(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0149461
(43) 공개일자 2024년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/10 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) *C07D 487/10* (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/10 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7027477
(22) 출원일자(국제) 2023년01월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/060787
(87) 국제공개번호 WO 2023/141432
국제공개일자 2023년07월27일
(30) 우선권주장
63/300,592 2022년01월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드
미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌프란시스코, 스위트 300, 171 오이스터 포인트 블러바드
(72) 발명자
이, 패트릭 상 태
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드 내
유잉, 토드 조너썬 오거스트
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

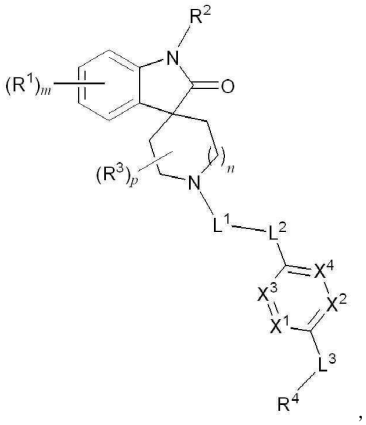
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 **APOL1 저해제 및 사용 방법**

(57) 요 약

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

[화학식 II]



화학식 II에서, m, n, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^2, L^3, R^4, X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 본원에 정의된 바와 같다. 또한, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, APOL1을 억제하는 방법 및 개체에서 APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 13/12 (2018.01)
C07D 487/10 (2013.01)
C07F 9/65583 (2013.01)

(72) 발명자
레이드, 애덤 닐
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드 내
신즈, 크리스토퍼 조셉
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드 내
장, 비롱
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드 내
브로너, 사라 엠.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드 내
모건즈 주니어, 데이빗 존
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드 내
후크, 마틴
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드 내
아시몬, 빅토리아 앤
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드 내
지벤하우스, 크리스
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드 내
샴멜, 알렉산더 웨인
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 171 스위트 300 메이즈 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드 내

(30) 우선권주장
63/311,668 2022년02월18일 미국(US)
63/332,553 2022년04월19일 미국(US)
63/400,359 2022년08월23일 미국(US)
63/422,341 2022년11월03일 미국(US)

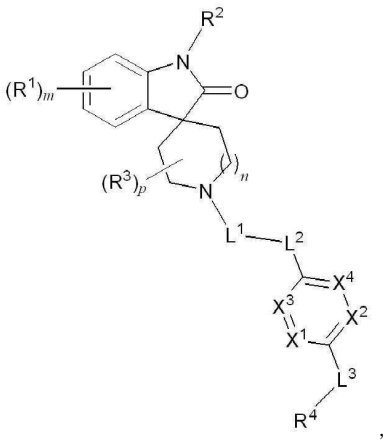
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 II]



상기 화학식 II에서,

m은 0 내지 4의 정수이고,

n은 0 내지 2의 정수이고,

p는 0 내지 10의 정수이고,

R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 및 C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

상기 R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

상기 R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

상기 R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6} 알킬이고,

L^1은 C_{1-6}알킬렌이되,

상기 L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 중수소 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

(1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

상기 L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되,

상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

상기 L^3의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

R^4는:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) 5-20원 헤테로아릴로서, 상기 R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

(iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되,

상기 R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

(iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, 상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되,

상기 R^e의 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되,

상기 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

(vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

(vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

(viii) -CN;

(ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 6의 정수인, $-(CH_2)_qOH$;

(x) $-C(O)-C_{1-6}$알킬; 또는

(xi) $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다.

또는

(2) L^3은 부재하고,

X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20

원 헤테로아릴을 형성하되,

상기 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되,

R^b는 각각의 경우에 독립적으로, -OH, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소, 또는 할로로 추가로 임의로 치환되고,

상기 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되,

R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 3-10원 헤테로사이클릴의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

(i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬,

(ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서,

상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬,

(iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴, 또는

(iv) $NH(C_{1-6}$알킬)이고,

R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되,

상기 R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고,

상기 R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

X^3은 N 또는 C(R^6)이고,

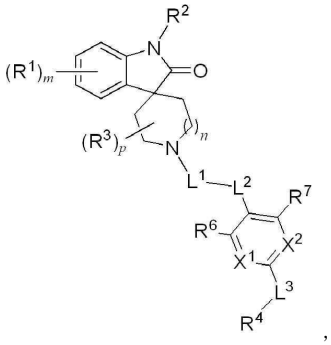
X^4는 N 또는 C(R^7)이고,

R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I']



,

상기 화학식 I'에서,

*m*은 0 내지 4의 정수이고,

*n*은 0 내지 2의 정수이고,

*p*는 0 내지 10의 정수이고,

R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

상기 R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

상기 R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

상기 R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6} 알킬이고,

L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, 상기 L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

L^2는 O 또는 N(R^x)이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

(1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

상기 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 C(R^5)이고,

R^4는:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) 5-20원 헤테로아릴로서, 상기 R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

(iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_1-$_6$ 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, 상기 R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

(iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, 상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 상기 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

(vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

(vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

(viii) -CN;

(ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 6의 정수인, $-(CH_2)_qOH$;

(x) $-C(O)-C_{1-6}$알킬; 또는

(xi) $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다.

또는

(2) L^3은 부재하고,

X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 C(R^5)이고,

X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

상기 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

상기 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 3-10원 헤테로사이클릴의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

(i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬,

(ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, 상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

(iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

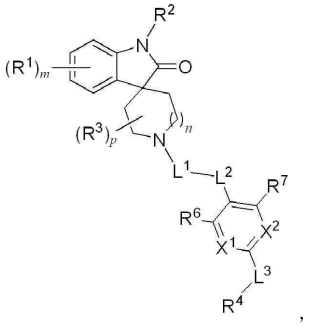
R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, 상기 R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, 상기 R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



,

상기 화학식 I에서,

(1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

(1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

상기 L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

R^4는:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) 5-20원 헤테로아릴로서, 상기 R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

(iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, 상기 R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

(iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, 상기 R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 상기 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

(vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 옥소로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

(vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬); 또는

(viii) -CN이다.

또는

(2) L^3은 부재하고,

X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

상기 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

상기 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

(i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬, 또는

(ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, 상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

(iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

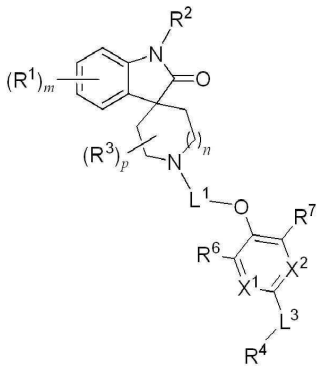
R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, 상기 R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, 상기 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

청구항 4

제1항에 있어서, L^2는 -O-여서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 되는,

[화학식 I-A]



,

화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, *n*은 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 H, C_{1-3}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 3-10원 헤테로사이클릴이되, 상기 R^2의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환되고, 상기 R^2의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, *m*은 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 할로, -CN, 또는 $-C_{1-3}$알킬이되, 상기 R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, *p*는 0 또는 1인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

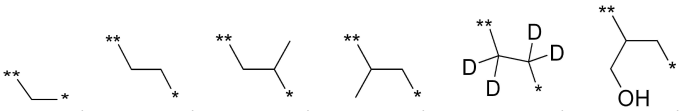
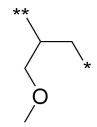
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 C_{1-6}알킬인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 C_{1-3}알킬렌이되, 상기 L^1의 C_{1-3}알킬렌은 하나 이상의 중수소 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, 상기 C_{1-3}알킬은 -OH 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은  ,  로 이루어진 군에서 선택되되, 각각의 L^1에 대해서, *는 L^2에 대한 부착점을 나타내고, **는 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, L^2는 0인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, L^3은 부재하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, L^3은 -O-, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

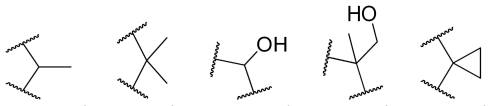
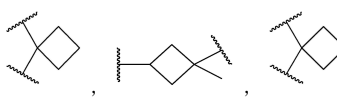
상기 L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되,

상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

상기 L^3의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제13항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, L^3은 -O-,  ,  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $S(O)_2$-R^a, 5-10원 헤테로아릴, -N(R^d)$_2$, -NS(O)-(C_{1-3}알킬)$_2$, -C(O)-N(R^e)$_2$, 3-6원 헤테로사이클릴, -S(O)(N-C_{1-3}알킬)-(C_{1-3}알킬), -CN, -OH, -C(O)-C_{1-3}알킬, 또는 -P(O)(C_{1-

$_3$알킬)$_2$이되,

상기 R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

상기 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH, 옥소, C_{1-3}알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제17항에 있어서, R^a는 C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-10원 헤테로사이클릴이되,

상기 R^a의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^a의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되, 상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

상기 R^a의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제17항에 있어서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, 상기 R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고, R^a는 C_{1-6}알킬인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제17항에 있어서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로, H, C_{1-6}알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 상기 3-6원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제17항에 있어서, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, $-NH_2$, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 X^1 및 X^2는 $C(R^5)$인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 X^1 및 X^2는 N인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 및 X^2 중 하나는 N이고 나머지 하나는 C(R^5)인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 CR^5이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^b로 임의로 치환된 5-10원 헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제25항에 있어서, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, -OH, 할로, 옥소, C_{1-3}알킬, -C(O)-C_{1-3}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-3}알킬), -C(O)-N(C_{1-3}알킬)$_2$, -$S(O)_2$-R^a, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, OH, -$S(O)_2$-C_{1-3}알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬로 임의로 치환되고, 상기 R^b의 C_{1-3}알킬의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-3}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고 상기 R^b의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, 상기 R^b의 C_{3-6}사이클로알킬의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소, 또는 할로로 추가로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 CR^5이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^c로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴을 형성하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 28

제27항에 있어서, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-3}알킬, -C(O)-C_{1-3}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-3}알킬), -C(O)-N(C_{1-3}알킬)$_2$, -$S(O)_2$-R^a, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -$S(O)_2$-C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, 상기 R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, 상기 R^c의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, 상기 R^c의 3-6원 헤테로사이클릴의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-6원 헤테로사이클릴, C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알콕시이되, 상기 R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, 상기 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 30

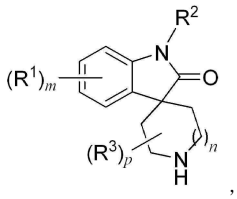
제1항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것

의 약학적으로 허용되는 염은 표 1의 화합물 1-472에서 선택되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 31

제1항에 기재된 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법으로서, 하기 화학식 II'-A의 화합물을 하기 화학식 II'-B의 화합물과 반응시켜 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는 방법:

[화학식 II'-A]



,

상기 화학식 II'-A에서,

*m*은 0 내지 4의 정수이고,

*n*은 0 내지 2의 정수이고,

*p*는 0 내지 10의 정수이고,

R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 및 C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

상기 R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

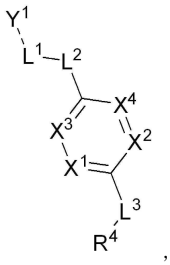
R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

상기 R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

상기 R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6} 알킬이다.

[화학식 II'-B]



,

상기 화학식 II'-B에서,

파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고,

Y^1은 할로, 옥소, 또는 설포네이트 에스터이고,

L^1은 C_{1-6}알킬렌이되,

상기 L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 중수소 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

(1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

상기 L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되,

상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

상기 L^3의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

R^4는:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) 5-20원 헤테로아릴로서, 상기 R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

(iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되,

상기 R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

(iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, 상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되,

상기 R^e의 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되,

상기 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

(vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

(vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

(viii) -CN;

(ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 6의 정수인, $-(CH_2)_qOH$;

(x) $-C(O)-C_{1-6}$알킬; 또는

(xi) $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다.

또는

(2) L^3은 부재하고,

X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

상기 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되,

R^b는 각각의 경우에 독립적으로, -OH, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소, 또는 할로로 추가로 임의로 치환되고,

상기 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되,

R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 3-10원 헤테로사이클릴의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

(i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬,

(ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이

클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서,

상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬,

(iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴, 또는

(iv) NH(C_{1-6}알킬)이고,

R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되,

상기 R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고,

상기 R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

X^3은 N 또는 C(R^6)이고,

X^4는 N 또는 C(R^7)이고,

R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

청구항 32

제31항에 있어서, 제1항의 화합물은

a) 무기 염기의 존재하에 화학식 II'-B의 할로젠화 알킬 또는 설포네이트 에스터 화합물과 화학식 II'-A의 아민의 알킬화 반응; 또는

b) 화학식 II'-A의 아민과 화학식 II'-B의 케톤의 환원성 아미노화 반응을 포함하는 단계에 의해 제조되는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 무기 염기는 탄산 포타슘 및 탄산수소 소듐으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

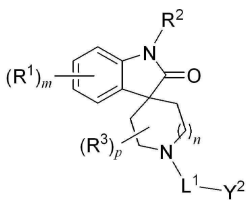
청구항 34

제32항에 있어서, 상기 환원성 아미노화 반응은 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드, 타이타늄 테트라아이오프로폭사이드 및 아세트산의 작용하에 진행되는, 방법.

청구항 35

제1항에 기재된 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법으로서, 하기 화학식 II'-C의 화합물을 하기 화학식 II'-D의 화합물과 반응시켜 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는 방법:

[화학식 II'-C]



,

상기 화학식 II'-C에서,

m은 0 내지 4의 정수이고,

n은 0 내지 2의 정수이고,

p는 0 내지 10의 정수이고,

R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 및 C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

상기 R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

상기 R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

상기 R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6} 알킬이고,

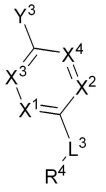
L^1은 C_{1-6}알킬렌이되,

상기 L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 중수소 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

Y^2는 할로, -OH 또는 $-NH_2$이다.

[화학식 II'-D]



,

상기 화학식 II'-D에서,

Y^3은 -OH 또는 $-NH(R^x)$이되, 각각의 R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

(1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

상기 L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되,

상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

상기 L^3의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

R^4는:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) 5-20원 헤테로아릴로서, 상기 R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

(iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되,

상기 R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

(iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, 상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되,

상기 R^e의 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되,

상기 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

(vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

(vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

(viii) -CN;

(ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 6의 정수인, $-(CH_2)_qOH$;

(x) $-C(O)-C_{1-6}$알킬; 또는

(xi) $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다.

또는

(2) L^3은 부재하고,

X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

상기 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되,

R^b는 각각의 경우에 독립적으로, -OH, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추

가로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소, 또는 할로로 추가로 임의로 치환되고,

상기 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되,

R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

상기 R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

상기 R^c의 3-10원 헤테로사이클릴의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

(i) 하나 이상의 할로, -OH, -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬, 또는 -N(C_{1-6}알킬)-C(O)-C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬,

(ii) 하나 이상의 -OH, -C(O)$_2$-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, 또는 -C(O)-C_{3-10}헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서,

상기 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬,

(iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴, 또는

(iv) NH(C_{1-6}알킬)이고,

R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되,

상기 R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고,

상기 R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

X^3은 N 또는 C(R^6)이고,

X^4는 N 또는 C(R^7)이고,

R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

청구항 36

제35항에 있어서, 제1항의 화합물은

a) 미츠노부형 반응 조건하에 화학식 II'-C의 알코올 화합물과 화학식 II'-D의 페놀 화합물 또는 헤테로환식 변이체의 커플링 반응; 또는

b) 촉매의 존재하에 화학식 II'-C의 할로젠화 알킬 화합물과 화학식 II'-D의 페놀 또는 아민 화합물의 반응을 포함하는 단계에 의해 제조되는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 미츠노부형 반응 조건은 트라이페닐포스핀 및 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트의 존재하에 화학식 II'-C의 알코올 화합물과 화학식 II'-D의 페놀 화합물 또는 헤테로환식 변이체의 커플링 반응을 포함하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 촉매는 산화은 또는 탄산 포타슘인, 방법.

청구항 39

약학적 조성물로서, (i) 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 40

세포에서 APOL1을 조절하는 방법으로서, 상기 세포를 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 조성물, 또는 제39항의 약학적 조성물에 노출시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 41

세포에서 APOL1을 억제하는 방법으로서, 상기 세포를 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 조성물, 또는 제39항의 약학적 조성물에 노출시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 42

APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료가 필요한 개체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 개체에게 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제39항의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환, 초점분절사구체경화증[focal segmental glomerulosclerosis, FSGS], 고혈압으로 인한 신장 질환, 인간 면역결핍 바이러스 관련 신장병증[human immunodeficiency virus-associated nephropathy, HIVAN], 겸상 적혈구 신장병증, 루푸스 신염, 당뇨병성 신장 질환, APOL1-관련 신장병증, 바이러스성 신장병증, COVID-19 관련 신장병증, 자간전증 및 패혈증으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 병태는 신장 질환인, 방법.

청구항 45

제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환[chronic kidney disease, CKD]인, 방법.

청구항 46

APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 발병을 지연시키는 방법으로서, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합

물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제39항의 약학적 조성물을 APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태가 발병할 위험이 있는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태는 신장 질환인, 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 상기 APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환인, 방법.

청구항 49

제46항에 있어서, 상기 APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환, 초점분절사구체경화증[FSGS], 고혈압으로 인한 신장 질환, 인간 면역결핍 바이러스 관련 신장병증[HIVAN], 겸상 적혈구 신장병증, 루푸스 신염, 당뇨병성 신장 질환, APOL1-관련 신장병증, 바이러스성 신장병증, COVID-19 관련 신장병증, 자간전증 및 패혈증으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

청구항 50

제40항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체에는 APOL1 돌연변이가 있는, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 APOL1 돌연변이는 기능 획득 돌연변이인, 방법.

청구항 52

제42항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제39항의 약학적 조성물의 치료 유효량이 투여되는, 방법.

청구항 53

키트로서, (i) 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제39항의 약학적 조성물, 및 (ii) APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 병태는 신장 질환인, 키트.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환[CKD]인, 키트.

청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환, 초점분절사구체경화증[FSGS], 고혈압으로 인한 신장 질환, 인간 면역결핍 바이러스 관련 신장병증[HIVAN], 겸상 적혈구 신장병증, 루푸스 신염, 당뇨병성 신장 질환, APOL1-관련 신장병증, 바이러스성 신장병증, COVID-19 관련 신장병증, 자간전증 및 패혈증으로 이루어진 군에서 선택되는, 키트.

청구항 57

제53항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체에는 APOL1 돌연변이가 있는, 키트.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 APOL1 돌연변이는 기능 획득 돌연변이인, 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 2022년 1월 18일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 제63/300,592호, 2022년 2월 18일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 제63/311,668호, 2022년 4월 19일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 제63/332,553호, 2022년 8월 23일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 제63/400,359호, 및 2022년 11월 3일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 제63/422,341호에 대한 우선권을 주장한다.

배 경 기 술

[0003] 아포지질단백질 L1[apolipoprotein L1, APOL1]은 세공 형성 선천성 면역 인자로서 트리파노소마 기생충에게서 개체를 보호한다(문헌[Vanhamme, L. et al. Nature (2003) 422, 83-87]). APOL1의 분비된 형태는 트리파노소마 용해 인자[trypanosome lytic factor, TLF]로 알려진 별개의 고밀도 지질단백질[high-density lipoprotein, HDL] 복합체의 일부로서 혈액에서 순환한다(문헌[Rifkin, M. R. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (1978) 75, 3450-3454; Raper, J. et al. Infect. Immun. (1999) 67, 1910-1916]). TLF는 세포내함입을 통해 기생충에 의해 내입된다(문헌[Hager, KM et al. J. Cell Biol. (1994) 126, 155-167]). 트리파노소마 내에서, APOL1은 양이온 세공을 형성하여, 이온 흐름과 팽윤을 일으키고 결국 용해를 일으킨다(문헌[Rifkin, M. R. Exp. Parasitol. (1984) 58, 81-93; Molina-Portela, M. P. et al. Mol. Biochem. Parasitol. (2005) 144, 218-226; Pérez-Morga, D. et al. Science. (2005) 309, 469-472; Thomson, R. & Finkelstein, A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2015) 112, 2894-2899]).

