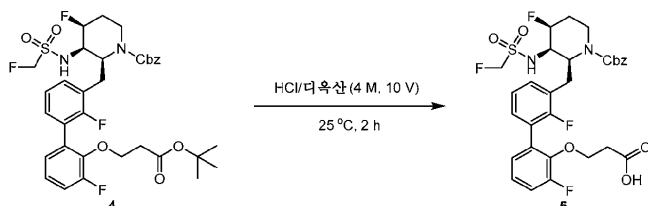


[1390]

- [1391] 1,4-디옥산 (46 mL) 및 H₂O (3.84 mL) 중 중간체 3 (5 g, 8.58 mmol, 1 당량)의 용액에 tert-부틸 3-(2-브로모-6-플루오로페녹시)프로파노에이트 (3.42 g, 10.7 mmol, 1.25 당량), Na₂CO₃ (4.55 g, 42.9 mmol, 5 당량) 및 DTBPF PdCl₂ (280 mg, 429 μmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 95°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 H₂O (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르: 에틸 아세테이트 (9:1→3:1)로 용리시키면서 실리카 겔 상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 4, tert-부틸 3-[2-[3-[[4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로파노에이트 (2.9 g, 수율 49%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS 방법 I (ESI+): m/z 595.2 (M+H)⁺, RT: 3.146분

[1392]

- 중간체 5, 3-[2-[3-[[[(2S,3R,4S)-1-벤질옥시카르보닐-4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)-2-피페리딜]메틸]-2-플루오로-페닐]-6-플루오로-페녹시]프로판산의 합성



[1393]

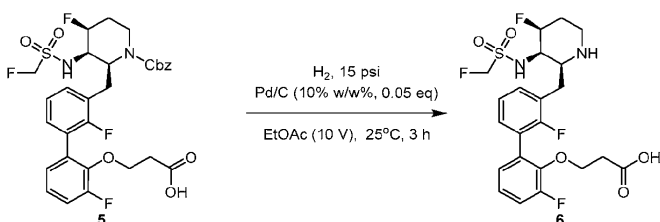
- [1394] HCl/디옥산 (4 M, 40.00 mL, 27.8 당량) 중 화합물 4 (4 g, 5.76 mmol, 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 5, 3-[2-[3-[[[(2S,3R,4S)-1-벤질옥시카르보닐-4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)-2-피페리딜]메틸]-2-플루오로-페닐]-6-플루오로-페녹시]프로판산 (3.3 g, 수율 90%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1395]

- LCMS 방법 I (ESI+): m/z 595.2 (M+H-44)⁺, RT: 2.713분

[1396]

- 중간체 6인 tert-부틸 3-[2-[3-[[4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로파노에이트의 합성



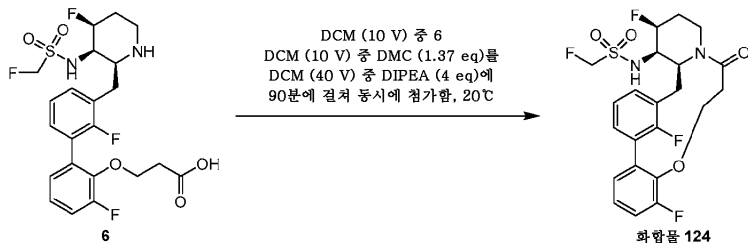
[1397]

- [1398] EtOAc (28 mL) 중 중간체 5 (2.8 g, 4.38 mmol, 1 당량)의 용액에 Pd/C (233 mg, 219 μmol, 10% w/w, 0.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 (15 psi) 하에 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 25°C에서 5분 동안 EA: PE=4:1로 연화처리하여 중간체 6, tert-부틸 3-[2-[3-[[4-플루오로-3-(플루오로메틸술폰닐아미노)-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로파노에이트 (2.9 g, 수율 49%)를 황색 고체로서 수득하였다.

노에이트 (1.9 g, 수율 86%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[1399] LCMS 방법 I (ESI+): m/z 505.2 (M+H)⁺, RT: 1.980분

[1400] 화합물 124, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,2²,4⁴-트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)메탄술폰아미드의 합성

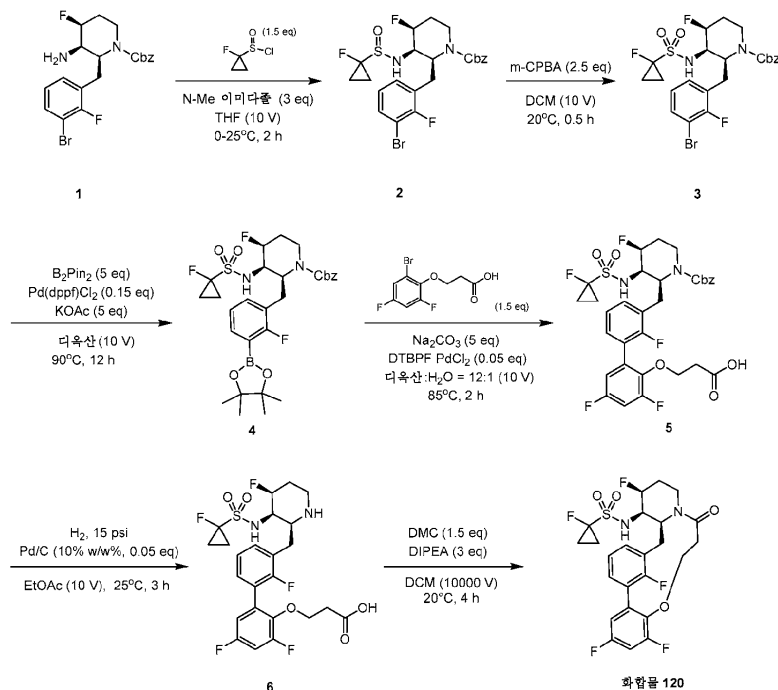


[1401]

[1402] 디메틸포름아미드 (0.54 mL) 중 중간체 6 (53.6 mg, 99 μ mol, 1 당량, HCl 염)의 용액, 디클로로메탄 (0.54 mL) 중 2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디히드로이미다졸-1-움 클로라이드 (23 mg, 138 μ mol, 1.37 당량)의 용액 및 디이소프로필에틸아민 (256 mg, 1.98 mmol, 20 당량)을 디클로로메탄 (107.2 mL)에 25°C에서 30초마다 동시에 첨가하였다. 동일한 양의 화합물 124 및 2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디히드로이미다졸-1-움 클로라이드를 혼합물에 49회 동안 첨가하였다. 그리고 디이소프로필에틸아민 (256 mg, 1.98 mmol, 20 당량)을 혼합물에 5 배치마다 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙수 (5 mL)의 첨가에 의해 케칭한 다음, 디클로로메탄 (5 mL)으로 희석하고, 디클로로메탄 (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (중성 조건)에 의해 정제하여 화합물 124, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,2²,4⁴-트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)메탄술폰아미드 (780 mg 순도: 98% 및 120 mg 순도: 95%, 수율 34.6%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1403] LCMS 방법 I (ESI+): m/z 487.1 (M+H)⁺, RT: 2.584분 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80-2.00 (m, 2 H), 2.05-2.20 (m, 1 H), 2.95 (br d, 1 H), 3.10-3.25 (m, 2 H), 3.50-3.70 (m, 2 H), 3.80-3.85 (m, 1 H), 3.90-4.00 (m, 1 H), 4.05-4.15 (m, 1 H), 4.80 (br dd, 1 H), 4.85-5.00 (m, 1 H), 5.35-5.60 (m, 2 H), 7.05-7.20 (m, 2 H), 7.30-7.40 (m, 1 H), 8.60 (br s, 1 H).

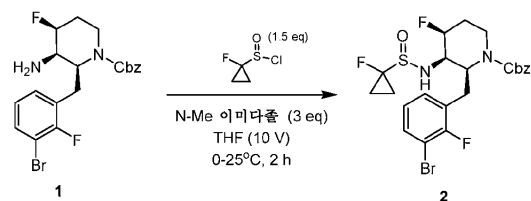
[1404] 실시예 43. 화합물 120, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,1⁵,2²,4⁴-테트라플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드의 합성.