[0004] 여러 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*) 아종[T.b. 로데시엔스(*T.b. rhodesiense*) 및 T.b. 감비엔스(*T.b. gambiense*)]은 APOL1-의존성 사멸에 대한 저항성 메커니즘이 발생하였다(문헌[Pays, E. et al. Nat. Rev. Microbiol. (2014) 12, 575-584]). 양성 선택으로 인해 이런 저항성 메커니즘을 방해할 수 있는 APOL1 변이체, G1(S342G, I384M) 및 G2(N388Δ, Y389Δ)가 생성되었다(문헌[Genovese, G. et al. Science. (2010) 329, 841-845]). 하지만, 이런 변이체의 임의의 이원 조합(G1/G1, G2/G2, 또는 G1/G2)이 있는 개체는 초점분절사구체경화증[focal segmental glomerulosclerosis, FSGS], 고혈압으로 인한 신장 질환, 인간 면역결핍 바이러스 관련 신장병증[human immunodeficiency virus-associated nephropathy, HIVAN](문헌[Genovese, G. et al. Science. (2010) 329, 841-845; Tzur, S. et al. Hum. Genet. (2010) 128, 345-350; Kopp, J. B. et al. J. Am. Soc. Nephrol. (2011) 22, 2129-2137]), 겸상 적혈구 신장병증(문헌[Ashley-Koch, A. E. et al. Br. J. Haematol. (2011) 155, 386-394]), 루푸스 신염(문헌[Freedman, B. I. et al. Arthritis Rheumatol. (2014) 66, 390-396]) 및 당뇨병성 신장 질환 사구체 여과율[Glomerular Filtration Rate, GFR] 감소의 증가된 비율(문헌[Parsa, A. et al. N. Engl. J. Med. (2013) 369, 2183-2196])을 비롯한, 다양한 만성 신장 질환의 발생 위험이 더 크다. APOL1 고위험 유전자형은 또한 COVID-19 관련 신장병증 및 다른 바이러스성 신장병증과 관련된다(문헌[Shetty, A. et al. J. Am. Soc. Nephrol. (2021) 32, 33-40; Chang, J. H. et al. Am. J. Kidney Dis. (2019) 73, 134-139]). 또한, APOL1 고위험 유전자형 공여자에게서 사망한 공여자 신장 이식 후에 감소된 신장 동종이식 생존이 관찰되었다(문헌[Freedman, B. I. et al. Transplantation. (2016) 100, 194-202]). 또한, 두 개의 APOL1 위험 대립유전자를 갖는 것은 자간전증(문헌[Reidy, K. J. et al. Am. J. Hum. Genet. (2018) 103, 367-376]) 및 패혈증(문헌[Chaudhary, N. S. et al. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. (2019) 14, 1733-1740])에 대한 위험을 증가시킨다. APOL1-관련 신장병증에 대해 승인된 요법은 없으며, 환자는 이들의 만성 신장 질환의 근본 형태에 대한 표준 치료에 기반하여 치료받는다. 이는 APOL1 고위험 유전자형이 있는 사람에게 표적화되는 요법에 대한 분명한 미충족 수요를 보여준다.

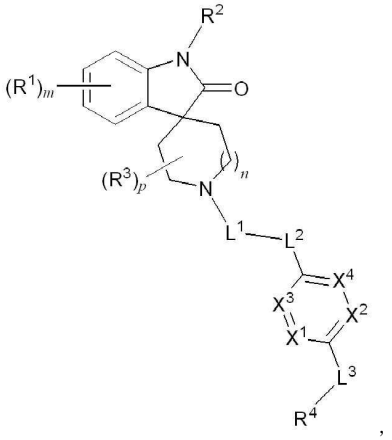
[0005] 많은 연구를 통해 APOL1 위험 변이체가 인간 세포에서 과발현될 때 독성이 있음이 증명되었다(문헌[Wan, G. et al. J. Biol. Chem. (2008) 283, 21540-21549; Lan, X. et al. Am. J. Physiol. Renal Physiol. (2014) 307, F326-F336; Olabisi, O. A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2016) 113, 830-837; Ma, L. et al. J. Am. Soc. Nephrol. (2017) 28, 1093-1105; Lannon, H. et al. Kidney Int. (2019) 96, 1303-1307]). 최근의 발견은 이런 독성이 APOL1 세공 기능과 관련된다는 것을 시사한다(문헌[Giovinazzo, J. A. et al. eLife. (2020) 9, e51185]). 따라서, APOL1 활성을 억제하는 데 적합한 화합물 및 이러한 화합물을 이용해서 APOL1 활성을 억제하는 방법을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

[0006] 본 개시는 다양한 만성 신장 질환, 예컨대 FSGS, 고혈압으로 인한 신장 질환, HIVAN, 겸상 적혈구 신장병증, 루푸스 신염, 당뇨병성 신장 질환, 바이러스성 신장병증, COVID-19 관련 신장병증, 및 APOL1-관련 신장병증을 포함한 APOL1-매개 질환의 치료에 유용할 수 있는 화합물 및 조성물을 기재한다. 이 화합물 및 조성물은 다른 APOL1-매개 장애, 예컨대 자간전증 및 패혈증을 치료할 수 있다. 또한, APOL1 고위험 유전자형이 있는 개체의 경우, 개시된 화합물은 비당뇨병성 신장 질환의 발병을 예방할 수 있고/있거나 임의의 형태의 만성 신장 질환의 진행을 지연시킬 수 있다. 개시된 화학 물질은 또한 고위험 APOL1 유전형 공여자에게서 신장 이식을 받은 환자들의 진행성 신장 동종이식 손실을 예방할 수 있고/있거나 지연시킬 수 있다.

[0007] 일 양태에서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0008] [화학식 II]

[0009] 

,

[0010] 화학식 II에서,

[0011] m은 0 내지 4의 정수이고,

[0012] n은 0 내지 2의 정수이고,

[0013] p는 0 내지 10의 정수이고,

[0014] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 및 C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[0015] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0016] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0017] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[0018] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

[0019] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0020] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6} 알킬이다.

[0021] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되,

[0022] L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 중수소 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0023] C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[0024] L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0025] 그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[0026] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[0027] L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0028] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되,

[0029] C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0030] L^3의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0031] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0032] R^4는:

[0033] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[0034] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[0035] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되,

[0036] R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[0037] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[0038] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되,

[0039] R^e의 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되,

[0040] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[0041] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[0042] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

[0043] (viii) -CN;

[0044] (ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 6의 정수인, $-(CH_2)_qOH$;

[0045] (x) $-C(O)-C_{1-6}$알킬; 또는

[0046] (xi) $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다.

[0047] 또는

[0048] (2) L^3은 부재하고,

[0049] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 C(R^5)이고,

[0050] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[0051] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되,

[0052] R^b는 각각의 경우에 독립적으로, -OH, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0053] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[0054] R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0055] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0056] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소, 또는 할로로 추가로 임의로 치환되고,

[0057] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되,

[0058] R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0059] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0060] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0061] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0062] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0063] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[0064] (i) 하나 이상의 할로, -OH, -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬, 또는 -N(C_{1-6}알킬)-C(O)-C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬,

[0065] (ii) 하나 이상의 -OH, -C(O)$_2$-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, 또는 -C(O)-C_{3-10}헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서,

[0066] C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬,

[0067] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴, 또는

[0068] (iv) NH(C_{1-6}알킬)이고,

[0069] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되,

[0070] R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고,

[0071] R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

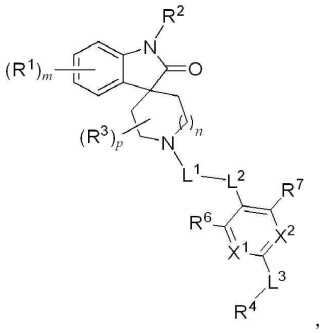
[0072] X^3은 N 또는 C(R^6)이고,

[0073] X^4는 N 또는 C(R^7)이고,

[0074] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0075] 일 양태에서, 하기 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0076] [화학식 I']

[0077] 

[0078] 화학식 I'에서,

[0079] *m*은 0 내지 4의 정수이고,

[0080] *n*은 0 내지 2의 정수이고,

[0081] *p*는 0 내지 10의 정수이고,

[0082] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[0083] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0084] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0085] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[0086] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

[0087] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0088] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6} 알킬이다.

[0089] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[0090] L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0091] 그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[0092] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[0093] C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0094] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0095] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0096] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0097] R^4는:

[0098] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[0099] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[0100] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[0101] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[0102] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[0103] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[0104] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

[0105] (viii) -CN;

[0106] (ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 6의 정수인, $-(CH_2)_qOH$;

[0107] (x) $-C(O)-C_{1-6}$알킬; 또는

[0108] (xi) $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다.

[0109] 또는

[0110] (2) L^3은 부재하고,

[0111] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0112] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[0113] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, -OH, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0114] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[0115] R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0116] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0117] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0118] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0119] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0120] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0121] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0122] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0123] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[0124] (i) 하나 이상의 할로, -OH, -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬, 또는 -N(C_{1-6}알킬)-C(O)-C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬,

[0125] (ii) 하나 이상의 -OH, -C(O)$_2$-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, 또는 -C(O)-C_{3-10}헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

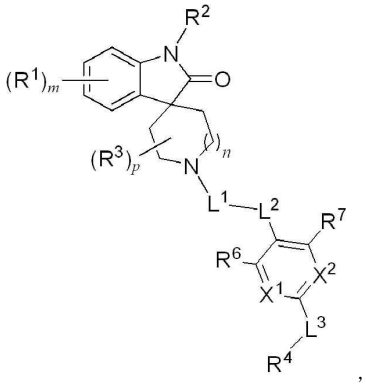
[0126] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

[0127] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0128] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0129] 일 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0130] [화학식 I]

[0131] 

,

[0132] 화학식 I에서,

[0133] m은 0 내지 4의 정수이고,

[0134] n은 0 내지 2의 정수이고,

[0135] p는 0 내지 10의 정수이고,

[0136] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 -C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[0137] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0138] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0139] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[0140] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

[0141] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0142] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6} 알킬이다.

[0143] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[0144] L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0145] 그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[0146] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[0147] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0148] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0149] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0150] R^4는:

[0151] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[0152] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[0153] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[0154] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[0155] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[0156] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 옥소로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[0157] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬); 또는

[0158] (viii) -CN이다.

[0159] 또는

[0160] (2) L^3은 부재하고,

[0161] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0162] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[0163] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0164] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[0165] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0166] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0167] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[0168] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0169] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[0170] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는

[0171] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

[0172] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

[0173] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

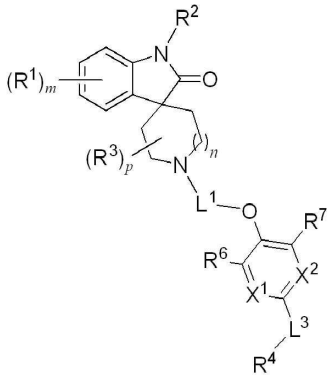
[0174] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0175] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 본원에 제공된 임의의 구현예, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예는 또한 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 구현예, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예이다.

[0176] 화학식 I 또는 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 본원에 제공된 임의의 구현예, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 구현예, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예이다.

[0177] 일 양태에서, 하기 화학식 I-A의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0178] [화학식 I-A]

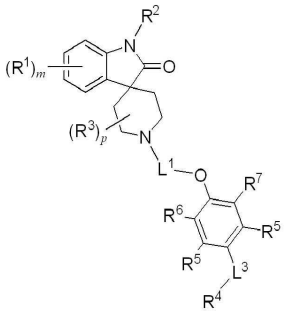
[0179] 

,

[0180] 화학식 I-A에서, n은 1 또는 2이고, m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, 및 R^7은 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 변형예에서, 화학식 I-A의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, 및 R^7은 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0181] 일 양태에서, 하기 화학식 I-B의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

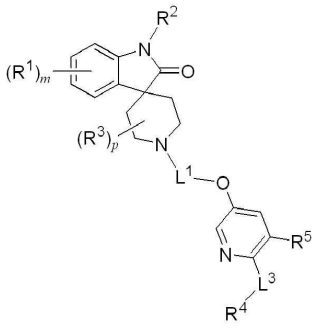
[0182] [화학식 I-B]

[0183] 

[0184] 화학식 I-B에서, m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 변형예에서, 화학식 I-B의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0185] 일 양태에서, 하기 화학식 I-C의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

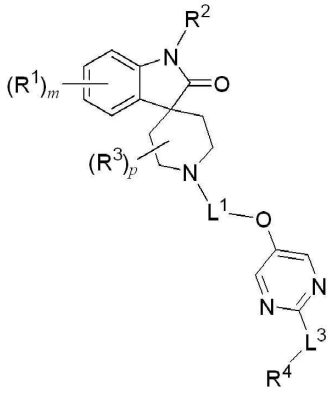
[0186] [화학식 I-C]

[0187] 

[0188] 화학식 I-C에서, m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, 및 R^5는 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 변형예에에서, 화학식 I-C의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, 및 R^5는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0189] 일 양태에서, 하기 화학식 I-D의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0190] [화학식 I-D]

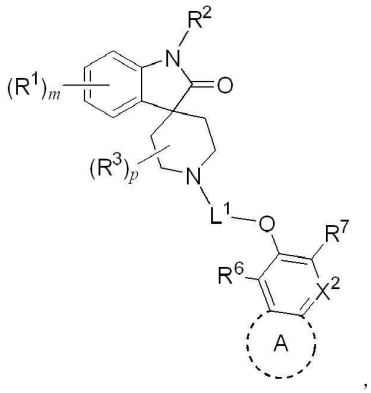
[0191] 

[0192] 화학식 I-D에서, m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, 및 R^4는 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 변형예에서, 화학식 I-D의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, 및 R^4는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는

호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0193] 일 양태에서, 하기 화학식 I-E의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

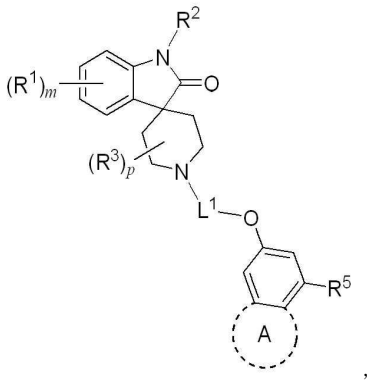
[0194] [화학식 I-E]

[0195] 
,

[0196] 화학식 I-E에서, m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, X^2, R^6, R^7, 및 고리 A는 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 변형예에서, 화학식 I-E의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, X^2, R^6, R^7, 및 고리 A는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0197] 일 양태에서, 하기 화학식 I-F의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

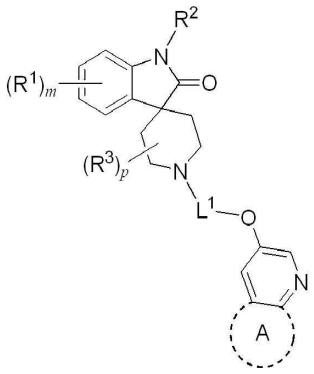
[0198] [화학식 I-F]

[0199] 
,

[0200] 화학식 I-F에서, m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, R^5, 및 고리 A는 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 변형예에서, 화학식 I-F의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, R^5, 및 고리 A는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0201] 일 양태에서, 하기 화학식 I-G의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0202] [화학식 I-G]

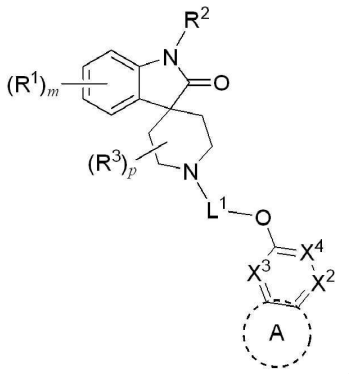
[0203] 

,

[0204] 화학식 I-G에서, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, 및 고리 A는 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 변형예에서, 화학식 I-G의 *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, 및 고리 A는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0205] 일 양태에서, 하기 화학식 II-A의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0206] [화학식 II-A]

[0207] 

,

[0208] 화학식 II-A에서, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, X^2, X^3, X^4, 및 고리 A는 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같다.

[0209] 일 양태에서, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, (i) 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, (i) 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I', I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0210] 일 양태에서, 세포에서 APOL1을 조절하는 방법으로서, 세포를 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 조성물, 또는 (i) 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 노출시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, 세포에서 APOL1을 조절하는 방법으로서, 세포를 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-

E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 조성물, 또는 (i) 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 노출시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, 세포에서 APOL1을 조절하는 방법으로서, 세포를 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I', I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 조성물, 또는 (i) 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, II, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 노출시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0211] 일 양태에서, 세포에서 APOL1을 억제하는 방법으로서, 세포를 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 조성물, 또는 (i) 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 노출시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, 세포에서 APOL1을 억제하는 방법으로서, 세포를 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 조성물, 또는 (i) 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 노출시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, 세포에서 APOL1을 억제하는 방법으로서, 세포를 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I', I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 조성물, 또는 (i) 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I', I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 노출시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0212] 일 양태에서, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료가 필요한 개체에서 이를 치료하는 방법으로서, 개체에게 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 (i) 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료가 필요한 개체에서 이를 치료하는 방법으로서, 개체에게 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 (i) 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료가 필요한 개체에서 이를 치료하는 방법으로서, 개체에게 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I', I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 (i) 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I', I-A, I-B, I-

C, I-D, I-E, I-F, I-G, 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0213] 일 양태에서, (i) 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, (i) 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, (i) 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I', I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

[0214] 일부 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 변형예에서, 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I', I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0215] 달리 명확히 나타내지 않는 한, 단수 표현은 하나 이상을 나타낸다.

[0216] 본원에 사용된 바와 같이, 파라미터 또는 값 앞에 '약'이 있는 경우 해당 파라미터 또는 값을 그 자체로 포함하고 기재한다. 예를 들어, '약 X'는 X 그 자체를 포함하고 기재한다.

[0217] '개체'는 포유류를 지칭하고, 인간 및 비인간 포유류를 포함한다. 개체의 예에는 일부 영장류 및 인간이 포함되지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 인간을 지칭한다.

[0218] 본원에 사용된 바와 같이, '위험이 있는' 개체는 질환 또는 병태가 발병할 위험이 있는 개체이다. '위험이 있는' 개체는 검출 가능한 질환 또는 병태를 가질 수도 있고 아닐 수도 있으며, 본원에 기재된 치료 방법을 시행하기 전에 검출 가능한 질환을 나타낼 수도 있고 아닐 수도 있다. '위험이 있는'은 개체가 질환 또는 병태의 발병과 상관관계가 있으며 당업계에 알려진 측정 가능한 파라미터인 한 가지 이상의 소위 위험 인자를 갖는다는 것을 나타낸다. 이들 위험 인자 중 하나 이상이 있는 개체는 이들 위험 인자(들)가 없는 개체보다 질환 또는 병태가 발병할 가능성이 더 높다.

[0219] '치료' 또는 '치료하는 것'은 임상 결과를 포함하여 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근 방식이다. 유익하거나 원하는 결과는, 예컨대, 임상 증상의 진정을 야기함으로써(예를 들어, 질환 상태의 개선, 다른 의약 효과의 향상, 질환 진행의 지연, 삶의 질 개선 및/또는 생존 연장에 의해), 질환 또는 병태에 의한 하나 이상의 증상의 감소; 질환 또는 병태의 정도 감소; 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상 발생의 늦춤 또는 저지(예를 들어, 질환 또는 병태의 안정화, 질환 또는 병태의 악화 또는 진행의 방지 또는 지연); 및 질환의 완화 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0220] 본원에 사용된 바와 같이, 질환 또는 병태의 발병을 '지연시키는'은 질환 또는 병태의 발병을 미루는 것, 방해하는 것, 늦추는 것, 지연시키는 것, 안정화하는 것 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 이러한 지연은 질환 병력 및/또는 치료 중인 개체에 따라서 다양한 시간 길이를 가질 수 있다. 당업자에게 분명한 바와 같이, 충분한 또는 현저한 지연은, 사실상 개체에게 질환 또는 병태가 발병하지 않는다는 점에서 예방을 포괄할 수 있다.

[0221] 본원에 사용된 용어 '치료 유효량' 또는 '유효량'은 개체에게 투여될 때 치료를 달성하기에 충분한 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 양을 의미한다. 당업계에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 용량일 수 있고, 예를 들어, 원하는 치료 평가변수를 달성하기 위해 단회 용량 또는 다회 용량이 필요할 수 있다. 유효량은 1종 이상의 치료제의 투여와 관련하여 고려될 수 있고, 단일 제제는, 1종 이상의 다른 제제와 함께, 바람직한 또는 유익한 결과가 달성될 수 있거나 달성된다면, 유효량으로 주어진 것으로 간주될 수 있다.

[0222] 본원에 사용된, '단위 제형'은 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 약학적으로 허용되는 담체일 수 있는 활성 성분 또는 화합물의 사전 결정된 양을 함유한다.

[0223] 본원에 사용된 '약학적으로 허용되는'은 생물학적으로도 다른 점에서도 바람직한 물질을 의미하고, 예를 들어, 이러한 물질은 현저한 생물학적 효과를 야기하는 일 없이 개체에게 투여되는 약학적 조성물에 혼입될 수 있다.

[0224] 본원에 사용된 용어 '알킬'은 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 본원에 사용된 알킬은 탄소수가 1-20(즉, C_{1-20}알킬), 1-16(즉, C_{1-16}알킬), 1-12(즉, C_{1-12}알킬), 1-10(즉, C_{1-10}알킬), 1-8(즉, C_{1-8}알킬), 1-6(즉, C_{1-6}알킬), 1-4(즉, C_{1-4}알킬), 또는 1-3(즉, C_{1-3}알킬)이다. 알킬기의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, n-뷰틸, 이차-뷰틸, 아이소-뷰틸, 삼차-뷰틸, 펜틸, 2-펜틸, 아이소-펜틸, 네오-펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 및 3-메틸펜틸이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 특정 탄소수의 알킬 잔기를 화학명 또는 분자식으로 지칭할 때, 해당 탄소 수의 모든 위치 이성질체가 포함될 수 있고, 예를 들어, '뷰틸'은 n-뷰틸, 이차-뷰틸, 아이소-뷰틸, 및 삼차-뷰틸을 포함하고, '프로필'은 n-프로필 및 아이소-프로필을 포함한다. 일반적으로 사용하는 특정한 대체 명칭을 사용할 수 있고, 당업자가 이를 이해한다. 예를 들어, 2가의 '알킬'기와 같은 2가의 기는 '알킬렌'으로 지칭될 수 있다.

[0225] 본원에 사용된 용어 '알콕시'는 -O-알킬 모이어티를 의미한다. 알콕시기의 예에는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소-프로폭시, n-뷰톡시, 삼차-뷰톡시, 이차-뷰톡시, n-펜톡시, n-헥속시, 및 1,2-다이메틸뷰톡시가 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

[0226] 본원에 사용된 용어 '아릴'은 완전 불포화 탄소 고리 모이어티를 의미한다. 용어 '아릴'은 단환식 및 다환식 접합고리 모이어티를 포괄한다. 본원에 사용된 아릴은, 예를 들어 6 내지 20개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리 모이어티(즉, C_{6-20}아릴), 6 내지 16개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리 모이어티(즉, C_{6-16}아릴), 6 내지 12개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리 모이어티(즉, C_{6-12}아릴), 또는 6 내지 10개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리 모이어티(즉, C_{6-10}아릴)를 포괄한다. 아릴 모이어티의 예에는 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 및 안트릴이 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

[0227] 본원에 사용된 용어 '사이클로알킬'은 포화 또는 부분 불포화 탄소 고리 모이어티를 의미한다. 용어 '사이클로알킬'은 단환식 및 다환식 고리 모이어티를 포괄하되, 다환식 모이어티는 접합형, 분지형, 또는 스파이로일 수 있다. 사이클로알킬은 사이클로알켄일기를 포함하되, 고리 모이어티는 적어도 하나의 고리 이중결합을 포함한다. 사이클로알킬은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점과 관계없이, 적어도 하나의 비방향족 고리를 포함하는 임의의 다환식 탄소고리 모이어티를 포함한다. 본원에 사용된 사이클로알킬은, 예를 들어 3 내지 20개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리(즉, C_{3-20}사이클로알킬), 3 내지 16개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리(즉, C_{3-16}사이클로알킬), 3 내지 12개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리(즉, C_{3-12}사이클로알킬), 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리(즉, C_{3-10}사이클로알킬), 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리(즉, C_{3-8}사이클로알킬), 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리(즉, C_{3-6}사이클로알킬), 또는 3 내지 5개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리(즉, C_{3-5}사이클로알킬)를 포함한다. 단환식 사이클로알킬 고리 모이어티는 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 다환식기는 예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아다만틸, 노보닐, 데칼린일, 7,7-다이메틸-바이사이클로[2.2.1]헵탄일 등을 포함한다. 또한, 사이클로알킬은 스파이로 사이클로알킬 고리 모이어티, 예를 들어 스파이로[2.5]옥탄일, 스파이로[4.5]데칸일, 또는 스파이로[5.5]운데칸일도 포함한다.

[0228] 본원에 사용된 용어 '할로'는 주기율표의 VIIA족을 차지하는 원자를 의미하고, 플루오린(플루오로), 염소(클로로), 브로민(브로모) 및 아이오딘(아이오도)을 포함한다.

[0229] 본원에 사용된 용어 '헤테로아릴'은 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 방향족(완전 불포화) 고리 모이어티를 의미한다. 용어 '헤테로아릴'은 단환식 및 다

환식 접합고리 모이어티를 모두 포함한다. 본원에 사용된 헤테로아릴은 예를 들어, 5 내지 20개의 고리 원자(즉, 5-20원 헤테로아릴), 5 내지 16개의 고리 원자(즉, 5-16원 헤테로아릴), 5 내지 12개의 고리 원자(즉, 5-12원 헤테로아릴), 5 내지 10개의 고리 원자(즉, 5-10원 헤테로아릴), 5 내지 8개의 고리 원자(즉, 5-8원 헤테로아릴), 또는 5 내지 6개의 고리 원자(즉, 5-6원 헤테로아릴)를 포함한다. 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 임의의 단환식 또는 다환식 방향족 고리 모이어티는 분자의 나머지 부분에 대한 부착점에 관계없이 헤테로아릴로 간주된다(즉, 헤테로아릴 모이어티는 헤테로아릴 모이어티의 임의의 고리 탄소 또는 임의의 고리 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다). 헤테로아릴기의 예에는 아크리딘일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조퓨란일, 벤조나프토퓨란일, 벤즈옥사졸릴, 벤조트라이아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-*a*]피리딜, 카바졸릴, 다이벤조퓨란일, 다이벤조싸이오페닐, 퓨란일, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 아이소인돌릴, 아이소퀴놀릴, 아이속사졸릴, 나프티리딘일, 옥사다이아졸릴, 옥사졸릴, 1-옥시도피리딘일, 1-옥시도피리미딘일, 1-옥시도피라진일, 1-옥시도피리다진일, 페나진일, 프탈라진일, 프테리딘일, 퓨린일, 피롤릴, 피라졸릴, 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 퀴놀린일, 퀴누클리딘일, 아이소퀴놀린일, 트라이아졸릴, 테트라졸릴 및 트라이아진일이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 접합된 헤테로아릴 고리의 예에는 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 벤조[*b*]싸이오페닐, 인다졸릴, 벤조[*d*]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-*a*]피리딘일, 및 이미다조[1,5-*a*]피리딘일이 포함되나, 이에 제한되지 않고, 여기서 헤테로아릴은 접합계의 어느 한 고리를 통해 결합될 수 있다.

[0230] 본원에 사용된 용어 '헤테로사이클릴'은 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 환식 모이어티를 의미한다. 용어 '헤테로사이클릴'은 단환식 및 다환식 고리 모이어티를 포함하되, 다환식 고리 모이어티는 접합형, 다리형, 또는 스파이로일 수 있다. 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 포함하는 임의의 단환식 또는 다환식 비방향족 고리 모이어티는 분자의 나머지 부분에 대한 부착점에 관계없이 헤테로사이클릴로 간주된다(즉, 헤테로사이클릴 모이어티는 헤테로사이클릴 모이어티의 임의의 고리 탄소 또는 임의의 고리 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다). 또한, 용어 헤테로사이클릴은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점에 관계없이, 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 포함하는 임의의 다환식 고리 모이어티를 포함하는 것으로 의도되고, 여기서 다환식 고리 모이어티는 적어도 하나의 비방향족 고리를 포함한다. 본원에 사용된 헤테로사이클릴은 예를 들어, 3 내지 20개의 고리 원자(즉, 3-20원 헤테로사이클릴), 3 내지 16개의 고리 원자(즉, 3-16원 헤테로사이클릴), 3 내지 12개의 고리 원자(즉, 3-12원 헤테로사이클릴), 3 내지 10개의 고리 원자(즉, 3-10원 헤테로사이클릴), 3 내지 8개의 고리 원자(즉, 3-8원 헤테로사이클릴), 3 내지 6개의 고리 원자(즉, 3-6원 헤테로사이클릴), 3 내지 5개의 고리 원자(즉, 3-5원 헤테로사이클릴), 5 내지 8개의 고리 원자(즉, 5-8원 헤테로사이클릴), 또는 5 내지 6개의 고리 원자(즉, 5-6원 헤테로사이클릴)를 포함한다. 헤테로사이클릴기의 예에는 예를 들어, 아제티딘일, 아제핀일, 벤조다이옥솔릴, 벤조[*b*][1,4]다이옥세핀일, 1,4-벤조다이옥산일, 벤조피란일, 벤조다이옥신일, 벤조피란온일, 벤조퓨란온일, 다이옥솔란일, 다이하이드로피란일, 하이드로피란일, 싸이엔일[1,3]다이싸이안일, 데카하이드로아이소퀴놀릴, 퓨란온일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 인돌린일, 인돌리진일, 아이소인돌린일, 아이소싸이아졸리딘일, 아이속사졸리딘일, 모폴린일, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이소인돌릴, 2-옥소피페라진일, 2-옥소피페리딘일, 2-옥소피롤리딘일, 옥사졸리딘일, 옥시란일, 옥세탄일, 페노싸이아진일, 페녹사진일, 피페리딘일, 피페라진일, 4-피페리돈일, 피롤리딘일, 피라졸리딘일, 퀴누클리딘일, 싸이아졸리딘일, 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로피란일, 트라이싸이안일, 테트라하이드로퀴놀린일, 싸이오페닐(즉, 싸이엔일), 싸이오모폴린일, 싸이아모폴린일, 1-옥소-싸이오모폴린일 및 1,1-다이옥소-싸이오모폴린일이 포함된다. 스파이로 헤테로사이클릴 고리의 예에는 이환식 및 삼환식 고리계, 예컨대 옥사바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 2-옥사-7-아자스파이로[3.5]노난일, 2-옥사-6-아자스파이로[3.4]옥탄일, 및 6-옥사-1-아자스파이로[3.3]헵탄일이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 접합된 헤테로사이클릴 고리의 예에는 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린일, 4,5,6,7-테트라하이드로싸이에노[2,3-*c*]피리딘일, 인돌린일, 및 아이소인돌린일이 포함되나, 이에 제한되지 않고, 여기서 헤테로사이클릴은 접합계의 어느 한 고리를 통해 결합될 수 있다.

[0231] 본원에 사용된 용어 '임의의' 및 '임의로'는 후속하여 설명되는 현상 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있고, 이 설명이 현상 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 따라서, 용어 '임의로 치환된'은 지정된 원자 또는 모이어티 또는 기에 있는 임의의 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 1 내지 5, 1 내지 3, 1 내지 2 등)의 수소 원자가 수소 이외의 원자 또는 모이어티 또는 기로 대체되거나 대체되지 않을 수 있음을 암시한다. 제한이 아닌 예시로서, 문구 '하나 이상의 클로로로 임의로 치환된 메틸'은 $-CH_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ 및 $-CCl_3$ 모이어티를 포괄한다.

[0232] '포함하는'으로 본원에 기재된 양태 및 구현예는 '이루어지는' 및 '본질적으로 이루어지는' 구현예를 포함한다는 것이 이해된다.

[0233] 본원에 사용된 용어인, 주어진 화합물의 '약학적으로 허용되는 염'은 주어진 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하고 생물학적으로도 다른 점에서도 바람직한 염을 지칭한다. '약학적으로 허용되는 염'은, 예를 들어, 무기산의 염, 및 유기산의 염을 포함한다. 또한, 본원에 기재된 화합물이 산 부가염으로서 수득되는 경우, 유리 염기는 산염의 용액을 염기성화함으로써 수득될 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우, 염기 화합물에서 산 부가염을 제조하기 위한 통상적인 절차에 따라, 유리 염기를 적합한 유기 용매에 용해시키고 용액을 산으로 처리함으로써 부가염, 특히 약학적으로 허용되는 부가염을 제조할 수 있다. 이러한 조성물은 제약 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salt Properties, Selection and Use, International Union of Pure and Applied Chemistry, John Wiley & Sons (2008)]을 참조한다. 당업자는 비독성인 약학적으로 허용되는 부가염을 제조하는 데 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인지한다. 약학적으로 허용되는 산 부가염은 무기산 또는 유기산으로 제조될 수 있다. 무기산에서 유도된 염은 예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 유기산에서 유도된 염은 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글루콘산, 글라이콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 석신산, 말레산, 퓨마르산, 타타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, p-톨루엔-설폰산, 살리실산, 트라이플루오로아세트산 등을 포함한다. 마찬가지로, 약학적으로 허용되는 염기 부가염은 무기 염기 또는 유기 염기로 제조될 수 있다. 무기 염기에서 유도된 염은 단지 예시로서 소듐, 포타슘, 리튬, 알루미늄, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기에서 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민의 염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적합한 아민의 특정 예에는 단지 예시로서, 아이소프로필아민, 트라이메틸 아민, 다이에틸 아민, 트라이(아이소-프로필), 아민, 트라이(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 피페라진, 피페리딘, 모폴린, *N*-에틸피페리딘 등을 포함한다.

[0234] 본원에 도시된 화합물의 동위원소로 표지된 형태가 제조될 수 있다. 동위원소로 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고는 본원에 도시된 구조를 갖는다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린, 염소, 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, 및 ^{125}I이 포함된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체된 화학식 I, 또는 화학식 I'의 화합물이 제공된다.

[0235] 본원에 제공된 화합물 중 일부는 호변 이성질체로서 존재할 수 있다. 호변 이성질체는 서로 평형 상태에 있다. 예시로서, 아마이드 함유 화합물은 이미드산 호변 이성질체와 평형 상태로 존재할 수 있다. 어떤 호변 이성질체가 나타나는지에 관계없이, 그리고 호변 이성질체 사이의 평형의 성질에 관계없이, 본 개시의 화합물은 아마이드 및 이미드산 호변 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 당업자가 이해한다. 따라서, 예를 들어, 아마이드-함유 화합물은 이들의 이미드산 호변 이성질체를 포함하는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 이미드산 함유 화합물은 이들의 아마이드 호변 이성질체를 포함하는 것으로 이해된다.

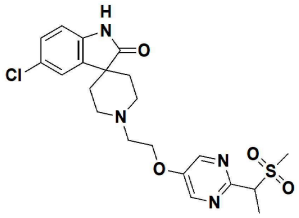
[0236] 또한, 본원에 도시된 화합물의 전구약물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다. 전구약물은 개체에게 투여될 수 있고, 생체내에서, 모체 약물 화합물로서 본원에 표현된 화합물을 방출할 수 있는 화합물이다. 전구약물은 모체 약물 화합물의 작용기를 생체 내에서 절단하여 모체 약물 화합물을 방출시키는 방식으로 변형시킴으로써 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 전구약물 화합물의 개발은 제약 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌[Rautio, J., Kumpulainen, H., Heimbach, T. et al. Prodrugs: design and clinical applications. Nat. Rev. Drug. Discov. 7, 255-270 (2008)]을 참조한다.

[0237] 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 비대칭 중심을 포함할 수 있어서, 절대 입체화학에 관해 (*R*)- 또는 (*S*)-로서(또는 아미노산의 경우 (D)- 또는 (L)-로서) 분명히 나타낼 수 있는 거울상이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기타 입체 이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 개시는 모든 이러한 가능한 이성질체뿐만 아니라 이들의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태 및 이들의 혼합물을 임의의 비율로 포함하는 것으로 의도된다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (*R*)- 및 (*S*)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 카이랄 합성 단위체 또는 카이랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정을 이용하여 분해될 수 있다. 개별 거울상 이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은, 예를 들어 카이랄 고압 액체 크로마토그래피[high pressure liquid chromatography, HPLC] 또는 카이랄 초임계 유체 크로마토그래피[supercritical fluid chromatography, SFC]를 이용하여 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 카이랄 합

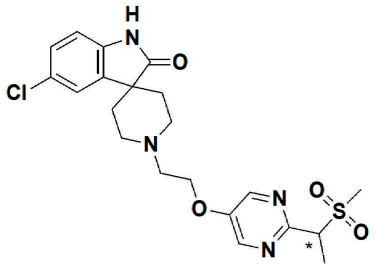
성 또는 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 기타 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 본 개시는 E 및 Z 기하학적 이성질체 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로 시스- 및 트랜스-는 상대적인 공간 관계를 설명하기 위해 이들의 통상적인 의미로 사용된다.

[0238] '입체 이성질체'는 동일한 결합들에 의해 결합되어 동일한 원자들로 이루어지지만 서로 교환될 수 없는 상이한 3차원 구조들을 갖는 화합물을 지칭한다. 본 개시는 다양한 입체 이성질체 또는 이들의 혼합물을 고려하고, 구조가 서로 포개질 수 없는 거울 상인 두 개의 입체 이성질체를 지칭하는 '거울상 이성질체'를 포함한다. '부분입체 이성질체'는 적어도 두 개의 비대칭 원자를 갖지만 서로의 거울 상이 아닌 입체 이성질체이다.

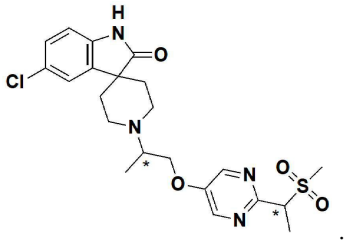
[0239] 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체 형태가 주어진 구조에 존재하는 경우, 편평한 결합은 도시된 구조의 모든 입체 이성질체 형태가 존재할 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 다음과 같다.

[0240] 

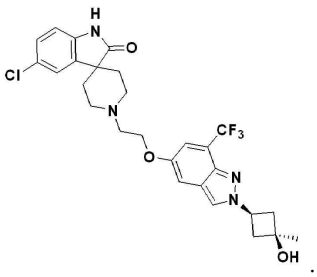
[0241] 거울상 이성질체 형태가 주어진 구조로 존재하는 경우, 편평한 결합 및 '*' 기호의 존재는 조성물이 알려지지 않은 절대 입체화학을 갖는 단일 이성질체의 적어도 90 중량%로 이루어진다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 다음과 같다.

[0242] 

[0243] 입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 형태가 둘 이상의 입체 중심이 있는 주어진 구조로 존재하는 경우, 편평한 결합 및 둘 이상의 '*' 기호의 존재는 조성물이 알려지지 않은 절대 입체화학을 갖는 단일 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체의 적어도 90 중량%로 이루어진다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 다음과 같다.

[0244]  .

[0245] 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체 형태가 주어진 구조로 존재하는 경우, 조성물은 적어도 90 중량%로 구성되고 쇄선쐐기 또는 선쐐기는 공지된 상대 또는 절대 입체화학을 갖는 단일 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체를 나타낸다. 예를 들어, 다음과 같다.

[0246]  .

[0247] 사용된 약어는 당업계에서 통상적인 것이고, 주기율표, CAS 버전, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 문헌 [*Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed]에 따른다. 다음의 실시예는 단지 예시적이고 임의의 방법으로 제한하지 않는 것으로 의도된다.