[1405]

[1406]

중간체 2인 벤질(2S,3R,4S)-2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술피닐아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



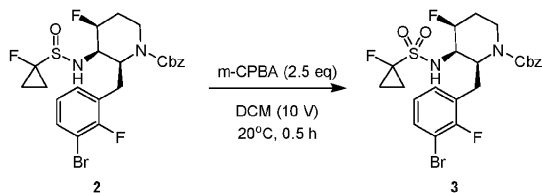
[1407]

[1408]

테트라히드로푸란 (2 mL) 중 중간체 1 (200 mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 용액에 0°C 에서 2-메틸-1H-이미다졸 (112 mg, 1.37 mmol, 3 당량) 및 1-플루오로시클로프로판술피닐 클로라이드 (97 mg, 0.68 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C 에서 수성 시트르산 용액 (1 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 물 (1 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 후속 단계 반응에 정제 없이 사용하였다. 조 생성물 중간체 2, 벤질(2S,3R,4S)-2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술피닐아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (250 mg, 61% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS 방법 J (ESI+): m/z 567.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$), RT: 0.867 분

[1409]

중간체 3, 벤질(2S,3R,4S)-2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술피닐아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



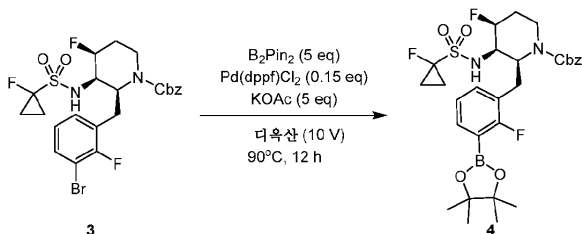
[1410]

[1411]

디클로로메탄 (2.5 mL) 중 중간체 2 (237 mg, 0.27 mmol, 61% 순도, 1 당량)의 용액에 $m\text{-CPBA}$ (117 mg, 0.66 mmol, 98% 순도, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 포화 아황산나트륨 수용액 (2.5 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 디클로로메탄 (5 mL x 3)으로 추출하였다.

합한 유기 층을 염수 (8 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 후속 단계 반응에 정제 없이 사용하였다. 조 생성물 중간체 3, 벤질(2S,3R,4S)-2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (238 mg, 수율 99%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS 방법 J (ESI+): m/z 561.1 (M+H)⁺, RT: 0.845 분

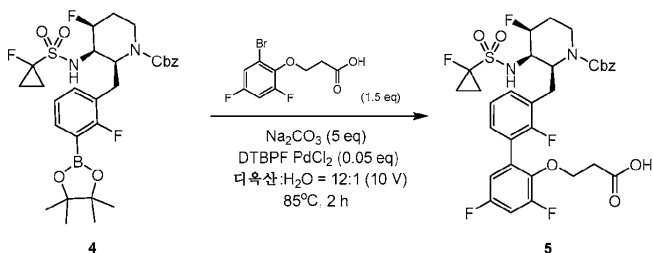
[1412] 중간체 4, 벤질(2S,3R,4S)-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-[[2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[1413]

[1414] 디옥산 (0.5 mL) 중 중간체 3 (50 mg, 65 μmol, 73% 순도, 1 당량), KOAc (32 mg, 325 μmol, 5 당량), 비스 피나콜레이트디보란 (83 mg, 325 μmol, 5 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂ (7 mg, 9.8 μmol, 0.15 당량)의 용액을 탈기 하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (1 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 또 다른 3개의 반응을 설정하였다. 그리고 모든 4개의 반응물을 합하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:2)에 의해 정제하여 중간체 4, 벤질(2S,3R,4S)-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-[[2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트 (114 mg, 수율 53%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS 방법 J (ESI+): m/z 631.1 (M+23)⁺, RT: 2.194분

[1415] 중간체 5, 3-[2-[3-[[[(2S,3R,4S)-1-벤질옥시카르보닐-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딘]메틸]-2-플루오로-페닐]-4,6-디플루오로-페녹시]프로판산의 합성



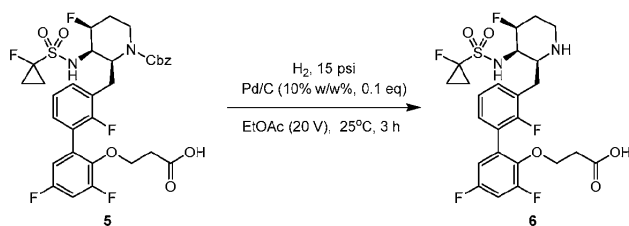
[1416]

[1417] 1,4-디옥산 (0.23 mL) 및 H₂O (0.02 mL) 중 중간체 4 (50 mg, 60 μmol, 73% 순도, 1 당량), 3-(2-브로모-4,6-디플루오로-페녹시)프로판산 (29 mg, 90 μmol, 88% 순도, 1.5 당량), 디tert-부틸 (시클로헥틸)포스판:디클로로팔라듐:철 (2 mg, 3 μmol, 0.05 당량), Na₂CO₃ (32 mg, 0.3 mmol, 5 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl을 사용하여 pH 3으로 조정한 다음, 에틸 아세테이트 (1 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 또 다른 동일한 반응을 수행하고, 반응 둘 다를 합하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (중성 조건)에 의해 정제하였다. 중간체 5, 3-[2-[3-[[[(2S,3R,4S)-1-벤질옥시카르보닐-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딘]메틸]-2-플루오로-페닐]-4,6-디플루오로-페녹시]프로판산 (40 mg, 수율 48%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1418] (칼럼: 페노메넥스 C18 75*30 mm*3 μm; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분). LCMS 방법 J

(ESI+): m/z 705.2 ($M + 23$)⁺, RT: 1.965분

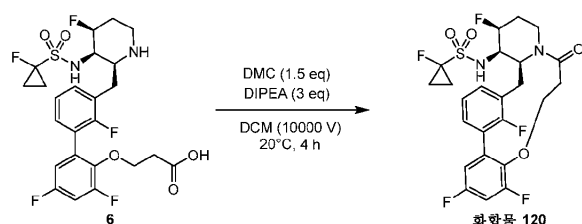
[1419] 중간체 6, 3-[2,4-디플루오로-6-[2-플루오로-3-[[[(2S,3R,4S)-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산의 합성



[1420]

[1421] 에틸 아세테이트 (0.7 mL) 중 중간체 5 (35 mg, 50 μ mol, 98% 순도, 1 당량)의 혼합물에 Pd/C (5.4 mg, 5.0 μ mol, 10% 순도, 0.1 당량)를 첨가하고, 탈기하고, H₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 H₂ 분위기 (15 Psi) 하에 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 중간체 6, 3-[2,4-디플루오로-6-[2-플루오로-3-[[[(2S,3R,4S)-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산 (30 mg, 수율 77%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 방법 J (ESI+): m/z 548.14 ($M+H$)⁺, RT: 1.337분

[1422] 화합물 120, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,1⁵,2²,4⁴-테트라플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드의 합성

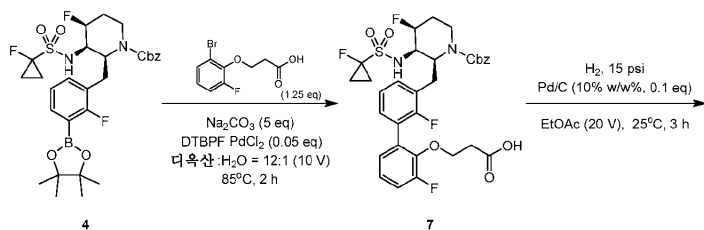
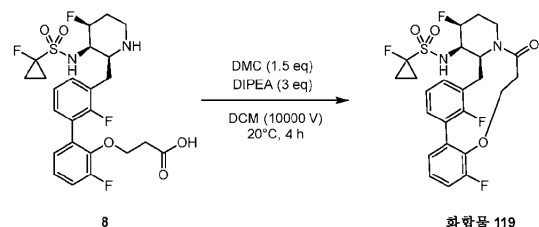


[1423]

[1424] 디클로로메탄 (500 mL) 중 중간체 6 (50 mg, 74 μ mol, 81% 순도, 1 당량)의 용액에 DIEA (29 mg, 220 μ mol, 39 μ L, 3 당량) 및 2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디히드로이미다졸-1-움 클로라이드 (19 mg, 0.11 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 첨가하고, 디클로로메탄 (10 mL x 3)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (중성 조건)에 의해 정제하여 화합물 120, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,1⁵,2²,4⁴-테트라플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드 (30 mg, 수율 77%)를 백색 고체로서 수득하였다. 정제용 칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*40 mm * 10 μ m; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-70%, 8분).

[1425] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40- 1.70 (m, 4 H), 1.85-2.20 (m, 3 H), 2.95 (br d, 1 H), 3.10-3.25 (m, 2 H), 3.50-3.75 (m, 2 H), 3.80-3.95 (m, 2 H), 4.05-4.15 (m, 1 H), 4.80-5.10 (m, 2 H), 7.05-7.25 (m, 4 H), 7.40 (ddd, 1 H), 8.80 (br s, 1 H). LCMS 방법 I (ESI+): m/z 531.0 ($M+H$)⁺, RT: 2.692분

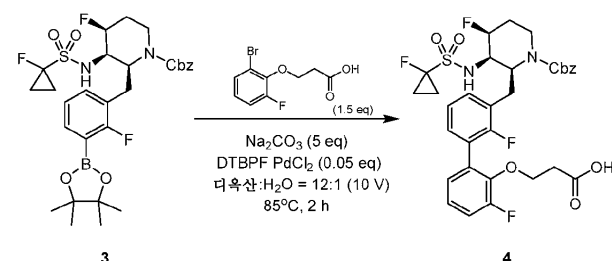
[1426] 실시예 44. 화합물 119, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,2²,4⁴-트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드의 합성.