℃	섭씨 도
μL	마이크로리터
μW	마이크로파
$[M+XX]^+$	관측 질량
AC_{50}	절반 최대 활성 농도
Ac_2O	아세트산 무수물
AIBN	아조비스아이소뷰티로나이트릴
app	겉보기(NMR)
br	광범위(NMR)
$BH_3 \cdot THF$	보레인-테트라하이드로퓨란 복합체
BBr_3	삼브로민화 붕소
BnCl	염화 벤질
$B(Pin)_2$	비스(피나콜레이토)다이보론
Calc' d	계산치
Cbz-Cl	클로로폼산 벤질
CCl_4	사염화 탄소
CDI	카보닐다이이미다졸
$CHCl_3$	클로로폼
CO_2	이산화 탄소
Cs_2CO_3	탄산 세슘
CuI	아이오딘화 구리
d	중수소화(NMR 용매)
d	이중선(NMR)
dd	이중선의 이중선(NMR)
DAST	삼플루오린화 다이에틸아미노황
DMA	*N,N*-다이메틸아세트아마이드
DCE	1,2-다이클로로에테인
DCM	다이클로로메테인
DIAD	다이아이소프로필 아조다이카복실레이트
DIEA	*N,N*-다이아이소프로필에틸아민
DME	다이메톡시에테인
DMEDA	*N,N*-다이메틸에틸린다이아민
DMA	다이메틸아세트아마이드
DMF	*N,N*-다이메틸폼아마이드
DPPF	1,1'- 비스(다이페닐포스피노)페로센
EC_{50}	절반 최대 유효 농도
EDCI	1-에틸-3-(3- 다이메틸아미노프로필)카보다이이미드
Et_3N	트라이에틸 아민
EtOAc	아세트산 에틸
EtOH	에탄올
g	그램

h	시간
H	수소
H_2	수소 기체
H_2O	물
H_2O_2	과산화 수소
HATU	*N*-[(다이메틸아미노)-1*H*-1,2,3- 트라이아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1- 일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*- 옥사이드
HCl	염산
HOBt	하이드록시벤조트라이아졸
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
In vacuo	진공하에
(Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy))PF_6	[4,4' -비스(1,1-다이메틸에틸)- 2,2' -바이피리딘- *N*1,*N*1']비스[3,5-다이플루오로- 2-[5-(트라이플루오로메틸)-2- 피리딘일-*N*]페닐-*C*]이리듐(III) 헥사플루오로포스페이트
IUPAC	국제 순수 응용 화학 연합
J	J-결합값(NMR)
K_2CO_3	탄산 포타슘
KI	아이오딘화 포타슘
KOAc	아세트산 포타슘
KOH	수산화 포타슘
$LiAlH_4$	수소화 리튬 알루미늄
LiHMDS	리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드
LiOH	수산화 리튬
MeOH	메탄올
MeCN	아세토나이트릴
MHz	메가헤르츠
m	다중선(NMR)
mg	밀리그램
min	분
mL	밀리리터
mmol	밀리몰
mM	밀리몰
M	몰농도 또는 몰
m-CPBA	메타-클로로퍼옥시벤조산
MeCN	아세토나이트릴
$MeSO_2Na$	메테인설핀산 소듐
MS	질량 분석법
MsCl	염화 메테인설폰일

[0248]

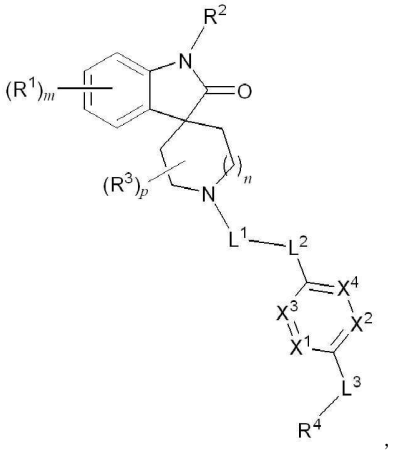
Ms_2O	메테인설폰산 무수물
MTBE	메틸 삼차-뷰틸 에터
n/a	해당사항 없음
$NaBH(OAc)_3$	소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드
NaH	수소화 소듐
NBS	*N*-브로모석신이미드
NH_4	암모늄
NH_4OH	수산화 암모늄
NH_4HCO_3	탄산수소 암모늄
Na_2SO_4	황산 소듐
$NaBH_3CN$	소듐 사이아노보로하이드라이드
NMP	1-메틸-2-피롤리돈
NMR	핵자기 공명
$NaIO_4$	과아이오딘산 소듐
NaOH	수산화 소듐
OsO_4	사산화 오스뮴
Pd/C	탄소상 팔라듐
PCy_3	트라이사이클로헥실포스핀
$Pd_2(dba)_3$	트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)
$Pd(PPh_3)_2$	비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드
$Pd(dba)_3$	트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)
pH	수소이온농도
PPh_3	트라이페닐 포스핀
PSI	제곱 인치당 파운드
s	단일선(NMR)
SEMCl	(2-클로로메톡시에틸)트라이메틸실레인
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
$SOCl_2$	염화 싸이오닐
t	삼중선(NMR)
T3P	프로페인포스폰산 무수물
TBAB	브로민화 테트라뷰틸암모늄
TBAI	아이오딘화 테트라뷰틸암모늄
TEA	트라이에틸아민
TFA	트라이플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TMSCl	염화 트라이메틸실릴
Xantphos	4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐
$Zn(CN)_2$	사이안화 아연

[0249]

[0250] **화합물**

[0251] 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다.

[0252] [화학식 II]

[0253] 

[0254] 화학식 II에서,

[0255] *m*은 0 내지 4의 정수이고,

[0256] *n*은 0 내지 2의 정수이고,

[0257] *p*는 0 내지 10의 정수이고,

[0258] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 및 C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[0259] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0260] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0261] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[0262] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

[0263] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0264] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6} 알킬이다.

[0265] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되,

[0266] L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 중수소 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0267] C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[0268] L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0269] 그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[0270] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[0271] L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0272] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되,

[0273] C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0274] L^3의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0275] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0276] R^4는:

[0277] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[0278] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[0279] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되,

[0280] R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[0281] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[0282] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되,

[0283] R^e의 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되,

[0284] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[0285] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[0286] (vii) -S(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_{1-6}알킬);

[0287] (viii) -CN;

[0288] (ix) -$(CH_2)_q$OH로서, q는 0 내지 6의 정수인, -$(CH_2)_q$OH;

[0289] (x) -C(O)-C_{1-6}알킬; 또는

[0290] (xi) -P(O)(C_{1-6}알킬)$_2$이다.

[0291] 또는

[0292] (2) L^3은 부재하고,

[0293] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 C(R^5)이고,

[0294] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[0295] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되,

[0296] R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0297] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[0298] R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0299] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0300] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소, 또는 할로로 추가로 임의로 치환되고,

[0301] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되,

[0302] R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0303] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0304] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0305] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0306] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0307] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[0308] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬,

[0309] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서,

[0310] C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬,

[0311] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴, 또는

[0312] (iv) $NH(C_{1-6}$알킬$)$이고,

[0313] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되,

[0314] R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고,

[0315] R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

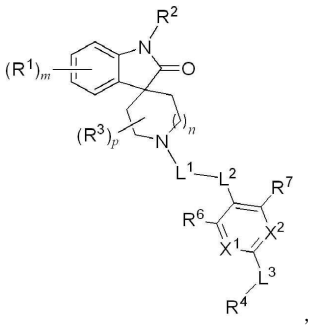
[0316] X^3은 N 또는 $C(R^6)$이고,

[0317] X^4는 N 또는 $C(R^7)$이고,

[0318] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0319] 하기 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다.

[0320] [화학식 I']

[0321] 

,

[0322] 화학식 I'에서,

[0323] m은 0 내지 4의 정수이고,

[0324] n은 0 내지 2의 정수이고,

[0325] p는 0 내지 10의 정수이고,

[0326] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[0327] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0328] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0329] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[0330] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

[0331] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0332] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6} 알킬이다.

[0333] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[0334] L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0335] 그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[0336] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[0337] C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0338] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0339] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0340] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0341] R^4는:

[0342] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[0343] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[0344] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[0345] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[0346] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[0347] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[0348] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

[0349] (viii) -CN;

[0350] (ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 6의 정수인, $-(CH_2)_qOH$;

[0351] (x) $-C(O)-C_{1-6}$알킬; 또는

[0352] (xi) $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다.

[0353] 또는

[0354] (2) L^3은 부재하고,

[0355] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0356] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[0357] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0358] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[0359] R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0360] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0361] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0362] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0363] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[0364] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0365] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0366] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0367] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[0368] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬,

[0369] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

[0370] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

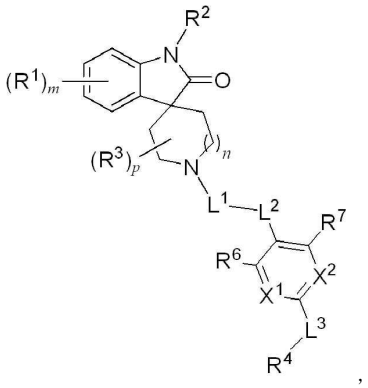
[0371] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}

알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0372] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0373] 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다.

[0374] [화학식 I]

[0375] 

[0376] 화학식 I에서,

[0377] m은 0 내지 4의 정수이고,

[0378] n은 0 내지 2의 정수이고,

[0379] p는 0 내지 10의 정수이고,

[0380] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 -C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[0381] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0382] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0383] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[0384] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

[0385] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0386] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6} 알킬이다.

[0387] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[0388] L^2는 O 또는 N(R^x)이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0389] 그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[0390] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[0391] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0392] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0393] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0394] R^4는:

[0395] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[0396] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[0397] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[0398] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[0399] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[0400] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 옥소로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[0401] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬); 또는

[0402] (viii) -CN이다.

[0403] 또는

[0404] (2) L^3은 부재하고,

[0405] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0406] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[0407] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0408] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[0409] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0410] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0411] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[0412] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0413] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[0414] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬, 또는

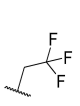
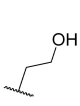
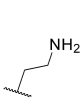
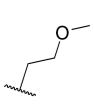
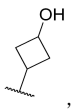
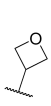
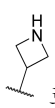
[0415] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

[0416] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

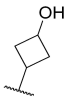
[0417] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0418] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0419] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 본원에 제공된 임의의 구현예, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 구현예, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예이다.

[0420] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, n은 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서, *n*은 0이다. 일부 구현예에서, *n*은 1이다. 일부 구현예에서, *n*은 2이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되, R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고, R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 H, C_{1-3}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 3-6원 헤테로사이클릴이되, R^2의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환되고, R^2의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 H,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0421] 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되, R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고, R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 H, C_{1-3}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 3-6원 헤테로사이클릴이되, R^2의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환되고, R^2

의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 H,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다.

[0422] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0423] 화학식 I, 화학식 I' 의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서 R^2는 메틸 또는 에틸이다. 일부 구현예에서, R^2는 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0424] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된 에틸이다. 일부 구현예에서, R^2는  ,  ,  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0425] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된 에틸이다. 일부 구현예에서, R^2는  ,  ,  ,  및  로 이루어진 군에서 선택된다.

[0426] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^2의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0427] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 3-15원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^2는  및  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0428] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, m은 0 내지 4의 정수이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서 m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0429] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 -C_{1-6}알킬이되, C_{1-6}알콕시 또는 R^1은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 할로, -CN, C_{1-3}알콕시, 또는 -C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 Cl, Br, -CN, 메틸,  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0430] 화학식 I' 의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 -C_{1-6}알킬이되, C_{1-6}알콕시 또는 R^1은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 할로, -CN, C_{1-3}알콕시, 또는 -C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 Cl, Br, F, I, -CN, 메틸,  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0431] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다. 일부 구현예에서, R^1은 Br이다. 일부 구현예에서, R^1은 F이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0432] 화학식 I' 의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다. 일부 구현예에서, R^1은 Br이다. 일부 구현예에서, R^1은 F이다. 일부 구현예에서, R^1은 I이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

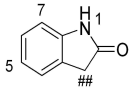
[0433] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-6}알킬이되, R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 메틸이되, R^1의 메틸은 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 메틸이다. 일부 구현예에서, R^1은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0434] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

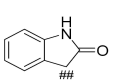
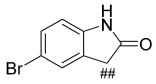
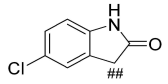
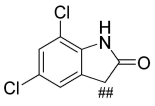
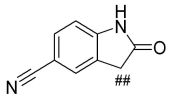
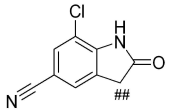
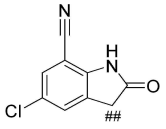
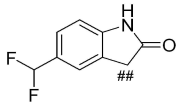
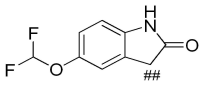
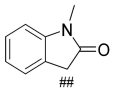
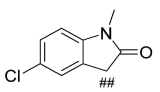
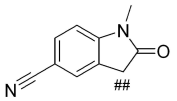
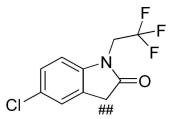
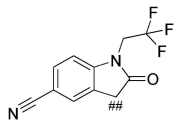
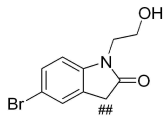
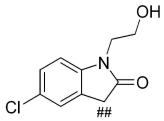
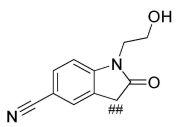
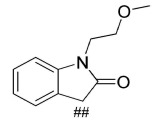
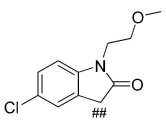
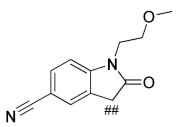
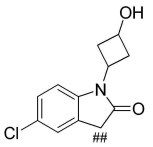
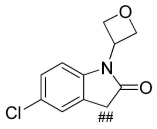
[0435] 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-6}알콕시이되, R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알콕시이되, R^1의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알콕시이되, R^1의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 메톡시이되, R^1의 메톡시는 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

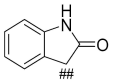
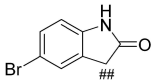
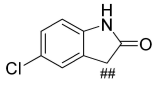
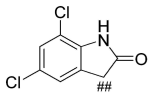
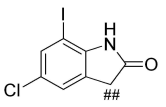
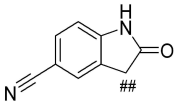
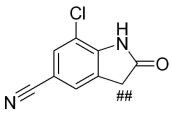
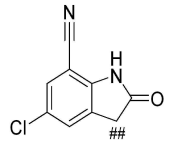
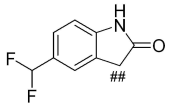
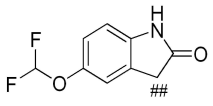
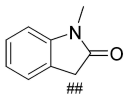
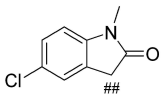
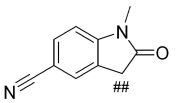
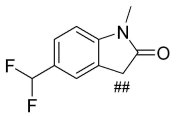
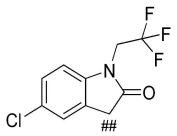
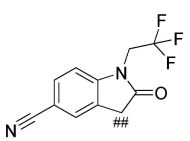
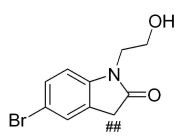
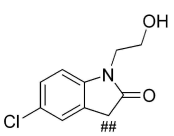
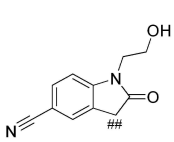
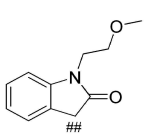
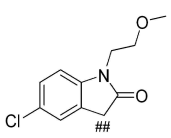
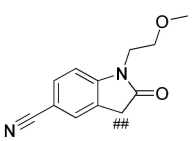
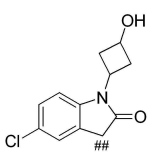
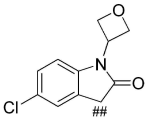
[0436] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, p는 0 내지 10의 정수이다. 일부 구현예에서, p는 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, p는 0이다. 일부 구현예에서, p는 1이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0437] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^3은 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^3은 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^3은 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

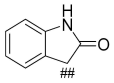
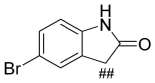
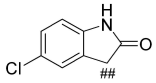
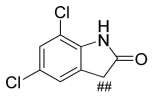
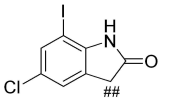
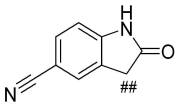
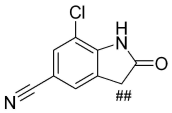
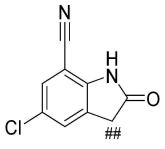
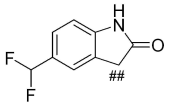
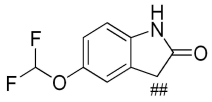
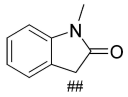
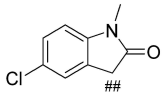
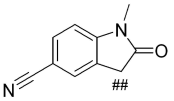
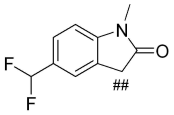
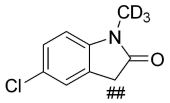
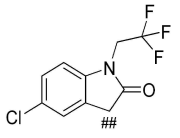
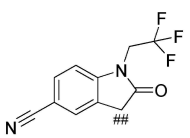
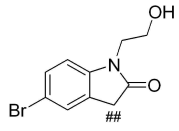
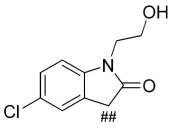
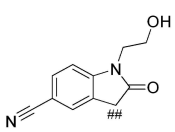
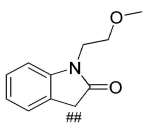
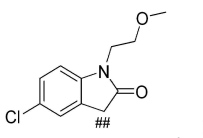
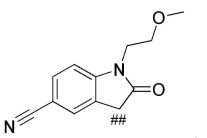
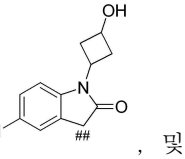
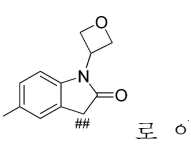
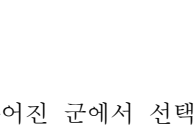
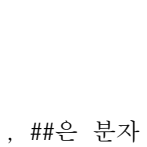
[0438] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, $(R^1)_m$ 및 R^2가 있는 고리는 1번, 5번 및 7번 위치 중 하나 이상에서 임의로 치환된 2-인돌린온이다. 일부 구현예에서, 2-인돌린온 고리는 비치환된 것이다. 일부 구현예에서, 2-인돌린온 고리는 1번 위치에서 치환된 것이다. 일부 구현예에서, 2-인돌린온 고리는 5번 위치에서 치환된 것이다. 일부 구현예에서, 2-인돌린온 고리는 7번 위치에서 치환된 것이다. 일부 구현예에서, 2-인돌린온 고리는 1번 및 5번 위치에서 치환된 것이다. 일부 구현예에서, 2-인돌린온 고리는 5번 및 7번 위치에서 치환된 것이다. 일부 구현예에서, 2-인돌린온 고리는 1번, 5번 및 7번 위치에서 치환된 것이다. 일부 구현예에서, 1번, 5번 및 7번 위치는 구조식  에 나타낸 바와 같이 정해지되, 1번 위치는 N 원자이고, 5번 및 7번 위치 각각은 C 원

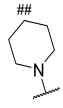
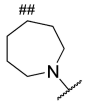
자이며, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

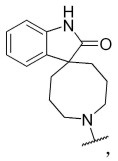
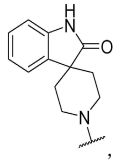
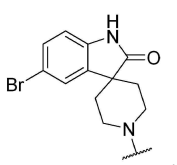
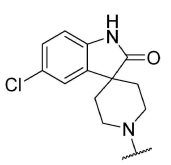
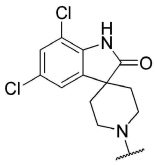
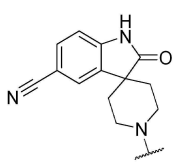
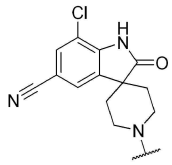
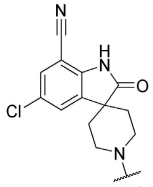
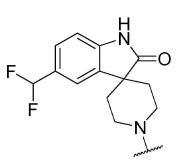
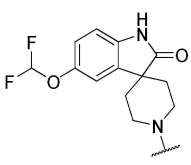
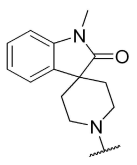
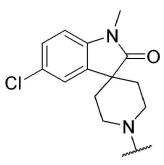
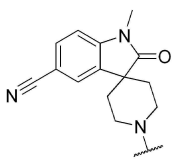
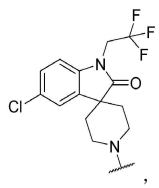
[0439] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, $(R^1)_m$ 및 R^2가 있는 고리는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

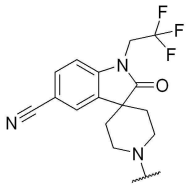
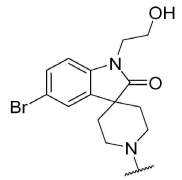
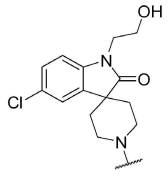
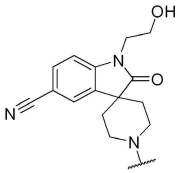
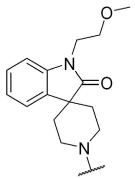
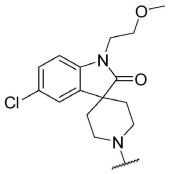
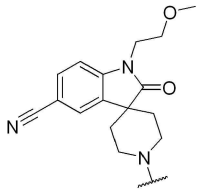
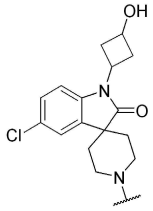
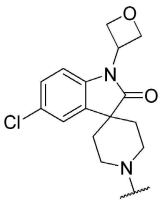
[0440] 화학식 I, 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, $(R^1)_m$ 및 R^2가 있는 고리는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되

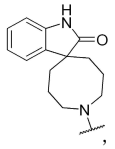
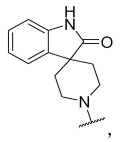
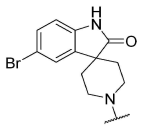
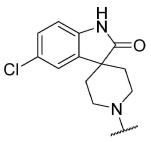
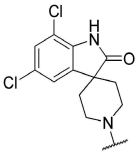
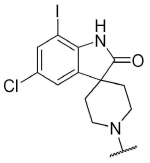
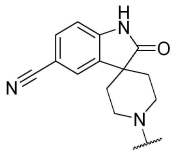
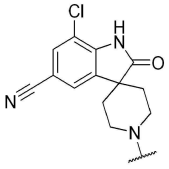
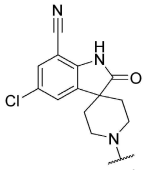
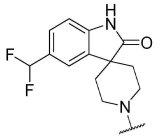
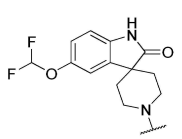
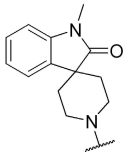
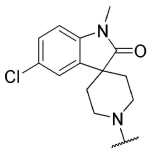
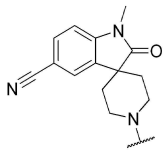
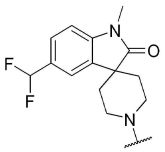
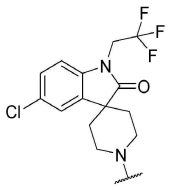
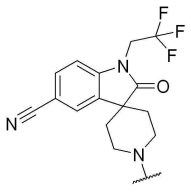
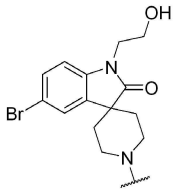
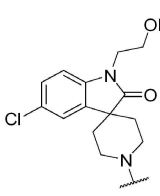
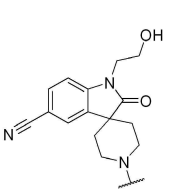
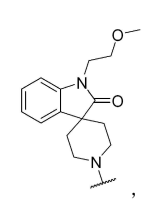
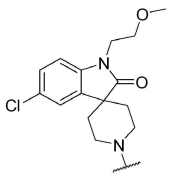
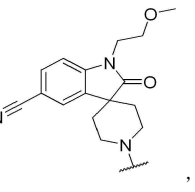
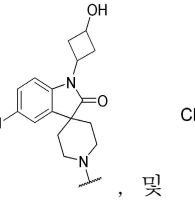
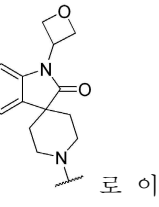
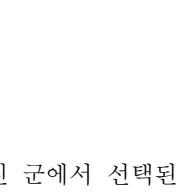
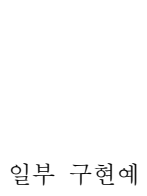
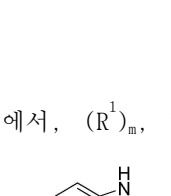
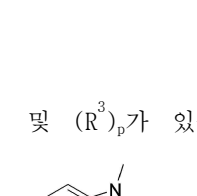
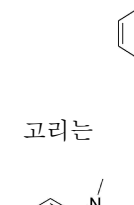
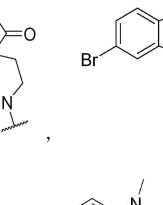
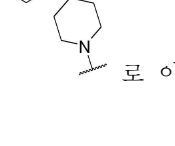
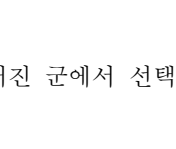
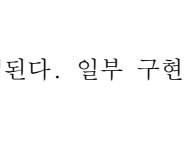
는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0441] 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, $(R^1)_m$ 및 R^2가 있는 고리는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , 및 로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다.