[1427]

[1428]

중간체 7, 3-[2-[3-[[[(2S,3R,4S)-1-벤질옥시카르보닐-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰닐아미노]-2-피페리딜]메틸]-2-플루오로-페닐]-6-플루오로-페녹시]프로판산의 합성



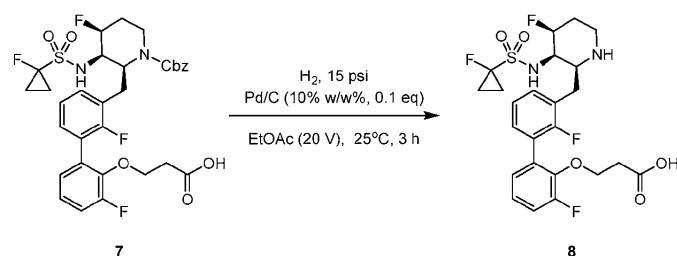
[1429]

[1430]

1,4-디옥산 (0.9 mL) 및 H₂O (0.08 mL) 중 중간체 4 (50 mg, 70 μ mol, 85% 순도, 1 당량), 3-(2-브로모-6-플루오로-페녹시)프로판산 (27.8 mg, 105 μ mol, 99% 순도, 1.5 당량), 디tert-부틸 (시클로헥틸)포스판:디클로로팔라듐:철 (2.28 mg, 3.49 μ mol, 0.05 당량), Na₂CO₃ (37 mg, 349 μ mol, 5 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl (1 mL)을 사용하여 pH 3으로 조정하고, 에틸 아세테이트 (1 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 또 다른 3개의 동일한 반응을 설정하고, 모든 4개의 반응을 합하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (중성 조건)에 의해 정제하여 중간체 7, 3-[2-[3-[[[(2S,3R,4S)-1-벤질옥시카르보닐-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰닐아미노]-2-피페리딜]메틸]-2-플루오로-페닐]-6-플루오로-페녹시]프로판산 (120 mg, 수율 64%)을 백색 고체 (칼럼: 페노메넥스 C18 75*30 mm*3 μ m; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-ACN];B%: 25%-55%, 8분)로서 수득하였다. LCMS 방법 J (ESI⁺): m/z 687.3 (M+Na)⁺, RT: 1.934분

[1431]

중간체 8, 3-[2-플루오로-6-[2-플루오로-3-[[[(2S,3R,4S)-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰닐아미노]-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산의 합성



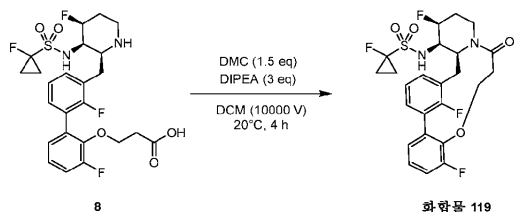
[1432]

[1433]

에틸 아세테이트 (1.2 mL) 중 중간체 7 (60 mg, 88 μ mol, 97% 순도, 1 당량)의 혼합물에 팔라듐 (9.3 mg, 8.8 μ mol, 10% 순도, 0.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 탈기하고, H₂로 3회 퍼징한 다음, H₂ 분위기 하에 25°C에서

3시간 동안 교반하였다. 또 다른 동일한 반응을 설정하고, 반응 둘 다를 합하여 잔류물을 수득하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 중간체 8, 3-[2-플루오로-6-[2-플루오로-3-[(2S,3R,4S)-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술포닐아미노]-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산 (80 mg, 수율 70%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 방법 K (ESI+): m/z 531.1 (M+H)⁺, RT: 0.586분

[1434] 화합물 119, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,2²,4⁴-트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술포아미드의 합성

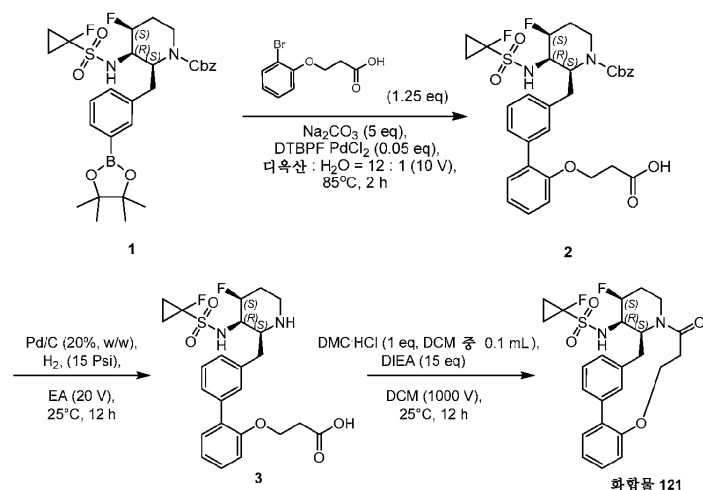


[1435]

[1436] 디클로로메탄 (750 mL) 중 중간체 8 (75 mg, 124 μ mol, 88% 순도, 1 당량)의 용액에 DIEA (48 mg, 373 μ mol, 65 μ L, 3 당량) 및 2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디히드로이미다졸-1-움 클로라이드 (32 mg, 187 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (5 mL)을 첨가하고, 디클로로메탄 (10 mL x 3)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (중성 조건)에 의해 정제하여 화합물 119, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,2²,4⁴-트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술포아미드 (27 mg, 수율 42%)를 백색 고체로서 수득하였다. 정제용 칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-70%, 8분.

[1437] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40-1.70 (m, 4 H), 1.80-2.05 (m, 2 H), 2.20 (ddd, 1 H), 3.00 (br d, 1 H), 3.15-3.25 (m, 2 H), 3.50-3.70 (m, 2 H), 3.80 (br d, 1 H), 3.90-4.00 (m, 1 H), 4.10-4.20 (m, 1 H), 4.85-5.10 (m, 2 H), 7.05-7.40 (m, 6 H), 8.85 (br d, 1 H). LCMS 방법 I (ESI+): m/z 513.14 (M+H)⁺, RT: 2.631분

[1438] 실시예 45. 화합물 121, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-4⁴-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술포아미드의 합성.

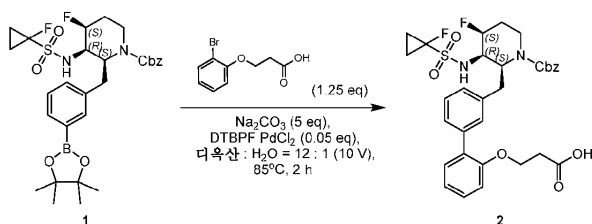


[1439]

[1440] 중간체 1을 벤질(2S,3R,4S)-4-플루오로-3-[(1-플루오로시클로프로필)술포닐아미노]-2-[[2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1441] 중간체 2,

3-((3'-(((2S,3R,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-플루오로-3-((1-플루오로시클로프로판)-1-술폰아미도)피페리딘-2-일)메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일)옥시)프로판산의 합성



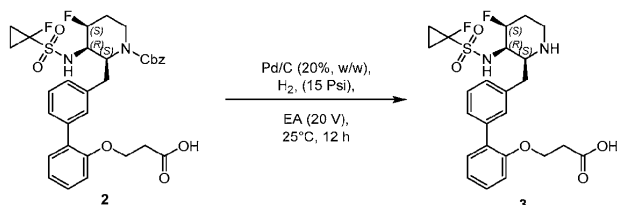
[1442]

[1443]

1,4-디옥산 (1.85 mL) 및 H₂O (0.15 mL) 중 중간체 1 (0.2 g, 0.340 mmol, 1 당량) 및 3-(2-브로모페녹시) 프로판산 (107.91 mg, 0.44 mmol, 1.25 당량)의 용액에 25°C에서 디tert-부틸 (시클로헥실)포스판:디클로로팔라듐:철 (22 mg, 16.9 μmol, 0.05 당량) 및 Na₂CO₃ (180 mg, 1.69 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 중간체 2, 3-((3'-(((2S,3R,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-플루오로-3-((1-플루오로시클로프로판)-1-술폰아미도)피페리딘-2-일)메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일)옥시)프로판산 (100 mg, 수율 47%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS 방법 E (ESI⁺): m/z 629.3 (M+H)⁺, RT: 0.696 분

[1444]

중간체 3, 3-((3'-(((2S,3R,4S)-4-플루오로-3-((1-플루오로시클로프로판)-1-술폰아미도) 피페리딘-2-일)메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일)옥시)프로판산의 합성



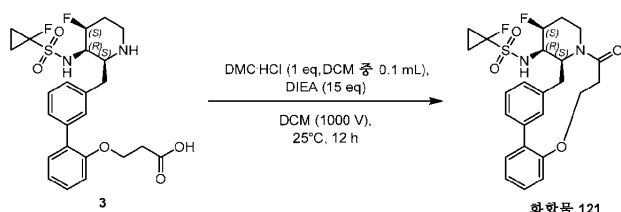
[1445]

[1446]

에틸 아세테이트 (2 mL) 중 중간체 2 (100 mg, 0.16 mmol, 1 당량)의 용액에 Pd/C (8.5 mg, 20% 순도)를 첨가하고, 탈기하고, 수소로 3회 퍼징하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 여과하고 농축시킨 후, 잔류물을 정제용 HPLC (NH₄HCO₃ 조건, 칼럼: C18 150*40 mm*10 μm; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-ACN]; 구배: 8분에 걸쳐 25%-55% B)에 의해 정제하여 중간체 3, 3-((3'-(((2S,3R,4S)-4-플루오로-3-((1-플루오로시클로프로판)-1-술폰아미도) 피페리딘-2-일)메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일)옥시)프로판산 (20 mg, 수율 25%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 방법 E (ESI⁺): m/z 495.2 (M+H)⁺, RT: 0.574분

[1447]

화합물 121, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-4⁴-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드의 합성



[1448]

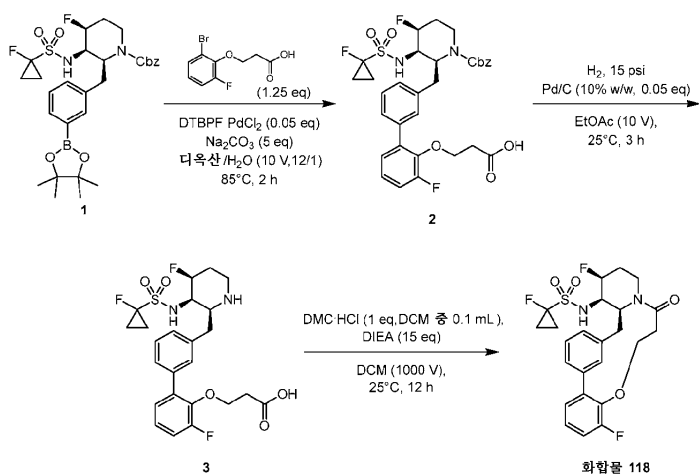
[1449]

디클로로메탄 (20 mL) 중 중간체 3 (20 mg, 40.4 μmol, 1 당량)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (78.4 mg, 610 μmol, 15 당량)을 첨가하였다. 이어서 디클로로메탄 (0.1 mL) 중 2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디히드로이미다졸-1-염; 클로라이드 (6.84 mg, 40.4 μmol, 1 당량)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을

정제용 HPLC (NH₄HCO₃조건, 칼럼: C18 100*30 mm*10 μm; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-ACN]; 구배: 8분에 걸쳐 40%-70% B)에 의해 정제하여 화합물 121, 1-플루오로-N-((4²S,4³R,4⁴S)-4⁴-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드 (4 mg, 수율 21%)를 백색 고체로서 수득하였다.

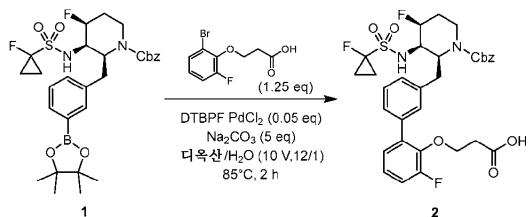
[1450] LCMS 방법 B (ESI⁺): m/z 477.1 (M+H)⁺, RT: 2.524분 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.60 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 3H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.60 (t, 1H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.95 (br dd, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 5.00-5.20 (m, 1H), 5.30-5.45 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.25-7.50 (m, 5H).

[1451] 실시예 46. 화합물 118, N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,4⁴-디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드의 합성.



[1452]

[1453] 중간체 2, 3-((3'-(((2S,3R,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-플루오로-3-((1-플루오로시클로프로판)-1-술폰아미도)피페리딘-2-일)메틸)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)옥시) 프로판산의 합성

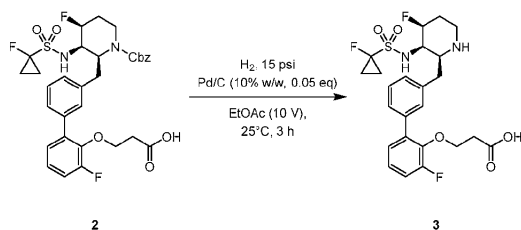


[1454]

[1455] 디옥산 (7.4 mL) 및 H₂O (0.6 mL) 중 중간체 1 (0.8 g, 1.35 mmol, 1 당량) 및 3-(2-브로모-6-플루오로-페녹시)프로판산 (446 mg, 1.68 mmol, 1.25 당량)의 용액에 25°C에서 디tert-부틸 (시클로헥실)포스판:디클로로팔라듐:철 (88 mg, 67.5 μmol, 0.05 당량) 및 Na₂CO₃ (720 mg, 6.75 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (12 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르: 에틸 아세테이트 (50:1→1:1)로 용리시키면서 정제하여 중간체 2, 3-((3'-(((2S,3R,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-플루오로-3-((1-플루오로시클로프로판)-1-술폰아미도)피페리딘-2-일)메틸)-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)옥시)프로판산 (250 mg, 수율 29%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS 방법 E (ESI⁺): m/z 669.3 (M+Na)⁺, RT: 0.792분.

[1456] 중간체 3, 3-((3-플루오로-3'-(((2S,3R,4S)-4-플루오로-3-((1-플루오로시클로프로판)-1-술폰아미도)피페리딘-2-

일)메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일)옥시)프로판산의 합성



[1457]

[1458] 에틸 아세테이트 (2.5 mL) 중 중간체 2 (250 mg, 387 μmol , 1 당량)의 용액에 Pd/C (2 mg, 19.3 μmol , 10% 순도, 0.05 당량)를 첨가하고, 혼합물을 탈기하고, 수소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 중간체 3, 3-((3-플루오로-3'-((2S,3R,4S)-4-플루오로-3-((1-플루오로시클로프로판)-1-술폰아미도)피페리딘-2-일)메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일)옥시)프로판산 (120 mg, 수율 61%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1459] LCMS 방법 E (ESI+): m/z 513.2 (M+H)⁺, RT: 0.594분

[1460] 화합물 118, N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,4⁴-디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드의 합성

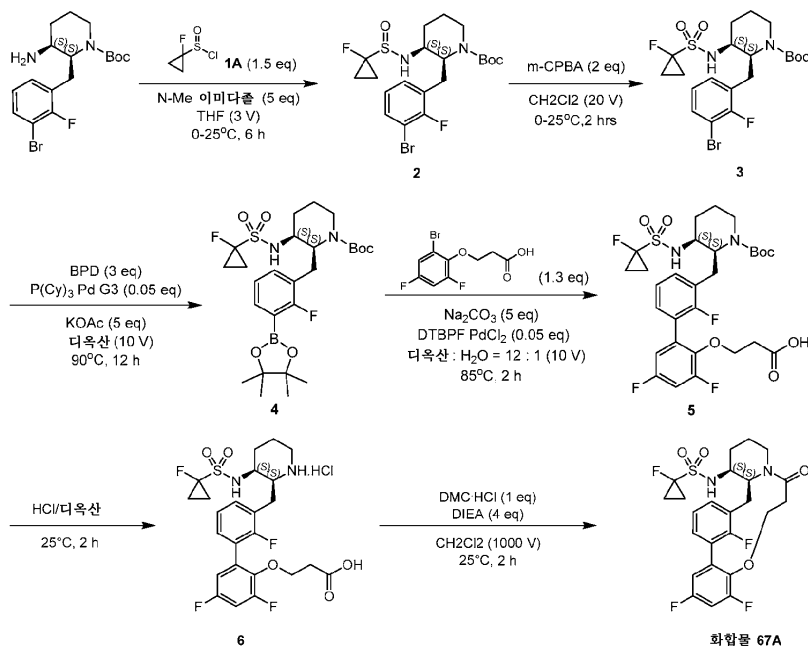


[1461]

[1462] 디클로로메탄 (120 mL) 중 중간체 3 (120 mg, 0.234 mmol, 1 당량)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (454 mg, 3.51 mmol, 15 당량)을 첨가하였다. 디클로로메탄 (0.1 mL) 중 2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디히드로이미다졸-1-움:클로라이드 (40 mg, 234 μmol , 1 당량)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (NH₄HCO₃조건, 칼럼: C18 100*30 mm*10 μm ; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-ACN]; 구배: 8분에 걸쳐 40%-70% B)에 의해 정제하여 화합물 118, N-((4²S,4³R,4⁴S)-1³,4⁴-디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드 (25.5 mg, 수율 22%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1463] LCMS 방법 B (ESI+): m/z 495.1(M+H)⁺, RT: 2.648분 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40-1.70 (m, 4 H), 1.90-2.20 (m, 3 H), 2.90 (t, 1 H), 3.05 (br d, 1 H), 3.20-3.30 (m, 1 H), 3.55-3.75 (m, 3 H), 4.00 (br d, 1 H), 4.20 (br s, 1 H), 4.80-5.05 (m, 2 H), 7.10 (br d, 1 H), 7.20-7.40 (m, 6 H), 8.80 (br s, 1H).