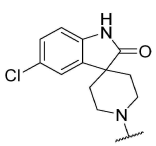
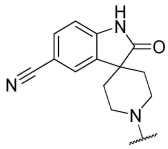
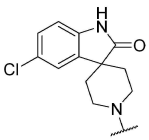
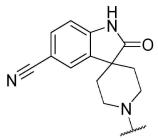
[0442] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, $(R^3)_p$가 있는 고리는  및  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

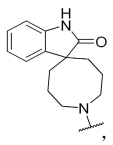
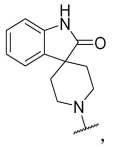
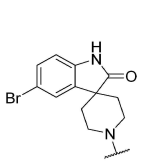
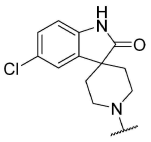
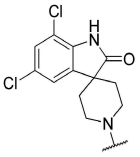
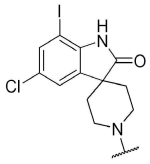
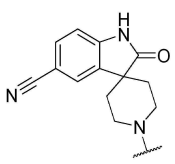
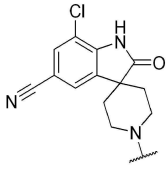
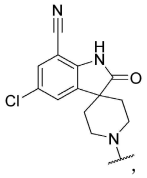
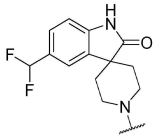
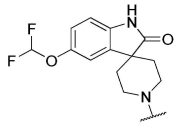
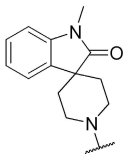
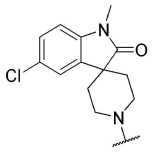
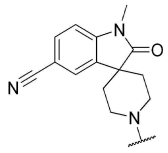
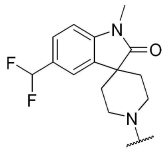
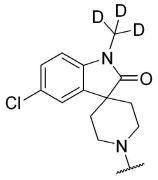
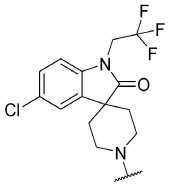
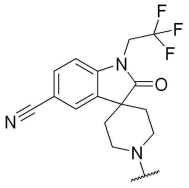
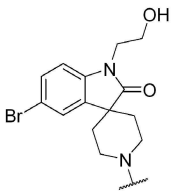
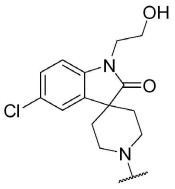
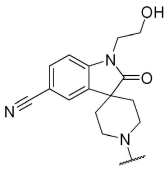
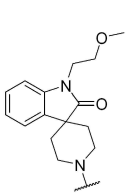
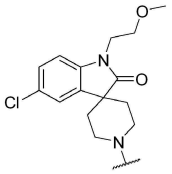
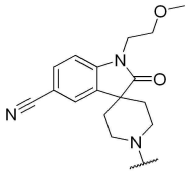
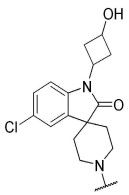
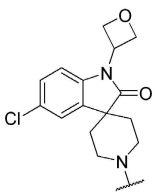
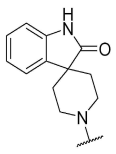
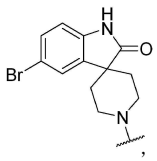
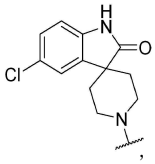
[0443] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

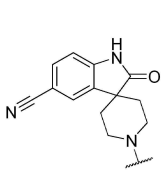
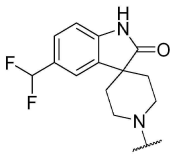
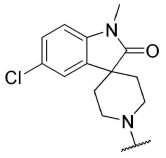
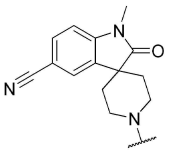
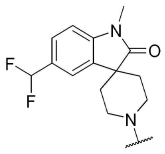
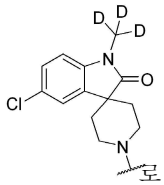
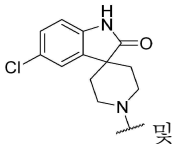
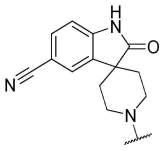
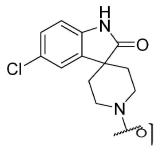
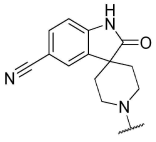
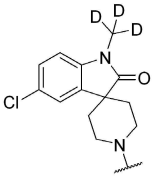









, , 및 로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

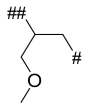
[0444] 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는 






























, , , 및 로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는 




, , , 및 로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현

예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는  이다. 일부 구현예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

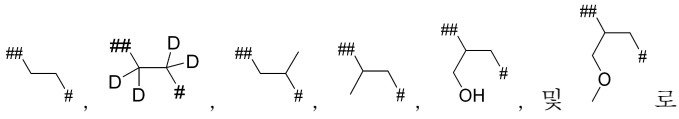
[0445] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는  이다. 일부 구현예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는  이다. 일부 구현예에서, $(R^1)_m$, R^2, 및 $(R^3)_p$가 있는 고리는  이다.

[0446] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬렌이되, C_{1-6}알킬은 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬렌이되, C_{1-3}알킬은 -OH 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은 메틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 에틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 에틸렌이되, C_{1-3}알킬은 -OH 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되되, 각각의 L^1에 있어서, #은 L^2에 대한 부착점을 나타내고, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0447] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 중수소 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬렌이되, C_{1-6}알킬은 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 중수소 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬렌이되, C_{1-3}알킬은 -OH 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은 메틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 에틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 중수소 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치

환된 에틸렌이되, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은

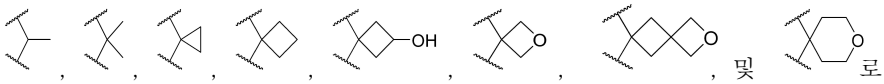


로 이루어진 군에서 선택되되, 각각의 L^1에 있어서, #은 L^2에 대한 부착점을 나타내고, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다.

[0448] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-3}알킬이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

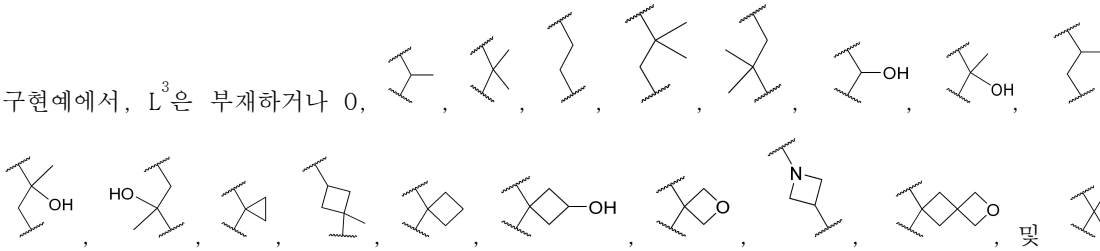
[0449] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^2는 O이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0450] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고, L^3의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 부재하거나 O,



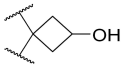
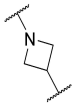
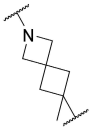
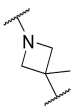
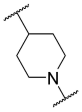
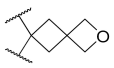
로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0451] 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되, C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 부재하거나 O,



로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

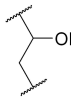
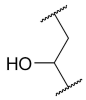
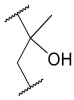
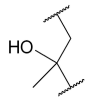
[0452] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되, L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나

이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 부재하거나 O,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다.

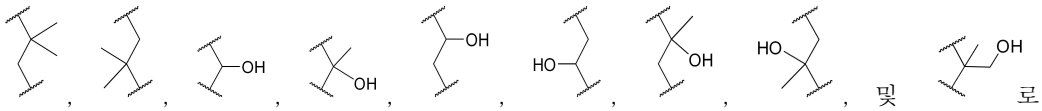
[0453] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 부재한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

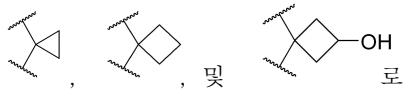
[0454] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 O이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

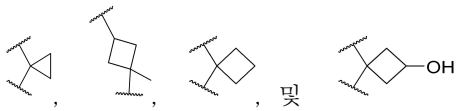
[0455] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-3}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^3은  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

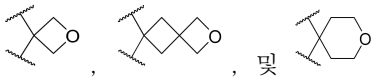
[0456] 화학식 I, 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-6}알킬렌이되, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-3}알킬렌이되, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

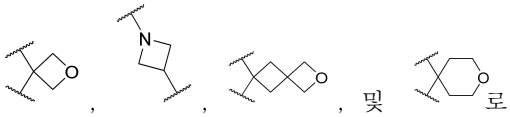
[0457] 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-6}알킬렌이되, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-3}알킬렌이되, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은  ,  ,  ,

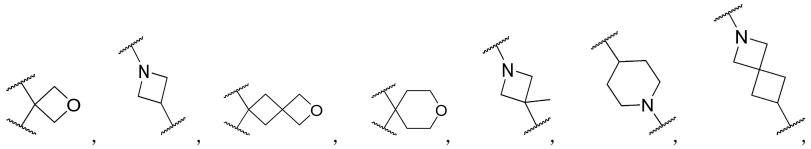

로 이루어진 군에서 선택된다.

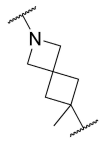
[0458] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-10}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-8}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-8}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 
로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0459] 화학식 I', I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-10}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-8}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-8}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 
로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0460] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은 
로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

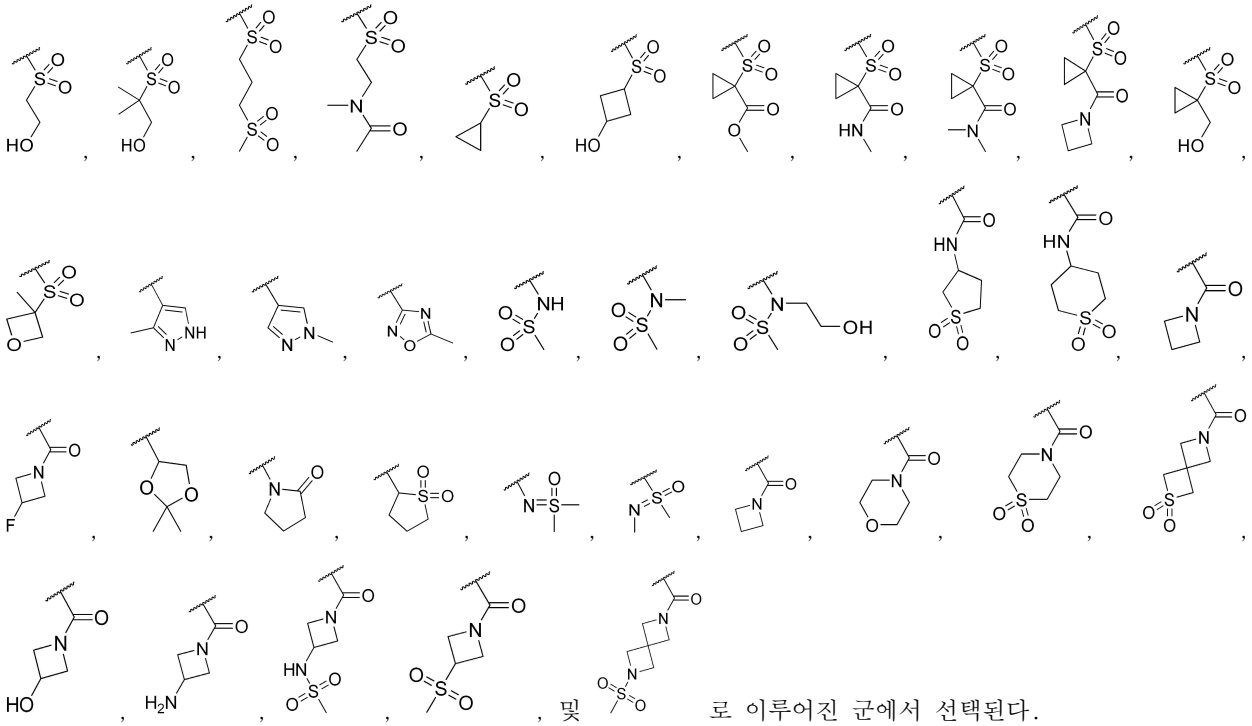
[0461] 화학식 I, 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L3은 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L3은 
로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0462] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L3은 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L3은 

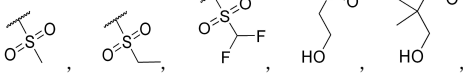


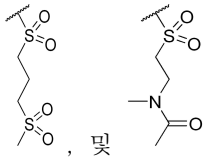
및 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0463] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $S(O)_2$-R^a, 5-20원 헤테로아릴, $-N(R^d)_2$, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-C(O)-N(R^e)_2$, 3-10원 헤테로사이클릴, $-S(O)(N-C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬), 또는 -CN이다. 일부 구현예에서, R^4는 $S(O)_2$-R^a, 5-10원 헤테로아릴, $-N(R^d)_2$, $-NS(O)-(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-C(O)-N(R^e)_2$, 3-6원 헤테로사이클릴, $-S(O)(N-C_{1-3}$알킬$)-(C_{1-3}$알킬), 또는 -CN이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-NH_2$, -CN, $-C(O)-N(CH_3)_2$,  ,  , 

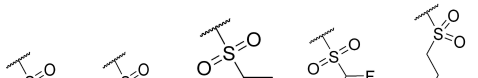


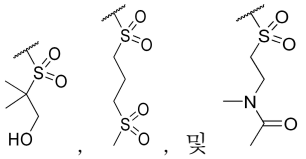
로 이루어진 군에서 선택된다.

[0465] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 $-N(C_{1-3}$알킬$)-C(O)-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 

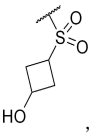
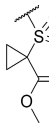
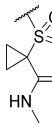
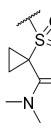
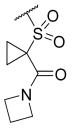
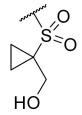


로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0466] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 $-N(C_{1-3}$알킬$)-C(O)-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 



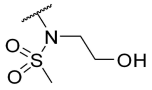
로 이루어진 군에서 선택된다.

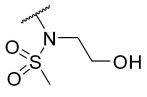
[0467] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬이되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-C(O)-C_{3-6}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0468] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서 R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

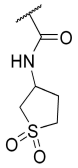
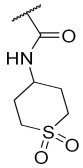
[0469] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 5-20원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 5-20원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^4는  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0470] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적

으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-3} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-3} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고, R^a는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-NH_2$,  ,  ,  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

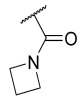
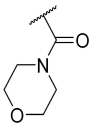
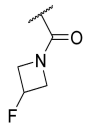
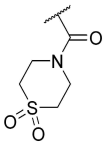
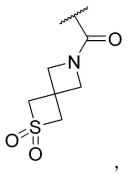
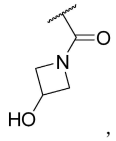
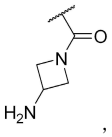
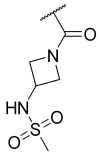
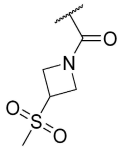
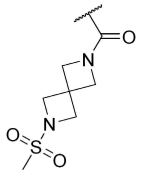
[0471] 화학식 I, 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-3} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-3} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고, R^a는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-NH_2$,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0472] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-NH_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-NH(CH_3)$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(CH_3)_2$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

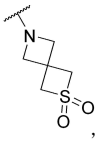
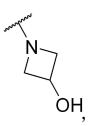
[0473] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 3-6원 헤테로고리이되, 3-6원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된

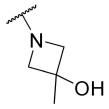
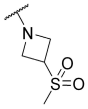
구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

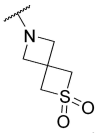
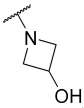
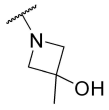
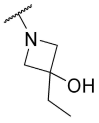
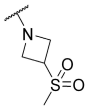
[0474] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-7원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-7원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 메틸이다.

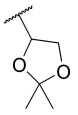
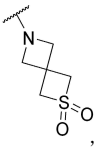
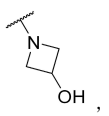
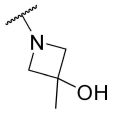
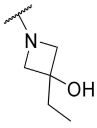
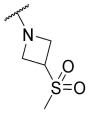
일부 구현예에서, R^4는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0475] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 옥소 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 옥소 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 옥소 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0476] 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-3}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는  ,  ,  ,  ,  ,


, 및 
로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

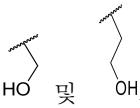
[0477] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-3}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 및 
로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0478] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-3}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 및 
로 이루어진 군에서 선택된다.

[0479] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-NS(O)-(C_{1-6}알킬)_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-NS(O)-(C_{1-3}알킬)_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 
이다.