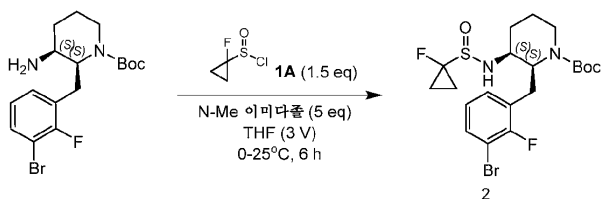
[1464] 실시예 47. 화합물 67A, 1-플루오로-N-((4²S,4³S)-1³,1⁵,2²-트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드의 합성.



[1465]

[1466]

중간체 2, tert-부틸 (2S,3S)-2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰닐아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[1467]

[1468]

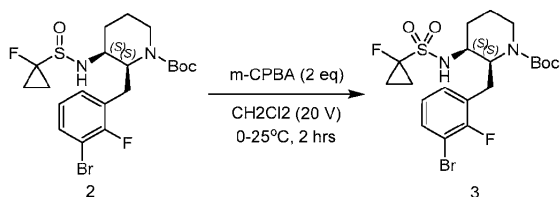
THF (68 mL) 중 tert-부틸 (2S,3S)-3-아미노-2-(3-브로모-2-플루오로벤질)피페리딘-1-카르복실레이트 (34 g, 87.8 mmol, 1 당량)의 용액에 25°C에서 1-메틸이미다졸 (36.04 g, 439 mmol, 35 mL, 5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, THF (34 mL) 중 1-플루오로시클로프로판술폰닐 클로라이드 (18.78 g, 131.7 mmol, 1.5 당량)를 0°C에서 온도를 유지하면서 천천히 첨가하고, 25°C로 6시간 동안 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 (100 mL)로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 2, tert-부틸 (2S,3S)-2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰닐아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (32 g, 순도: 90.9%, 수율: 67.15%)를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC: RT 4.436분

[1469]

HPLC 방법: 10-80 HPLC-AB-6.0분: HPLC (구배는 4.50분 내 10-80% B, 0.9분 동안 80% B에서 유지, 0.01분 내 80-10% B, 이어서 0.6분 동안 10%에서 유지 (0.01-5.40분: 0.5 mL/분 유량; 5.41-6.00분: 1.0 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.04% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.02% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 칼럼은 킨텍스-C18 2.1*50 mm 칼럼 (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD)이다.

[1470]

중간체 3, tert-부틸 (2S,3S)-2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰닐아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[1471]

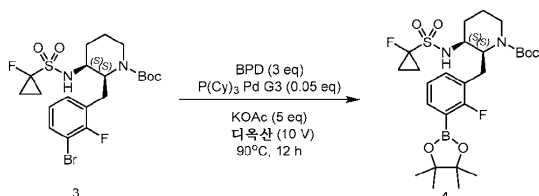
[1472]

m-CPBA (23.94 g, 117.9 mmol, 85% 순도, 2 당량)를 0°C에서 디클로로메탄 (640 mL) 중 중간체 2 (32 g, 59.0

mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 500 mL 포화 티오황산나트륨 용액에 붓고, 교반하여 잔류 m-CPBA를 퀀칭하고, KI 시험지로 모니터링하였다. 이어서 유기 상을 분리하고, 포화 탄산칼륨 (150 mL x 3)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 1/2 부피의 유기 층이 농축되었을 때, 용액을 KI로 다시 시험하였다. 조 생성물을 20℃에서 2시간 동안 n-헵탄/EtOAc (10/1, 5 V)로부터의 연화처리에 의해 정제하였다. 이어서 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 n-헵탄/EtOAc (10/1, 10 mL x 4)로 세척하였다. 고체를 감압 (45℃, 0.01 Mpa) 하에 건조시켜 중간체 3, tert-부틸 (2S, 3S)-2-[(3-브로모-2-플루오로-페닐) 메틸]-3-[(1-플루오로시클로프로필) 술폰아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (26 g, 49.8 mmol, 85% 수율, 97.6% 순도)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS 방법 L (ESI+): m/z 409.0 (M-100+H)+, RT: 8.525분

[1473]

중간체 4, tert-부틸 (2S,3S)-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-[[2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



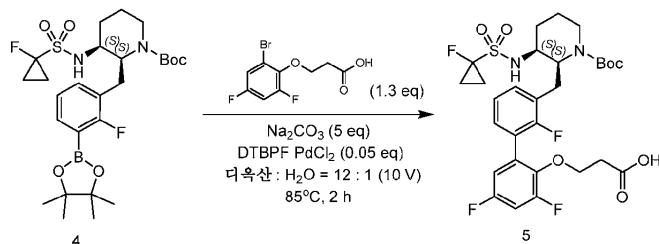
[1474]

[1475]

1,4-디옥산 (140 mL) 중 중간체 3 (14 g, 26.82 mmol, 1 당량)의 용액에 KOAc (13.16 g, 134.1 mmol, 5 당량), 비스-피나콜레이토디보란 (20.43 g, 80.6 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 아르곤으로 30분 동안 탈기하였다. P(Cy)₃Pd G3 (985.58 mg, 1.34 mmol, 0.05 당량)을 첨가하고, 혼합물을 20분에 걸쳐 90℃ (내부)로 가열한 다음, 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드 (5 g)를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 암갈색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 20℃에서 2시간 동안 n-헵탄/EtOAc (10/1, 5 V)로부터의 연화처리에 의해 정제하였다. n-헵탄/EtOAc (10/1)로 세척하고 건조시킨 후, 중간체 4, tert-부틸 (2S,3S)-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-[[2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트 (10.4 g, 17.4 mmol, 64.8% 수율, 93% 순도)를 회색 고체로 수득하였다. LCMS 방법 L (ESI+): m/z 579.3(M+23)+, R.T: 9.023분. R.T: 6.574는 봉산이었다.

[1476]

중간체 5, 3-[2-[3-[(2S,3S)-1-tert-부톡시카르보닐-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]-2-플루오로-페닐]-4,6-디플루오로-페녹시]프로판산의 합성



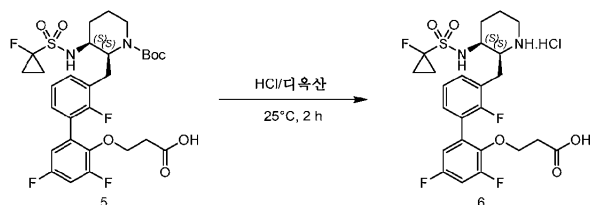
[1477]

[1478]

1,4-디옥산 (52 mL) 중 중간체 4 (5.2 g, 8.69 mmol, 1 당량)의 용액에 Na₂CO₃ (4.61 g, 43.5 mmol, 5 당량) 및 3-(2-브로모-6-플루오로-페녹시) 프로판산 (3.18 g, 11.3 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 아르곤으로 30분 동안 탈기하였다. tert-부틸 (시클로헥틸)포스판;디클로로팔라듐;철 (283.20 mg, 435 μmol, 0.05 당량)을 첨가하고, 혼합물을 85℃ (내부)로 20분에 걸쳐 가열한 다음, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드 (5 g)를 통해 여과하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 물 (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭한 다음, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=3/1→1/1)에 의해 정제하였다. 중간체 5, 3-[2-[3-[(2S,3S)-1-tert-부톡시카르보닐-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]-2-플루오로-페닐]-4,6-디플루오로-페녹시]프로판산 (4.6 g, 6.86 mmol, 79% 수율, 94% 순도)을 갈색 고체로 수득하였다.

[1479] LCMS 방법 H (ESI+): m/z 531.1 ($M-100+H$)⁺, RT: 2.594분

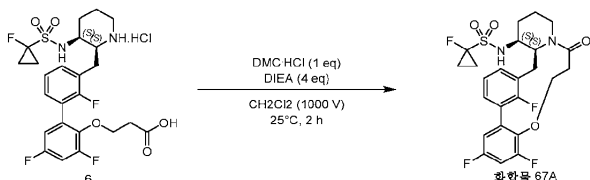
[1480] 중간체 6, 3-[2,4-디플루오로-6-[2-플루오로-3-[(2S,3S)-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산의 합성



[1481]

[1482] HCl/디옥산 (20 mL) 중 중간체 5 (4.6 g, 6.20 mmol, 1 당량)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 6, 3-[2,4-디플루오로-6-[2-플루오로-3-[(2S,3S)-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산 (4.3 g, 6.37 mmol, 93% 수율, 97% 순도, 잔류 디옥산의 13% w/w)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS 방법 H (ESI+): m/z 531.1 ($M+H$)⁺, RT: 2.411분

[1483] 화합물 67A, 1-플루오로-N-((4²S,4³S)-1³,1⁵,2²-트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드의 합성

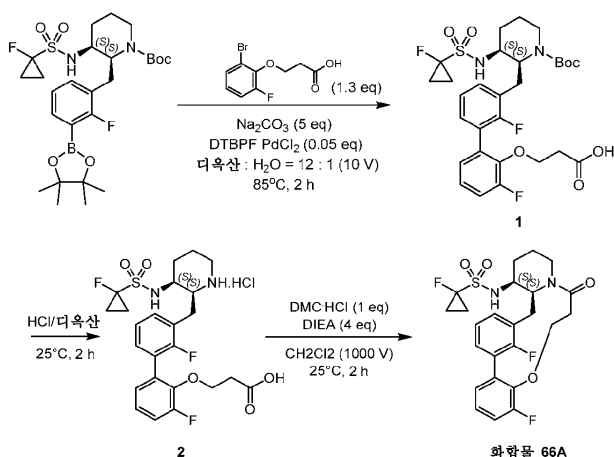


[1484]

[1485] 디클로로메탄 (4.1 L) 중 중간체 6 (4.3 g, 6.37 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA (3.29 g, 25.5 mmol, 4.44 mL, 4 당량) 및 2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디히드로이미다졸-1-움 클로라이드 (1.08 g, 6.37 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 0°C에서 H₂O (30 mL)를 첨가하여 냉각한 다음, 디클로로메탄 150 mL (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaCl 30 mL로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 PE:EA=10:1→1:1로 용리시키면서 정제하였다. 고체를 60°C에서 30분 동안 에탄올 (30 mL) 중에서 교반하고, 생성된 현탁액을 뜨거운 동안 여과하였다. 화합물 67A, 1-플루오로-N-((4²S,4³S)-1³,1⁵,2²-트리플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드 (1.6 g, 3.08 mmol, 48% 수율, 98.5% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1486] LCMS 방법 I (ESI+): m/z 513.2 ($M+H$)⁺, RT: 2.682분 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 - 1.62 (m, 5 H) 1.65 - 2.08 (m, 3 H) 2.05-2.10 (m, 1 H), 2.80 (d, 1 H), 3.05 - 3.20 (m, 2 H), 3.25-3.45 (m, 2 H), 3.75-3.85 (m, 2 H), 4.05 (t, 1 H), 7.05-7.25 (m, 4 H), 7.40-7.50 (m, 1 H), 8.45 (br s, 1 H).

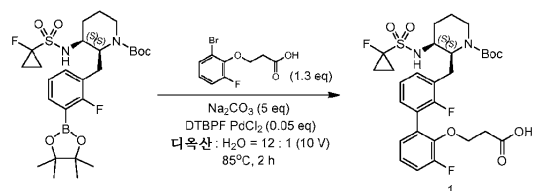
[1487] 실시예 48. 화합물 66A, N-((4²S,4³S)-13,22-디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드의 합성.



[1488]

[1489]

중간체 1의 합성: 3-[2-[3-[[[(2S,3S)-1-tert-부톡시카르보닐-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]-2-플루오로-페닐]-6-플루오로-페녹시]프로판산]



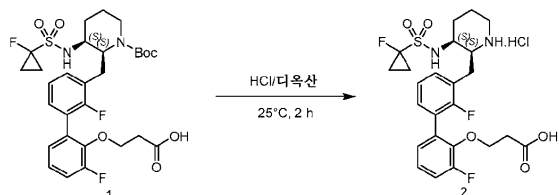
[1490]

[1491]

1,4-디옥산 (52 mL) 중 tert-부틸 (2S,3S)-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-[[2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트 (5.2 g, 7.94 mmol, 1 당량)의 용액에 Na₂CO₃ (4.21 g, 39.71 mmol, 5 당량) 및 3-(2-브로모-6-플루오로-페녹시)프로판산 (2.72 g, 10.3 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 아르곤으로 30분 동안 탈기하였다. di-tert-부틸 (시클로펜틸)포스판;디클로로팔라듐;철 (258.84 mg, 397.15 μmol, 0.05 당량)을 첨가하고, 혼합물을 85°C로 20 분 동안 가열한 다음, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드 (5 g)를 통해 여과하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 물 (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭한 다음, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=3/1→1/1)에 의해 정제하였다. 중간체 1: 3-[2-[3-[[[(2S,3S)-1-tert-부톡시카르보닐-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]-2-플루오로-페닐]-6-플루오로-페녹시]프로판산] (4.2 g, 6.20 mmol, 78% 수율, 90.5% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS 방법 I (ESI⁺): m/z 635.2 (M+23)⁺, RT: 2.652분

[1492]

중간체 2, 3-[2,4-디플루오로-6-[2-플루오로-3-[[[(2S,3S)-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산; 히드로클로라이드의 합성

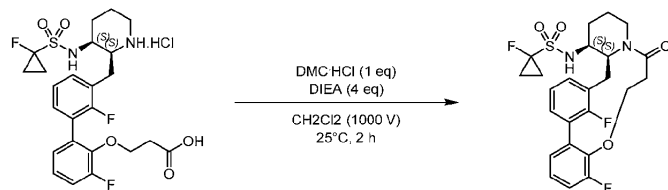


[1493]

[1494]

HCl/디옥산 (20 mL) 중 중간체 1 (4.2 g, 6.20 mmol, 1 당량)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 2, 3-[2,4-디플루오로-6-[2-플루오로-3-[[[(2S,3S)-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산; 히드로클로라이드 (4.1 g, 5.97 mmol, 96% 수율, 92.7% 순도, 잔류 디옥산의 12.7% w/w)를 희박색 고체로서 수득하였다. LCMS 방법 H (ESI⁺): m/z 513.1 (M+H)⁺, RT: 2.387분

[1495] 화합물 66A, N-((4²S,4³S)-13,22-디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드의 합성



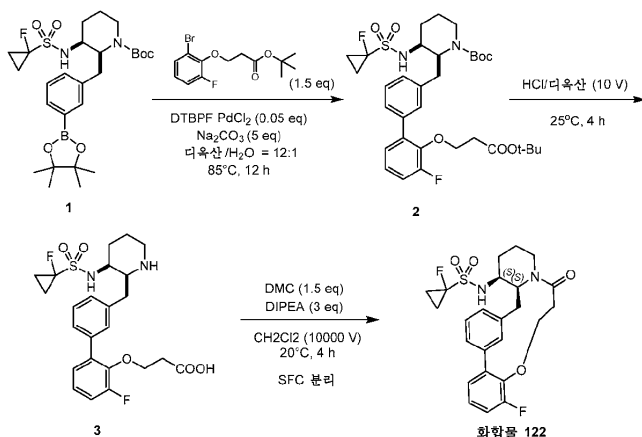
[1496]

[1497] 디클로로메탄 (4.1 L) 중 중간체 2 (4.1 g, 6.40 mmol, 1 당량)의 용액에 DIEA (3.31 g, 25.6 mmol, 4.46 mL, 4 당량) 및 2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디히드로이미다졸-1-움 클로라이드 (1.08 g, 6.40 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 0°C에서 H₂O (30 mL)를 첨가하여 켄칭한 다음, 디클로로메탄 (50 mL x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaCl 30 mL로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 (PE:EtOAc = 10:1→1:1)로 용리시키면서 정제하여 생성물을 95% 미만의 순도로 수득하였다. 이어서 고체를 에탄올 (30 mL) 중에서 60°C에서 30분 동안 교반하고, 생성된 현탁액을 여과하여 화합물 66A, N-((4²S,4³S)-13,22-디플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)-1-플루오로시클로프로판-1-술폰아미드 (1.4 g, 2.81 mmol, 44% 수율, 99.1% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1498] LCMS 방법 I (ESI⁺): m/z 495.15 (M+H)⁺, RT: 2.621분 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30-1.70 (m, 5 H), 1.75-1.85 (m, 3 H), 2.05 - 2.20 (m, 1 H), 2.80 (br d, 1 H), 3.05 - 3.20 (m, 2 H), 3.35-3.45 (m, 2 H), 3.80 (br d, 1 H), 3.95 (br t, 1 H), 4.05- 4.15 (m, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 7.00 - 7.45 (m, 6 H), 8.50 (br s, 1 H).

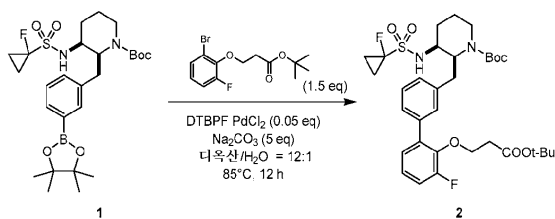
[1499] 실시예 49. 화합물 122의 합성, 1-플루오로-N-((4²S,4³S)-1³-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드.

[1500] (rac)-중간체 1을 tert-부틸 (2S,3S)-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰닐아미노]-2-[[2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트와 유사한 방식으로 제조하였다.