[0480] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)(N-C_{1-6}알킬)-(C_{1-6}알킬)$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)(N-C_{1-3}알킬)-(C_{1-3}알킬)$이다. 일부 구현예에서, R^4는 
이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0481] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 - CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0482] 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-(CH_2)_qOH$이되, q는 0 내지 6의 정수이다. R^4는 $-(CH_2)_qOH$이되, q는 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서, R^4는 -OH이다. 일부 구현예에서, R^4는  및 로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

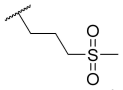
[0483] 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-C_{1-6}$알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-C_{1-3}$알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)CH_3$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

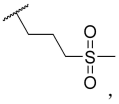
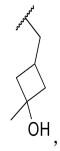
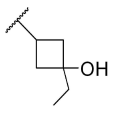
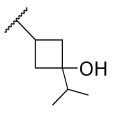
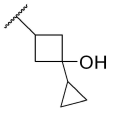
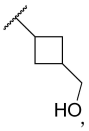
[0484] 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-P(O)(C_{1-3}$알킬$)_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-P(O)(CH_3)_2$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0485] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 각각의 X^1 및 X^2는 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이다. 일부 구현예에서, 각각의 X^1 및 X^2는 N이다. 일부 구현예에서, 각각의 X^1 및 X^2는 $C(R^5)$이다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 중 하나는 CR^5이고, X^1 및 X^2중 나머지 하나는 N이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

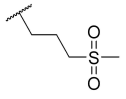
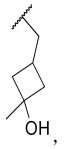
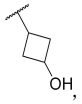
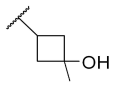
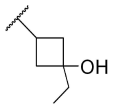
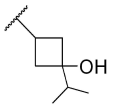
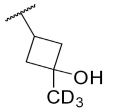
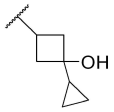
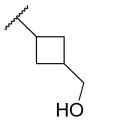
[0486] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 중 하나는 CR^5이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^b로 임의로 치환된 5-10원 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 중 하나는 CR^5이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^b로 임의로 치환된 5-8원 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0487] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴이되, R^b의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 할로, -OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고, R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의

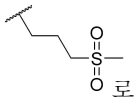
-OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 할로, 옥소, C_{1-3}알킬, $-C(O)-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴이되, R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환되고, R^b의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 옥소, $-S(O)_2CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0488] 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고, R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고 R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되, R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-3}알킬, $-C(O)-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬로 임의로 치환되되, R^b의 C_{1-3}알킬의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-3}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고, R^b의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, R^b의 C_{3-6}사이클로알킬의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 옥소, $-S(O)_2CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

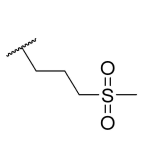
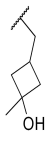
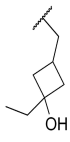
[0489] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, -OH, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알

킬로 임의로 치환되되, R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고, R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되, R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소, 또는 할로로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, -OH, 할로, 옥소, C_{1-3}알킬, -C(O)-C_{1-3}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-3}알킬), -C(O)-N(C_{1-3}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, OH, -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬로 임의로 치환되되, R^b의 C_{1-3}알킬의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-3}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고, R^b의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되되, R^b의 C_{3-6}사이클로알킬의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소 또는 할로로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 -OH, 옥소, -S(O)$_2$CH$_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  로 이루어진 군에서 선택된다.

[0490] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 옥소이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0491] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 할로, OH, 또는 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 할로, -OH, 또는 -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0492] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되되, R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 할로, OH, -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이되, R^b의 C_{1-3}알킬의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-3}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는  ,  ,  ,  ,  ,  ,

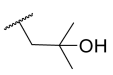
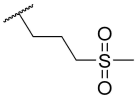
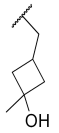
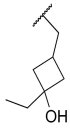



로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0493] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되되, R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이되, R^b의 C_{1-3}알킬의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-3}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는












로 이루어진 군에서 선택된다.

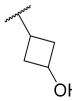
[0494] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬)이다. 일부 구현예에서, R^b는 $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬)이다. 일부 구현예에서, R^b는

이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

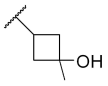
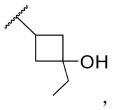
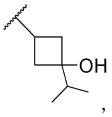
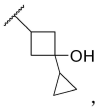
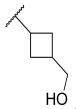
[0495] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 $-C(O)-C_{1-6}$알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 $-C(O)-C_{1-3}$알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는

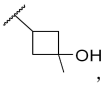
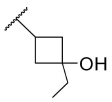
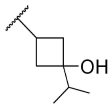
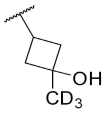
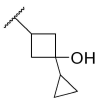
이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0496] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^b는 $-S(O)_2CH_3$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0497] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는

이다. 일부

변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0498] 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬이되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 -OH, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0499] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬이되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소, 또는 할로로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 -OH, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소, 또는 할로로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다.

[0500] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^b는 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^b는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0501] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 중 하나는 CR^5이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로아릴을 형성한다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 중 하나는 CR^5이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-6원 헤테로아릴을 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

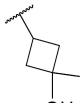
[0502] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 중 하나는 CR^5이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^c로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴을 형성한다. 일부 구현예에서, X^1

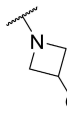
및 X^2 중 하나는 CR^5이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^c로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴을 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

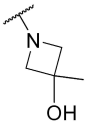
[0503] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^c는 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴이되, R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고, R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^c는 할로, C_{1-3}알킬, $-C(O)-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴이되, R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환되고, R^c의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^c는 메틸, 아이소프로필, $-S(O)_2CH_3$, 및 

로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0504] 화학식 I' 의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고, R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-3}알킬, $-C(O)-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, R^c의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환되고, R^c의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, R^c의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^c는 메틸, 아이소프로필, $-S(O)_2CH_3$, 및 

, 

, 

, 

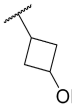
, 및 

로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

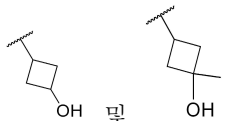
[0505] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^c는 C_{1-6}알킬, $-S(O)_2-R^a$이다. 일부 구현예에서, R^c는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^c는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^c는 아이소프로필이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예

는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

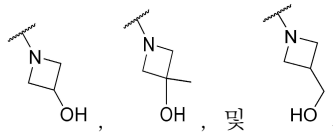
[0506] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^c는 하나 이상의 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^c는 하나 이상의 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^c는 하나 이상의 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이되, R^a는 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0507] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^c는 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^c는 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^c는 

이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

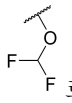
[0508] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^c는 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^c는 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^c는 

로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0509] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^c는 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^c는 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴이되, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^c는 

로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0510] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-6원 헤테로사이클릴, C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알콕시이되, R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-}

$_3$알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 H, Cl, F, -CN,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0511] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0512] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5은 할로이다. 일부 구현예에서, R^5는 Cl 또는 F이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0513] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0514] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5은 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-6}알킬이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알킬이되, R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알킬이되, R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 플루오로 또는 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 독립적으로 메틸,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

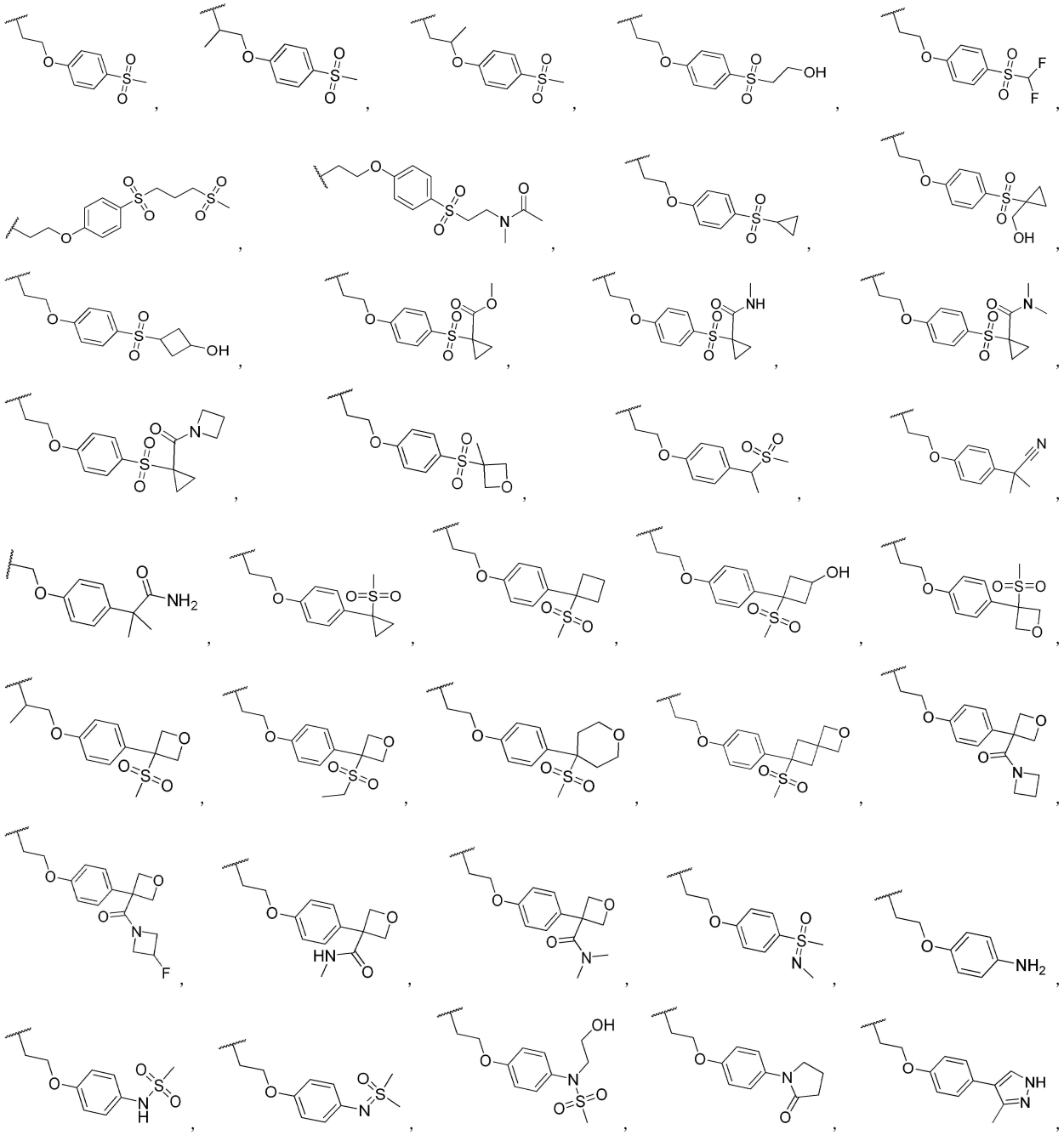
[0515] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^5는 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^5는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

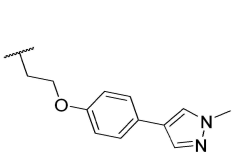
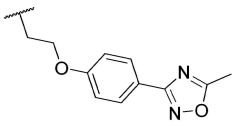
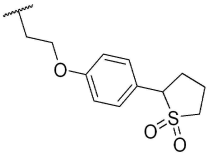
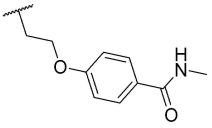
[0516] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6}알콕시이다. 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-3}알콕시이다. 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-3}알콕시이다. 일부 구현예에서, R^5는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학

식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

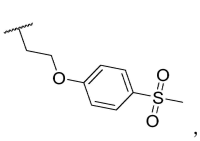
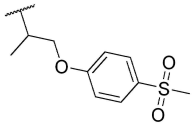
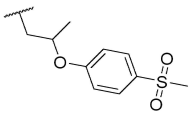
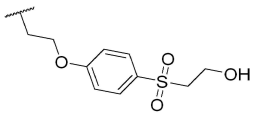
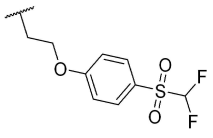
[0517] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^6 및 R^7은 H이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^6 및 R^7은 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 중 하나는 H이고 R^6 및 R^7 중 나머지 하나는 플루오로이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

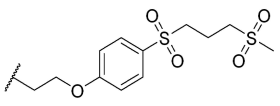
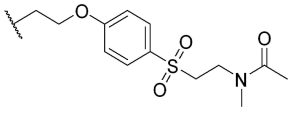
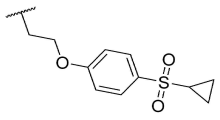
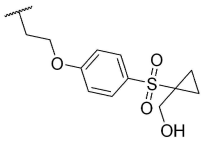
[0518] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 페닐의 부착점의 파라 위치에 결합된 하나의 기와 함께 이치환 페닐을 형성한다. 일부 구현예에서, 이치환 페닐은

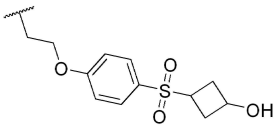
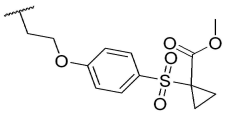
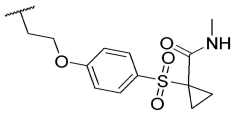
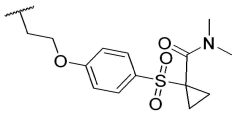


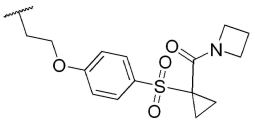
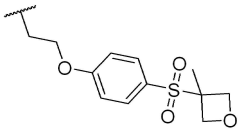
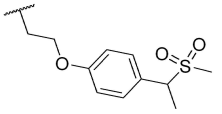
 ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0519] 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 페닐의 부착점의 파라 위치에 결합된 하나의 기와 함께 이치환 페닐을 형성한다. 일부 구현예에서, 이치환 페닐은

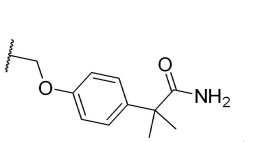
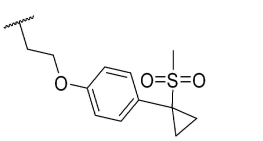
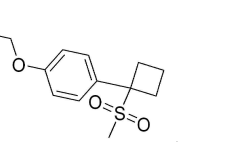
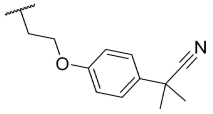
 ,  ,  ,  ,  ,

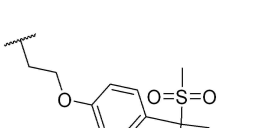
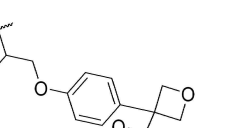
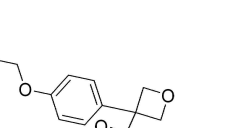
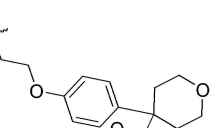
 ,  ,  ,  ,

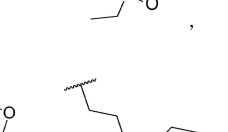
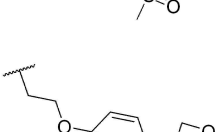
 ,  ,  ,  ,

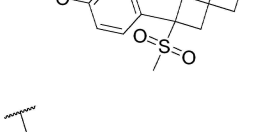
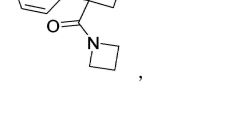
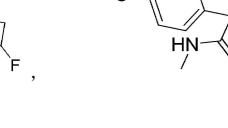
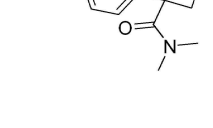
 ,  ,  ,

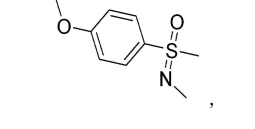
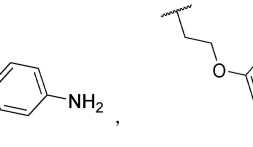
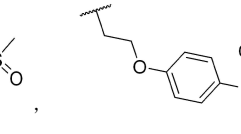
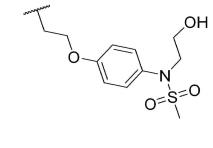
, , , ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

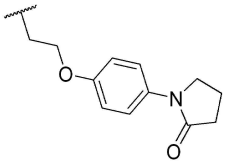
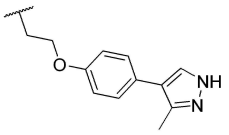
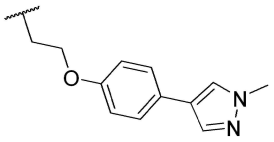
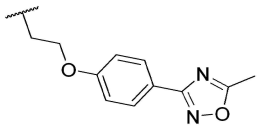
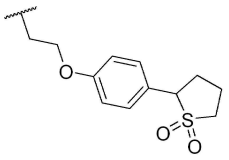
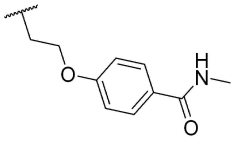
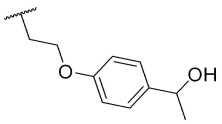
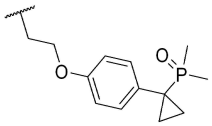
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

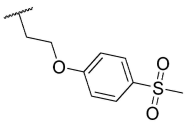
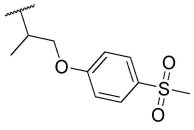
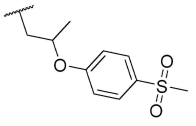
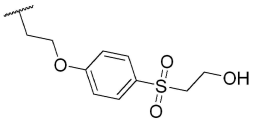
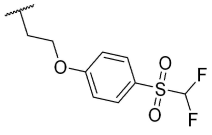
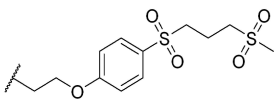
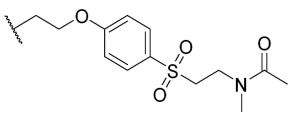
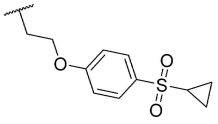
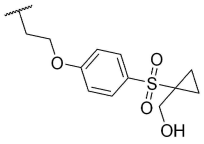
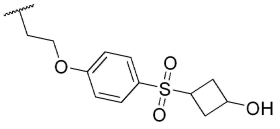
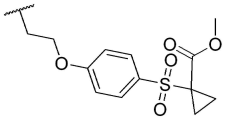
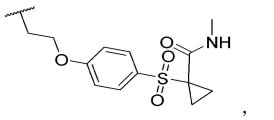
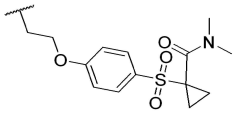
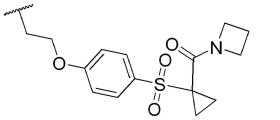
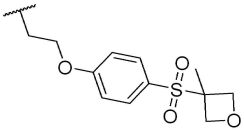
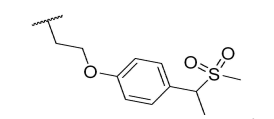
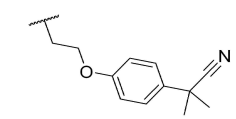
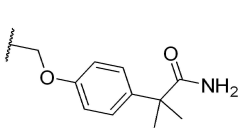
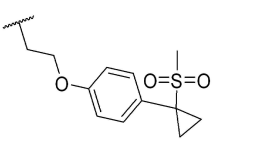
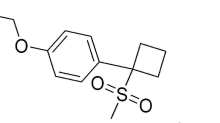
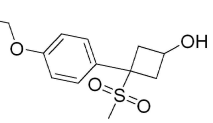
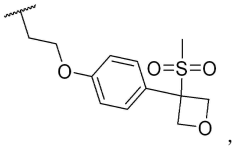
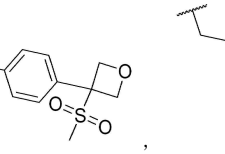
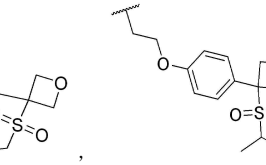
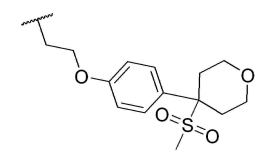
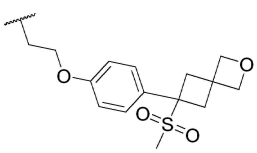
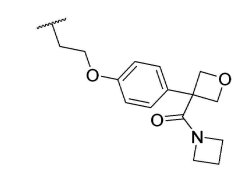
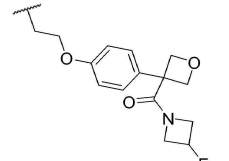
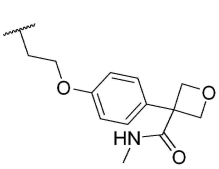
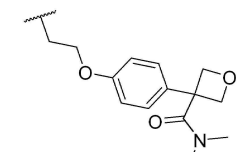
 ,  ,  ,  ,

, , , ,

, , , ,


,

,

,

,

,

,

, 및

로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0520] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 페닐의 부착점의 파라 위치에 결합된 하나의 기와 함께 이치환 페닐을 형성한다. 일부 구현예에서, 이치환 페닐은


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

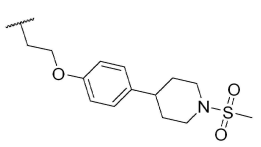
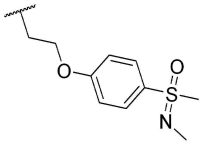
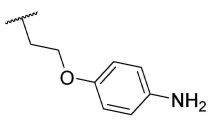
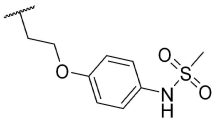
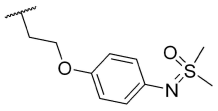
,

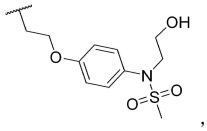
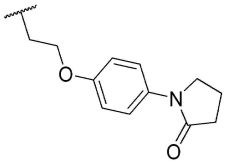
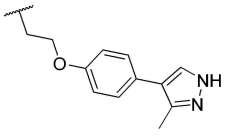
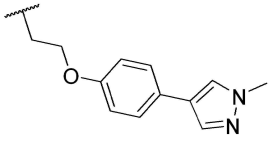
,

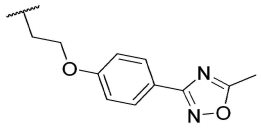
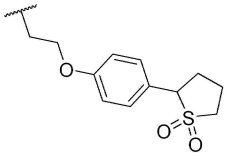
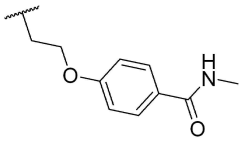
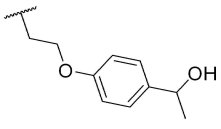
,

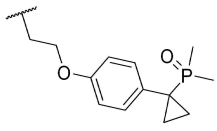
,

,

 ,  ,  ,  ,  ,

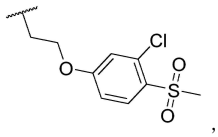
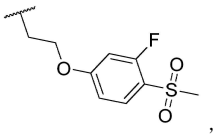
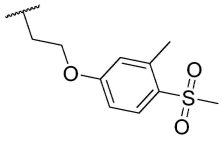
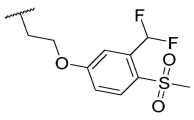
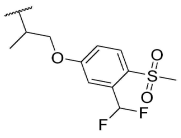
 ,  ,  ,  ,

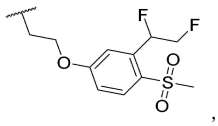
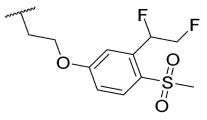
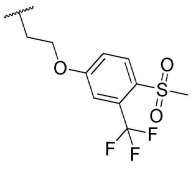
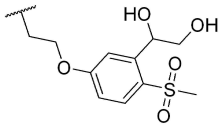
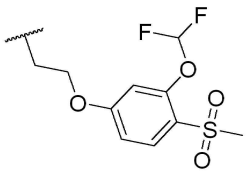
 ,  ,  ,  , 및

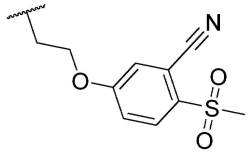
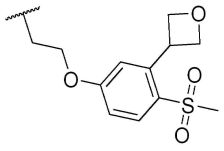
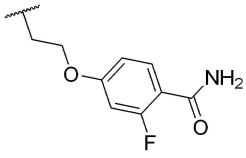
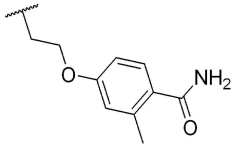


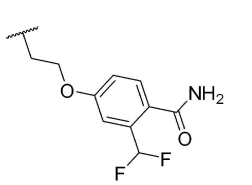
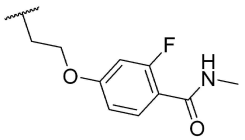
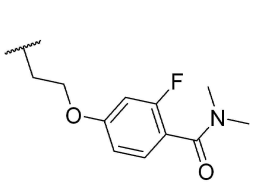
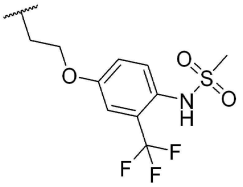
로 이루어진 군에서 선택된다.