[1501]

[1502] 중간체 2, (rac)-(2S,3S)-tert-부틸 2-[[[3-[2-(3-tert-부톡시-3-옥소-프로폭시)-3-플루오로-페닐]페닐]메틸]-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰닐아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



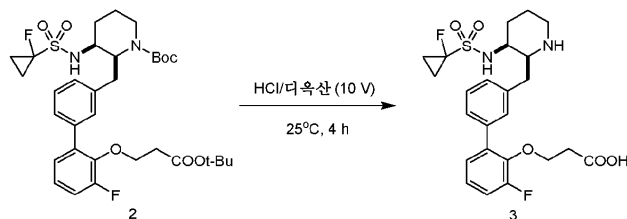
[1503]

[1504]

디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.18 mL) 중 라세미 중간체 1 (라세미 tert-부틸 (2S,3S)-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-[[2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트와 유사한 방법에 따라 제조됨, 250 mg, 180 μ mol, 39% 순도, 1 당량), tert-부틸 3-(2-브로모-6-플루오로-페녹시)프로판오에이트 (87 mg, 0.27 mmol, 1.5 당량), 디tert-부틸 (시클로헥틸) 포스판:디클로로팔라듐:철 (5.9 mg, 9.0 μ mol, 0.05 당량) 및 Na₂CO₃ (96 mg, 0.91 mmol, 5 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3:2)에 의해 정제하여 중간체 2, (rac)-(2S,3S)-tert-부틸 2-[[[3-[2-(3-tert-부톡시-3-옥소-프로폭시)-3-플루오로-페닐]페닐]메틸]-3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (0.19 g, 수율 77%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS 방법 K (ESI+): m/z 673.3 (M+Na)⁺, RT: 1.006분

[1505]

중간체 3, (rac)-(2S,3S)-3-[2-플루오로-6-[3-[[3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산]의 합성



[1506]

[1507]

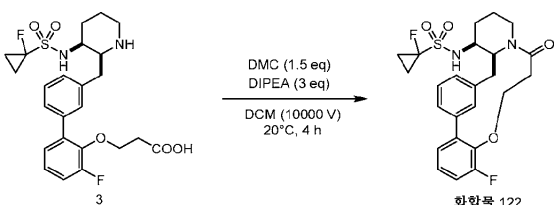
HCl/디옥산 (1.4 mL) 중 중간체 2 (0.14 g, 210 μ mol, 96% 순도, 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 3, (rac)-(2S,3S)-3-[2-플루오로-6-[3-[[3-[(1-플루오로시클로프로필)술폰아미노]-2-피페리딜]메틸]페닐]페녹시]프로판산] (100 mg, 수율 92%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1508]

LCMS 방법 K (ESI+): m/z 495.1 (M+H)⁺, RT: 0.554분

[1509]

화합물 122의 합성, 1-플루오로-N-((4²S,4³S)-1³-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤젠나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드



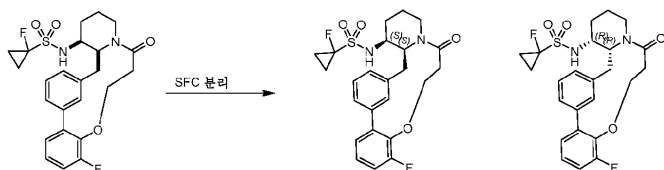
[1510]

[1511]

디클로로메탄 (100 mL) 중 중간체 17 (0.1 g, 184 μ mol, 91% 순도, 1 당량)의 용액에 DIEA (71 mg, 530 μ mol, 96 μ L, 3 당량) 및 2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디히드로이미다졸-1-움:클로라이드 (47 mg, 276 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 5 mL을 첨가하고, 디클로로메탄 (10 mL x 3)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (중성 조건)에 의해 정제하여 라세미 화합물 122 (65 mg, 수율 71%)를 백색 고체로

서 수득하였다. 정제용 HPLC 칼럼: 페노메넥스 C18 80*40 mm*3 μ m; 이동상: [물 (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분). LCMS 방법 L (ESI+): m/z 477.2 (M+H)⁺, RT: 7.484분

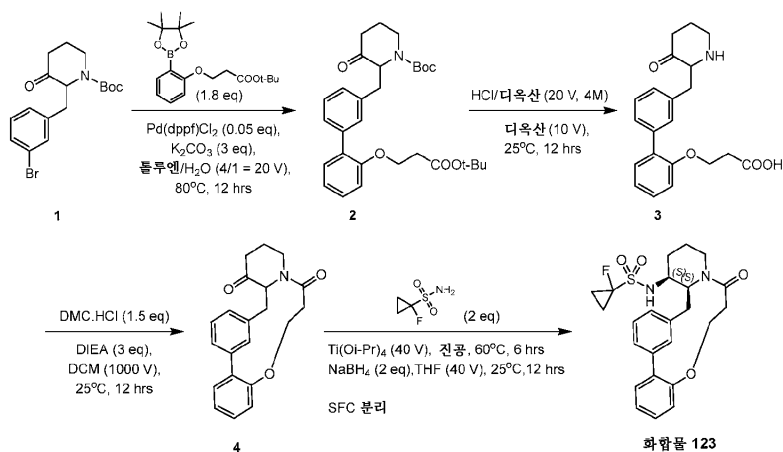
[1512] 화합물 122의 거울상이성질체를 정제용 SFC에 의해 분리하였다.



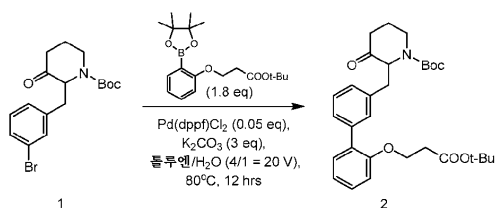
[1514] 라세미 화합물 122 (60 mg, 126 μ mol, 1 당량)를 키랄 크로마토그래피에 의해 분해하여 1-플루오로-N-((4²R,4³R)-1³-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드 (20 mg, 32% 수율) 및 화합물 122, 1-플루오로-N-((4²S,4³S)-1³-플루오로-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드 (15 mg, 25% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1515] SFC 칼럼: 다이셀 키랄팩 IG (250 mm * 30 mm, 10 μ m); 이동상: [0.1% NH_3 H₂O ETOH]; B%: 50%-50%, 9분). 제2 용리 피크는 S,S 거울상이성질체였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35-1.65 (m, 5 H), 1.75-1.90 (m, 3 H), 2.00-2.10 (m, 1 H), 2.80-3.00 (m, 2 H), 3.20-3.30 (m, 1 H), 3.40-3.50 (m, 2 H), 3.65 (t, 1 H), 3.95 (br d, 1 H), 4.05-4.20 (m, 1 H), 4.80-5.00 (m, 1 H), 7.05-7.35 (m, 7 H), 8.40 (br d, 1 H). LCMS 방법 I (ESI+): m/z 477.2 (M+H)⁺, RT: 2.573분.

[1516] 실시예 50. 화합물 123, 1-플루오로-N-((4²S,4³S)-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드의 합성.



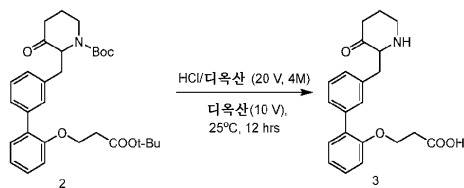
[1518] 중간체 2, tert부틸 2-[[3-[2-(3-tert-부톡시-3-옥소-프로폭시)페닐]페닐]메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[1520] 톨루엔 (4.8 mL) 및 H₂O (1.4 mL) 중 tert-부틸 2-(3-브로모벤질)-3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg,

815 μmol , 1 당량)의 용액에 25°C에서 K_2CO_3 (338 mg, 2.44 mmol, 3 당량), tert-부틸 3-[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]프로파노에이트 (511 mg, 1.47 mmol, 1.8 당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (29.8 mg, 40.7 μmol , 0.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 4개의 추가의 반응을 상기 상술된 바와 같이 설정하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 모든 5개의 반응 혼합물을 합하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1→4/1로 용리)에 의해 정제하여 중간체 2, tert-부틸 2-[[3-[2-(3-tert-부톡시-3-옥소-프로폭시)페닐]페닐]메틸]-3-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (1.9 g, 수율 82%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS 방법 E (ESI+): m/z 532.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$), RT: 0.966분

[1521] 중간체 3, 3-[2-[3-[(3-옥소-2-피페리딜)메틸]페닐]페녹시]프로판산의 합성



[1522]

[1523] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 중간체 22 (1.5 g, 2.94 mmol, 1 당량)의 용액에 25°C에서 HCl/디옥산 (4 M, 30 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 3, 3-[2-[3-[(3-옥소-2-피페리딜)메틸]페닐]페녹시]프로판산 (1 g, 수율 87%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.60-2.00 (m, 3 H), 2.20-2.40 (m, 1 H), 2.70 (t, 2 H), 2.75-2.85 (m, 1 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 3.15-3.25 (m, 1 H), 3.40-3.55 (m, 2 H), 4.25-4.30 (m, 2 H), 7.05 (t, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.20 (br d, 1 H), 7.30-7.50 (m, 5 H).