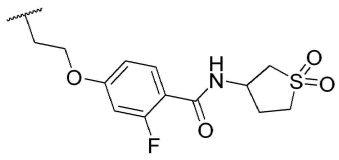
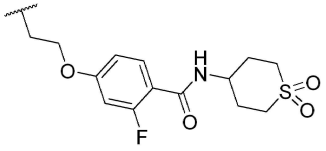
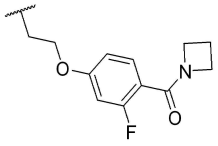
[0521] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 페닐의 부착점의 메타 및 파라 위치에 결합된 두 개의 기와 함께 삼치환 페닐을 형성한다. 일부 구현예에서, 삼치환 페닐은

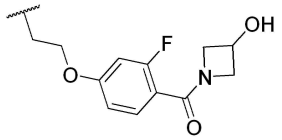
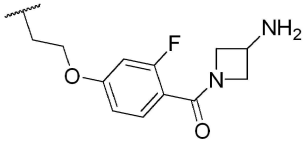
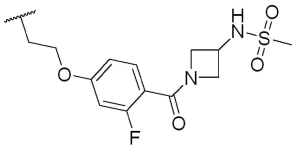
 ,  ,  ,  ,  ,

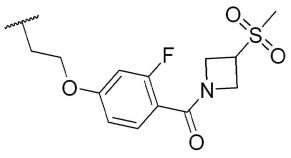
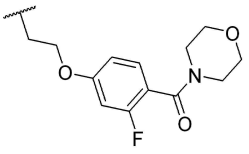
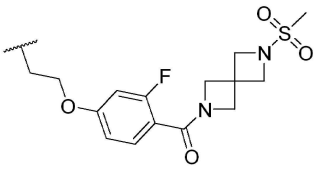
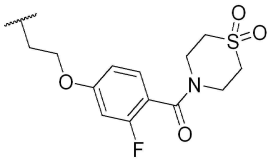
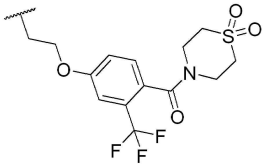
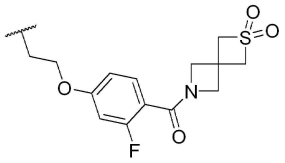
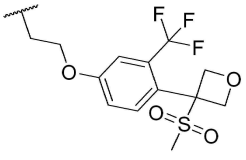
 ,  ,  ,  ,  ,

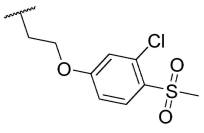
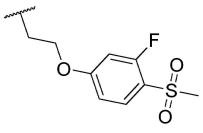
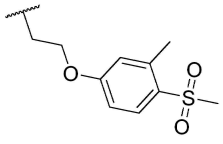
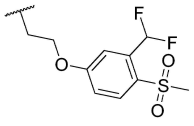
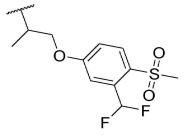
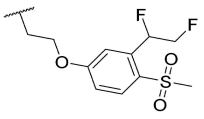
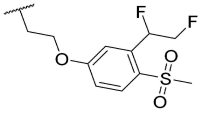
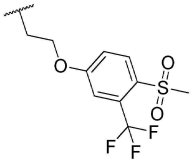
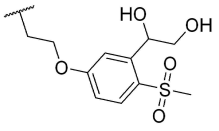
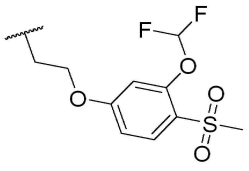
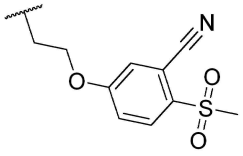
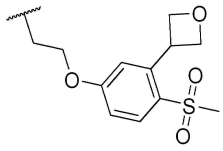
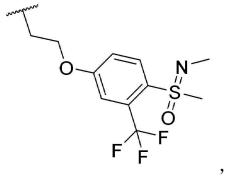
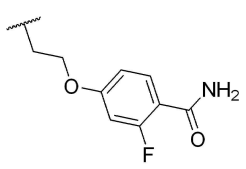
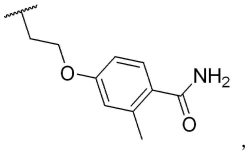
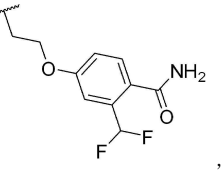
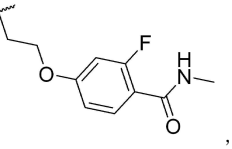
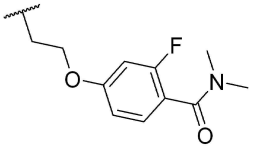
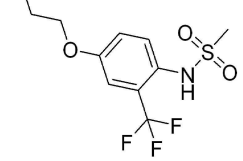
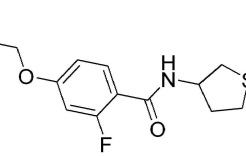
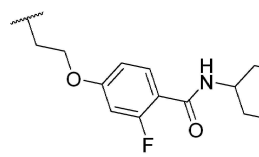
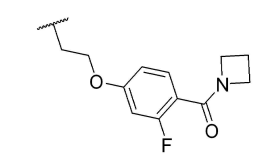
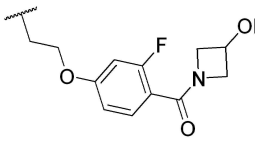
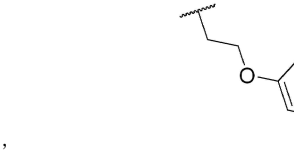
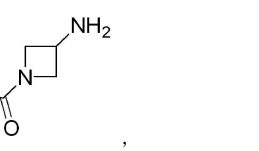
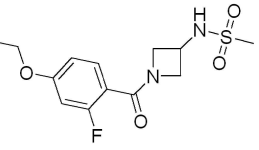
 ,  ,  ,  ,

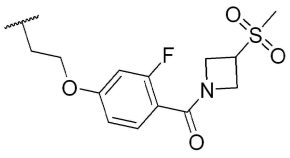
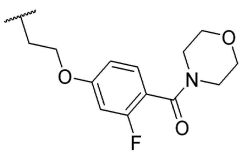
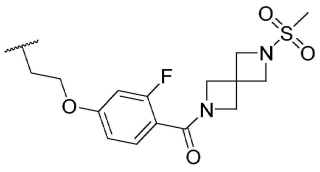
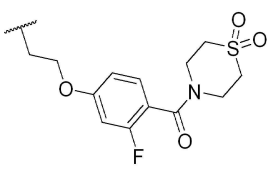
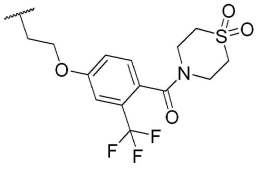
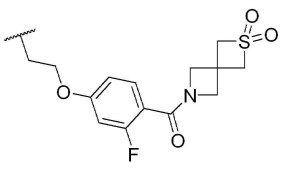
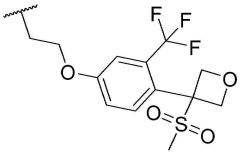
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

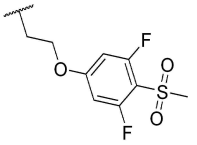
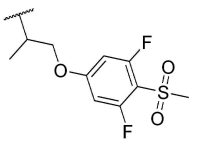
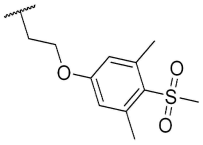
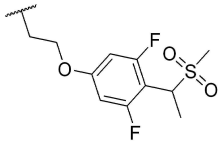
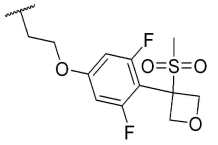
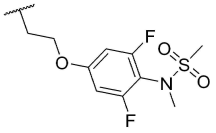
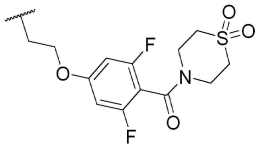
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

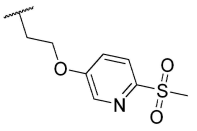
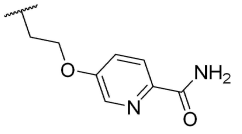
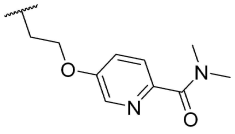
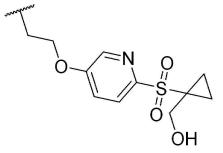
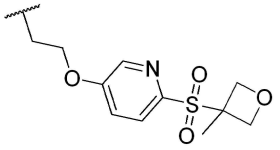
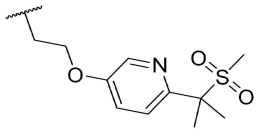
[0522] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 페닐의 부착점의 메타 및 파라 위치에 결합된 두 개의 기와 함께 삼치환 페닐을 형성한다. 일부 구현예에서, 삼치환 페닐은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , .

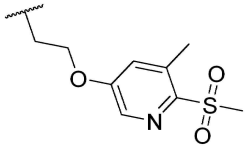
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 로 이루어진 군에서 선택된다.

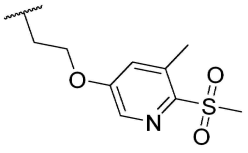
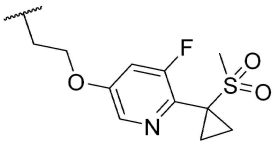
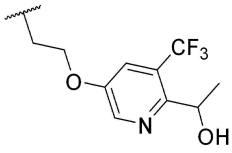
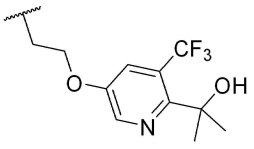
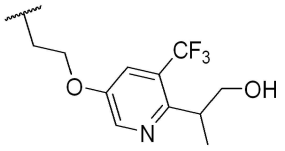
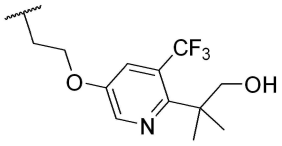
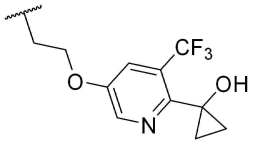
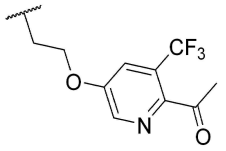
[0523] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 페닐의 부착점의 메타 및 파라 위치에 결합된 세 개의 기와 함께 사치환 페닐을 형성한다. 일부 구현예에서, 사치환 페닐은

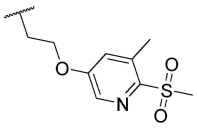
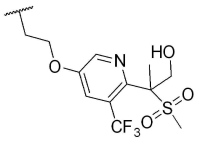
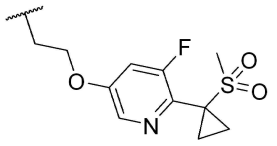
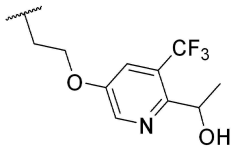
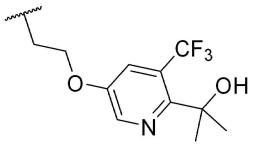
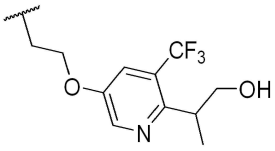
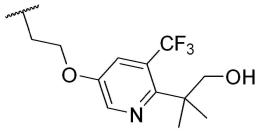
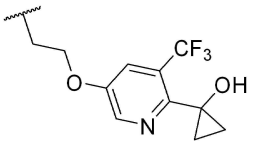
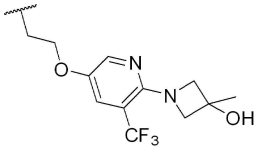
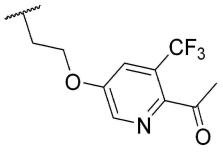
 ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

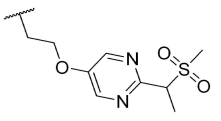
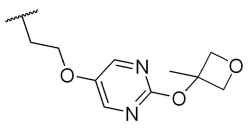
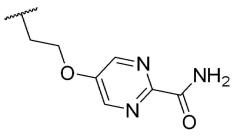
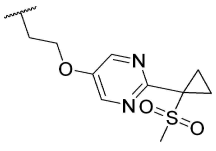
[0524] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 피리딘의 부착점의 파라 위치에 결합된 하나의 기와 함께 이치환 피리딘을 형성한다. 일부 구현예에서, 이치환 페닐은

 ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

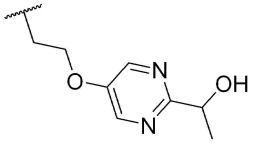
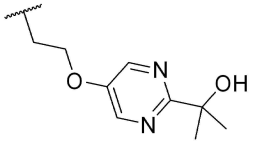
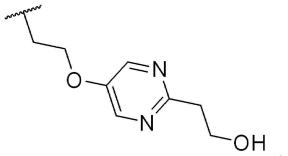
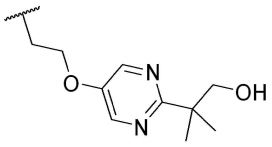
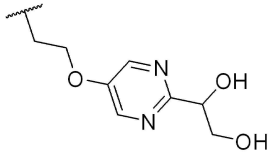
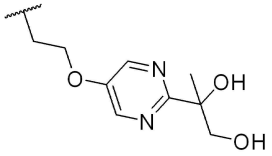
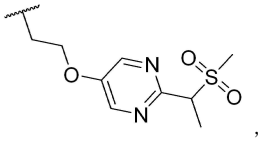
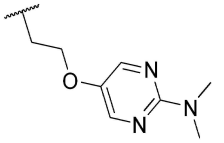
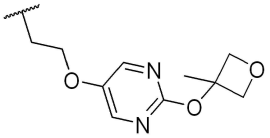
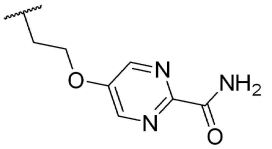
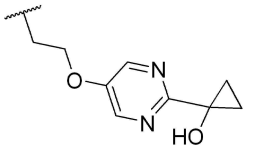
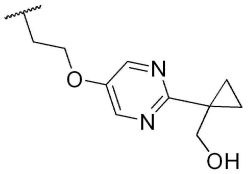
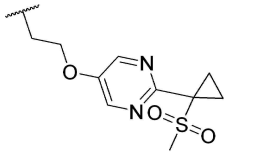
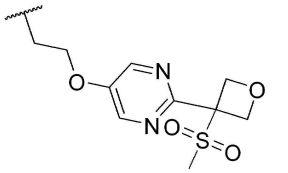
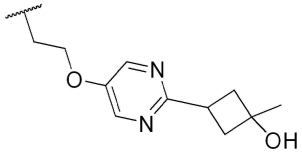
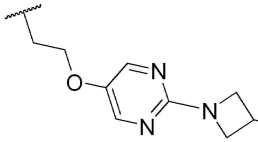
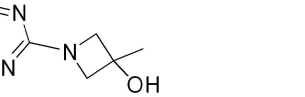
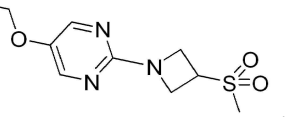
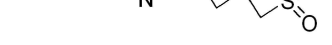
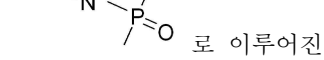
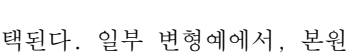
[0525] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 피리딘의 부착점의 메타 및 파라 위치에 결합된 두 개의 기와 함께 삼치환 피리딘을 형성한다. 일부 구현예에서, 삼치환 피리딘은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

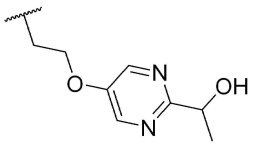
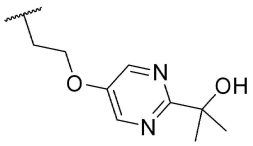
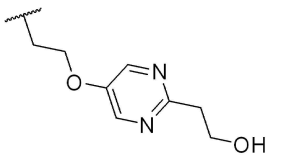
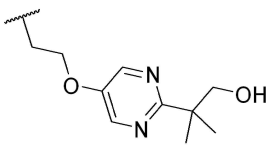
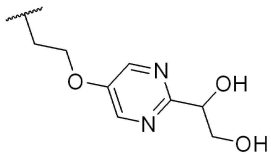
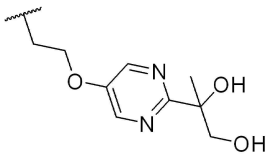
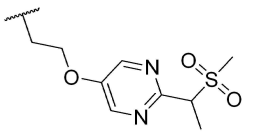
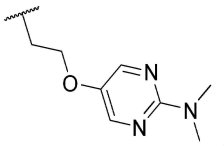
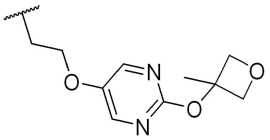
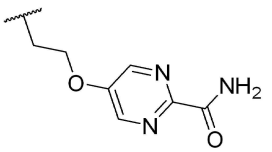
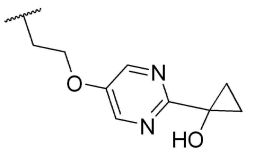
[0526] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 피리딘의 부착점의 메타 및 파라 위치에 결합된 두 개의 기와 함께 삼치환 피리딘을 형성한다. 일부 구현예에서, 삼치환 피리딘은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

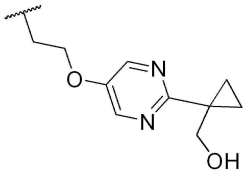
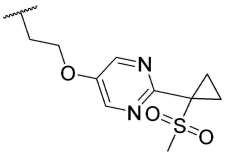
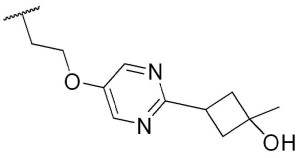
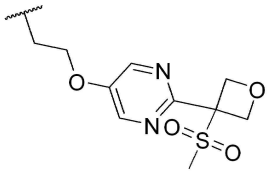
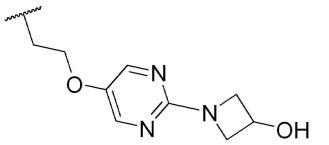
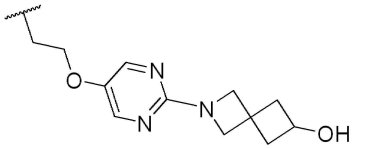
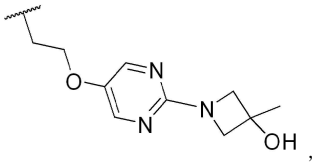
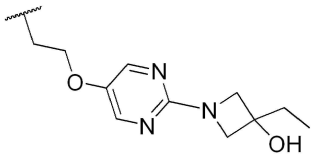
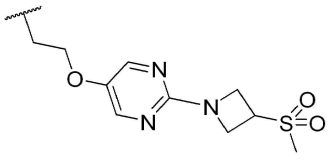
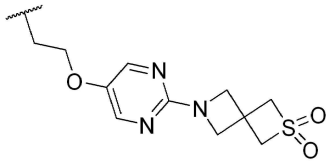
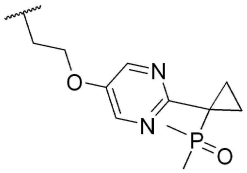
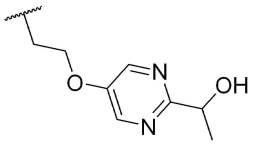
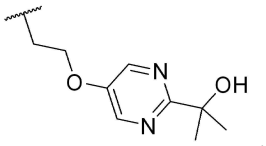
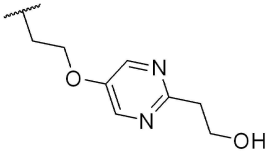
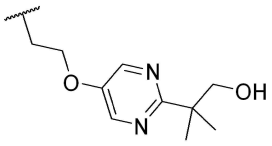
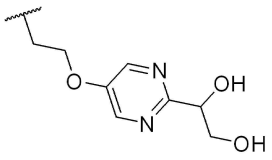
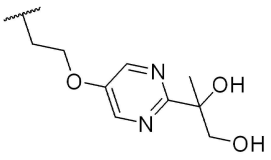
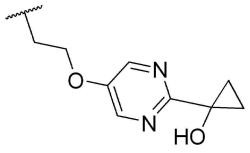
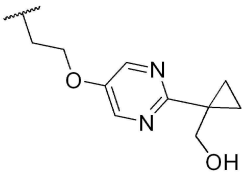
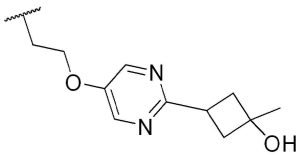
[0527] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 피리딘의 부착점의 메타 및 파라 위치에 결합된 두 개의 기와 함께 삼치환 피리딘을 형성한다. 일부 구현예에서, 삼치환 피리딘은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다.