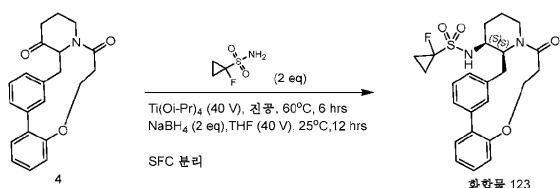
[1524] 중간체 4, 8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³,5-디온의 합성



[1525]

[1526] 디클로로메탄 (1 L) 중 중간체 3 (1 g, 2.56 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 25°C에서 2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디히드로이미다졸-1-움 클로라이드 (650 mg, 3.85 mmol, 1.5 당량) 및 DIEA (994 mg, 7.69 mmol, 1.34 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (디클로로메탄/THF = 100/1→95/5로 용리)에 의해 정제하여 잔류물을 수득하였으며, 이를 디클로로메탄 (3 mL)으로 연화처리하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 중간체 4, 8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³,5-디온 (500 mg, 수율 52%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 방법 H (ESI+): m/z 334.0 ($\text{M}-\text{H}^-$), RT: 1.621분

[1527] 화합물 123, 1-플루오로-N-((4²S,4³S)-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드의 합성



[1528]

[1529] $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (2 mL) 중 중간체 4 (50 mg, 0.149 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 1-플루오로시클로프로판술폰아미드 (41.5 mg, 0.298 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, THF (2 mL) 및 NaBH_4 (11 mg, 0.30 mmol, 2 당량)를 상기 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 5개의 추가의 반응을 상기 상술된 바와 같이 설정하였다. 모든 6개의 반응 혼합물을 합하였다. 디클로로메탄 (50 mL) 및 물 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (디클로로메탄/THF = 100/0에서 9/1로 용리시킴)에 의해 정제하여 생성물 190 mg를 라세미체로서 수득하였으며, 이를 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 IG (250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MEOH]; B%: 30%-30%, 15분)에 의해 분리하여 화합물 123, 1-플루오로-N-((4²S, 4³S)-5-옥소-8-옥사-4(2,1)-피페리디나-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로옥타판-4³-일)시클로프로판-1-술폰아미드 (30.5 mg, 수율 9.9%)(RT = SFC 중 1.800분)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1530] LCMS 방법 B (ESI+): m/z 459.1 (M+H)⁺, RT: 2.416분 ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.45-1.70 (m, 5 H), 1.75-1.95 (m, 2 H), 2.00-2.10 (m, 1 H), 2.20 (br d, 1 H), 2.95 (dd, 1 H), 3.10-3.25 (m, 3 H), 3.65-3.80 (m, 1 H), 3.85-4.00 (m, 2 H), 4.10-4.20 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 5.40-5.50 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.10-7.20 (m, 2 H), 7.25 (br d, 1 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 7.35-7.40 (m, 1 H), 7.40 (br d, 1 H). SFC: 칼럼: 키랄팩 IG-3, 50 x 4.6 mm I.D., 3 μm ; 이동상: A: CO_2 B: $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = 3:1 (0.1%IPAm). 칼럼 온도: 35℃. ABPR: 1800 psi. 구배: 구배는 0.20분 내 5% B 및 1.00분 내 5-50% B였고, 1.00분 내 50% B에서 유지, 이어서 0.40분 내 95-5% B였고, 유량은 3.4 mL/분이었다.

[1531] 실시예 51. 예시적인 화합물의 오렉신 제2형 수용체 효능제 활성.

[1532] 안정한 세포주 생성. 인간 오렉신 제2형 또는 인간 오렉신 제1형 수용체를 안정하게 발현하는 세포의 수득: 안정한 세포주를 수득하기 위해, 오렉신 수용체 cDNA를 pcDNA3.1(+) 플라스미드 벡터 내로 삽입하고, 클론을 G418 약물 내성 선택에 의해 확인하였다. 오렉신 A에 반응하여 기능적 활성을 나타내는 클론을 선택하고, 연속 배양하였다. OX2R-CHO 및 OX1R-CHO에 대한 단일 클론을 벌크로 성장시키고, 냉동시켜, 일상적인 스크리닝을 위한 세포 은행을 생성시켰다.

[1533] 오렉신 제2형 수용체 효능제 활성의 측정. 인간 오렉신 제2형 수용체 (hOX2R) 또는 인간 오렉신 제1형 수용체 (hOX1R)를 발현하는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포를 384 웰 흑색 투명 바닥 플레이트 (비디 플라콘(BD Flacon))의 각각의 웰에 웰당 10,000개 세포로 시딩하고, 37℃, 5% CO_2 의 조건 하에 10% 소 태아 혈청 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich))을 함유하는 햄 F12 (깁코(Gibco)) 배지에서 24시간 동안 배양하였다. 배지를 제거한 후, 50 μl 의 검정 완충제 1 (0.1% 소 혈청 알부민 (시그마 알드리치), 20 mM HEPES (몰레큘라 디멘션스 (Molecular Dimensions)), 250 mM 프로베네시드 (시그마 알드리치), 헝크 평형 염 용액 (인비트로젠 (Invitrogen)) 중 1X 칼슘 5 염료 (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices)))을 첨가하고, 세포를 37℃, 5% CO_2 의 조건 하에 60분 동안 인큐베이션하였다. 시험 화합물을 디메틸 술폰(DMSO) (시그마 알드리치) 중에 10 mM로 용해시킨 다음, 검정 완충제 2 (20 mM HEPES, 헝크 평형 염 용액, 0.1% 소 혈청 알부민)로 희석하였다. 반응을 위해, 시험 화합물 용액 (10 μl)을 형광 영상화 플레이트 판독기 TETRA (FLIPR TETRA: 몰레큘라 디바이시스에 의해 제조됨)를 사용하여 첨가하고, 각각의 웰의 형광 값 (여기 파장 488 nm, 측정 파장 570 nm)을 2분 동안 1초마다 측정하고, 효능제 활성을 세포내 Ca^{2+} 농도의 지표로서 형광 값의 면적을 사용하여 결정하였다. 단지 희석 완충제만을 첨가한 웰의 형광 값이 0%이고, 10 nM 인간 오렉신 A (토크리스(Tocris)) 완충제를 첨가한 웰의 형광 값이 100%인 것으로 가정하여 시험 화합물의 효능제 활성을 계산하였다. 각 화합물의 효능제 활성 값 EC_{50} 및 E_{max} 를 하기 표 B에 나타내었다.

[1534] 표 B에서 hOx2 p EC_{50} 의 값은 $6.0 \leq "+" < 7.0$, $7.0 \leq "++" < 8.0$, $8.0 \leq "+++" < 9.0$, 및 $9.0 \leq "++++" < 10.4$ 의 범위로 나타내었다.

[1535] 표 B

실시에 번호	hOx2 pEC ₅₀
1	++
2	++
3	++++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	++++
9	+++
10	+++
11	++
12	+++
13	+++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	+++

실시에 번호	hOx2 pEC ₅₀
26	+++
27	+++
28	++++
29	+++
30	++
31	++
32	++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	++++
38	+++
39	+++
40	+++
41	++++
42	++++
43	++++
44	++++
45	+++
46	++++
47	++++
48	++++
49	++++
50	++++

[1536]

[1537]

경구 소분자의 각성-촉진 효능. 각성-촉진 효능을 NT1 및 야생형 (WT) 콜로니 짝의 B6.Cg-Tg(HCRT-MJD)1Stak/J (Atax) 마우스 모델에서 평가하였다. 마우스를 생리학적으로 관련된 관독치, 예컨대 신체 운동 및 호흡률에 대한 무감독 기계 학습에 의한 수면 및 각성의 급속 비-침습적 분류를 위한 압전 센서를 사용하여 홈 케이지에서 모니터링하였다. 압전 검출은 WT 및 NT1 마우스 둘 다에서 수면/각성 상태의 통상적인 시간-집중 초과도/근전도 측정과 고도로 상관된다. 균형잡힌 반복-측정 설계에서, 마우스에게 광 개시 5시간 후에 시험 물품 및 비히클을 경구로 투여하였다. 투여 후 처음 1시간 동안 비히클 수준을 초과한 깨어 있는 시간의 증가를 표 X에 나타내었다.

[1538]

표 C

화합물 번호/실시에 번호	경구 용량 (mg/kg)	유전자형	투여 1시간 후 각성 시간 % (비히클로부터의 증가)	P (vs. 비히클)
125/41	1	Atax	32.4	<0.0001
	3	Atax	38.2	<0.0001
	10	WT	28.0	0.0003
	30	WT	31.5	<0.0001
124/42	1	Atax	33.7	<0.0001
	3	Atax	34.2	<0.0001
	3	WT	17.1	0.009
	10	WT	22.8	0.01
	30	WT	37.7	<0.0001
66A/48	0.3	Atax	44.4	<0.0001
	1	Atax	40.5	<0.0001
	3	Atax	48.0	<0.0001
	3	WT	18.6	0.002
	10	WT	34.8	0.0003
67A/47	0.3	Atax	41.3	<0.0001
	1	Atax	41.8	<0.0001
	3	Atax	40.4	<0.0001
	1	WT	20.7	0.006
	3	WT	37.6	<0.0001
	10	WT	39.0	<0.0001
Atax, B6.Cg-Tg(HCRT-MJD)1Stak/J; WT, 야생형				

[1539]

[1540]

등가물

- [1541] 본 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 상기 첨부된 설명에 제시된다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이제 기재된다. 본 개시내용의 다른 특색, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 공개 문헌은 참조로 포함된다.
- [1542] 상기 설명은 단지 예시의 목적을 위해 제시되었고, 본 개시내용을 개시된 정확한 형태로 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 본원에 첨부된 청구범위에 의해 제한된다.