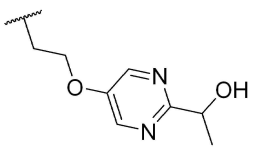
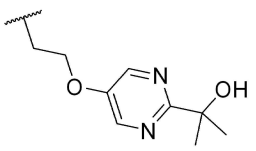
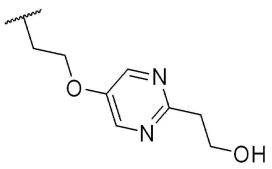
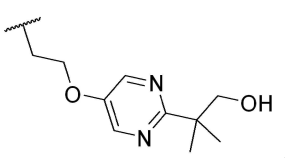
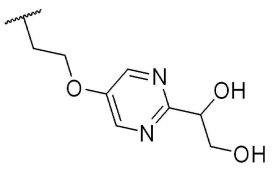
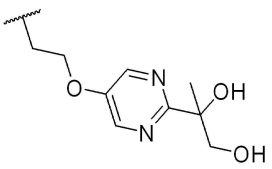
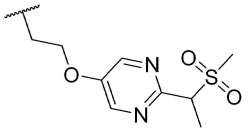
[0528] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 피리미딘의 부착점의 파라 위치에 결합된 두 개의 기와 함께 이치환 피리미딘을 형성한다. 일부 구현예에서, 이치환 페닐은  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

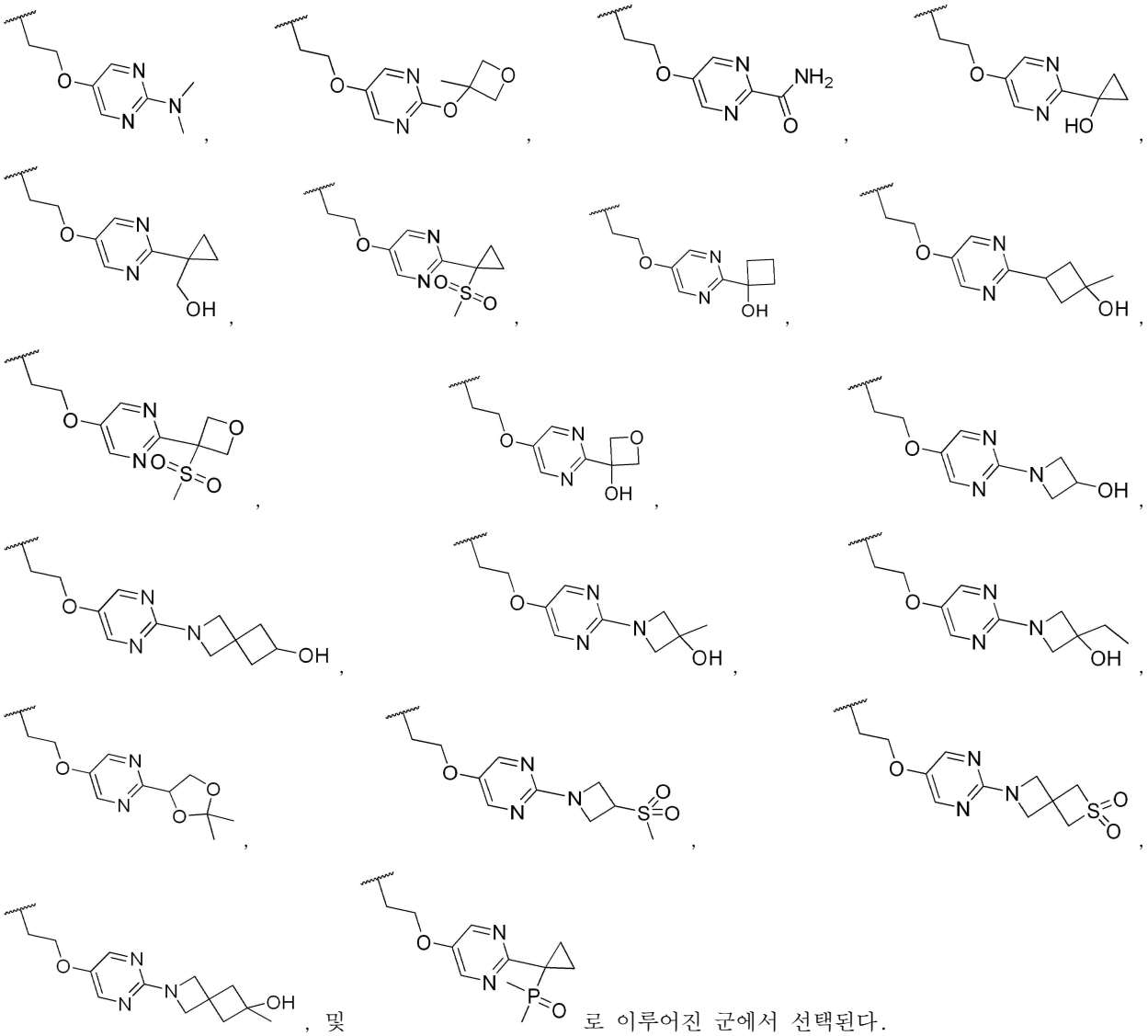
[0529] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 피리미딘의 부착점의 파라 위치에 결합된 두 개의 기와 함께 이치환 피리미딘을 형성한다. 일부 구현예에서, 이치환 피

리미딘은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , 로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0530] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 피리미딘의 부착점의 파라 위치에 결합된 두 개의 기와 함께 이치환 피리미딘을 형성한다. 일부 구현예에서, 이치환 피리미딘은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

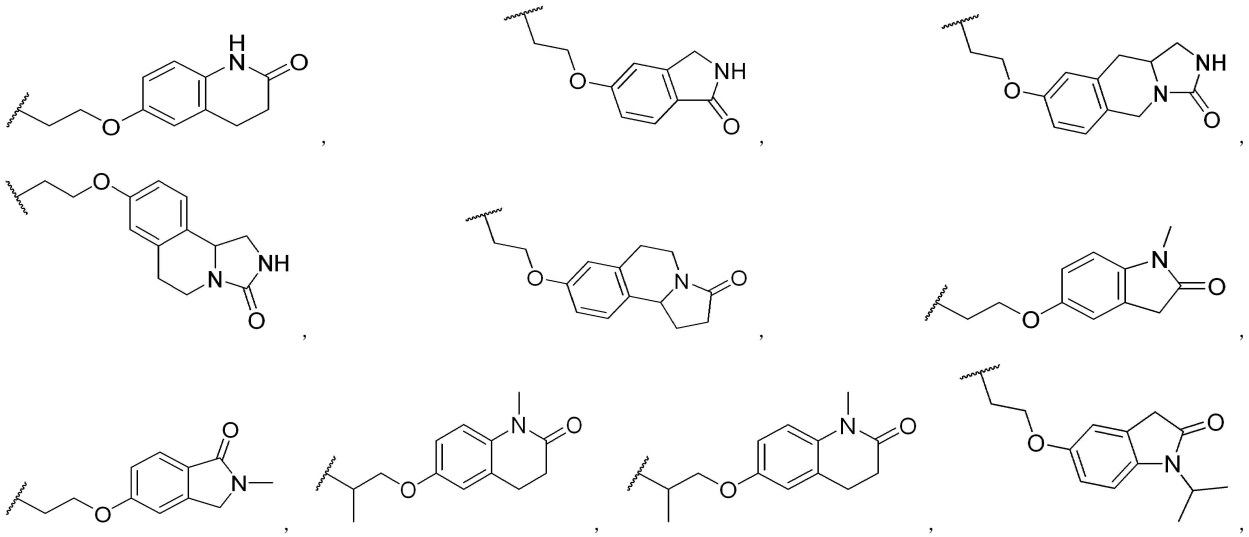
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, 이치환 피리미딘은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

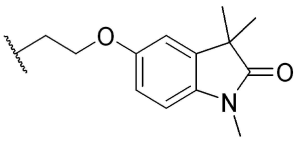
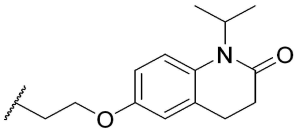
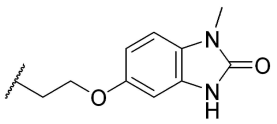
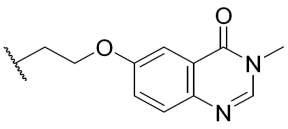
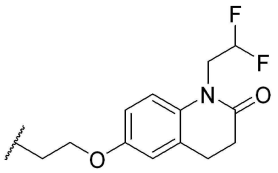
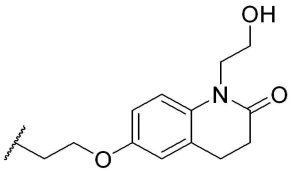
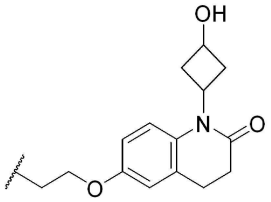
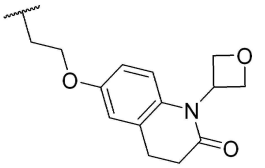
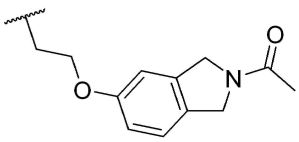
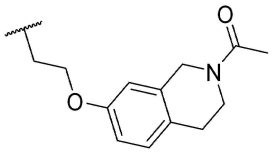
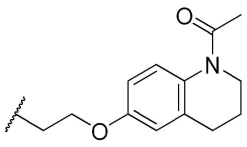
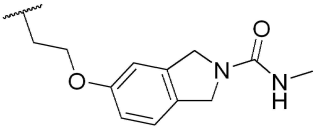
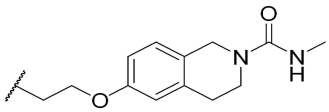
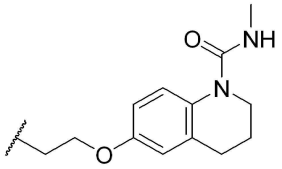
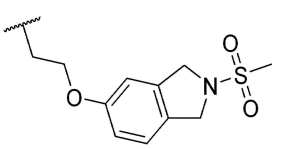
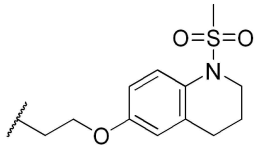
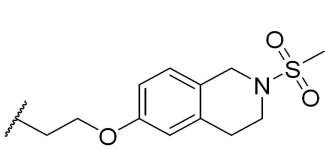
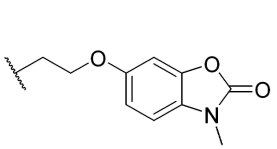
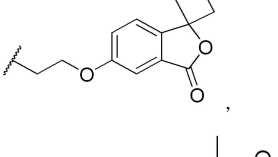
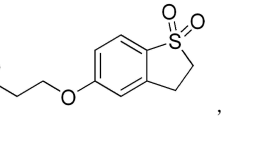
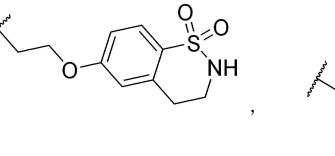
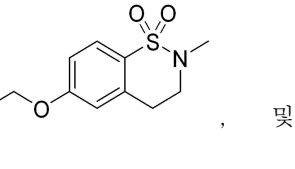
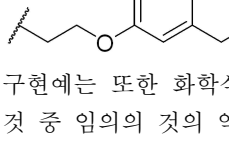
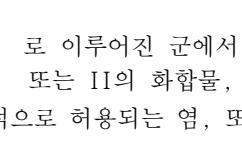
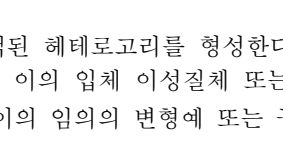
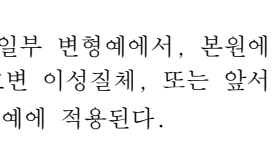
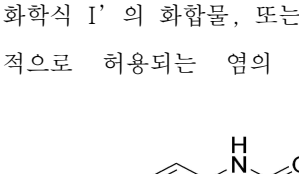
[0531] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께, L^2에 대한 피리미딘의 부착점의 파라 위치에 결합된 두 개의 기와 함께 이치환 피리미딘을 형성한다. 일부 구현예에서, 이치환 피리미딘은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



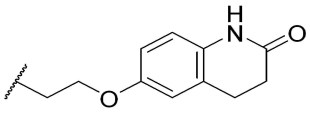
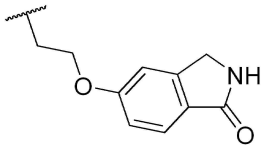
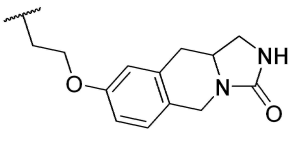
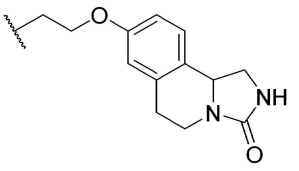
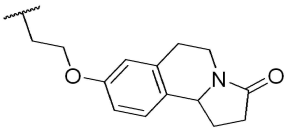
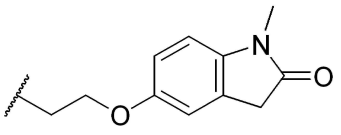
로 이루어진 군에서 선택된다.

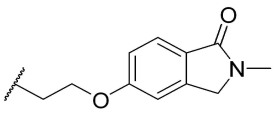
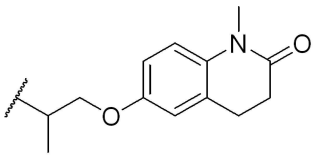
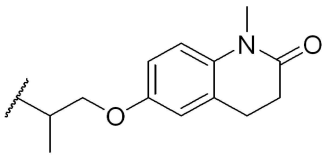
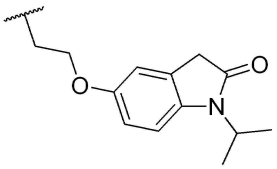
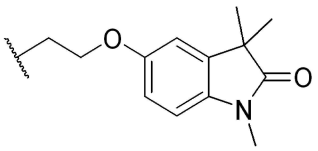
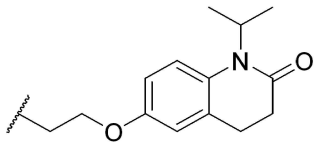
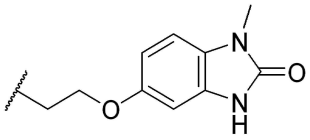
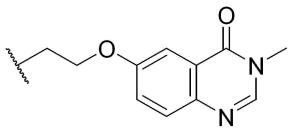
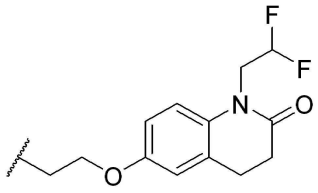
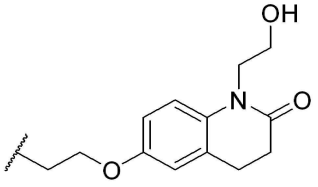
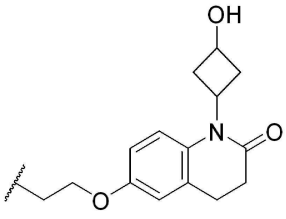
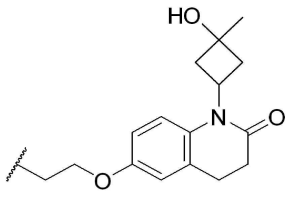
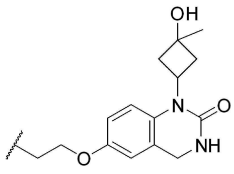
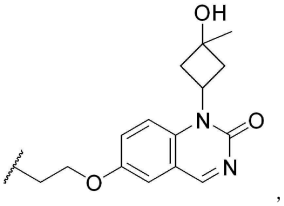
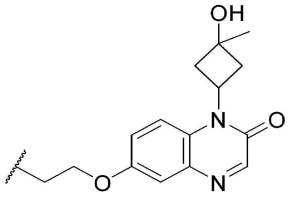
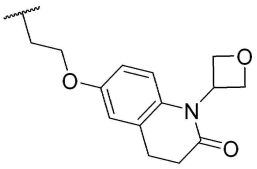
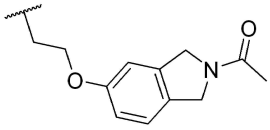
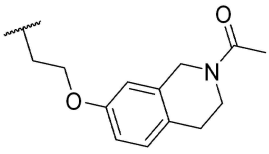
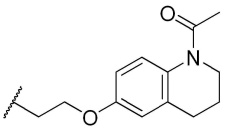
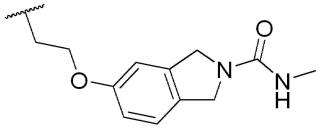
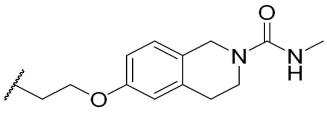
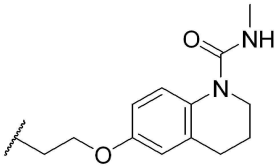
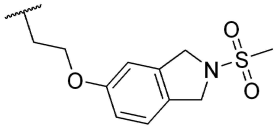
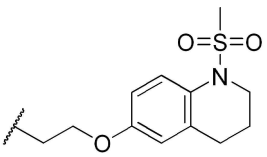
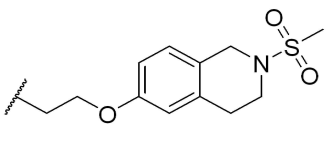
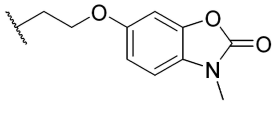
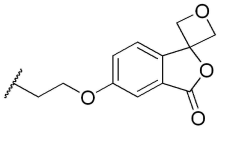
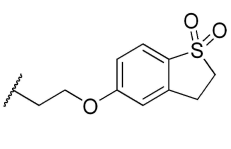
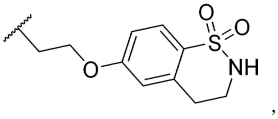
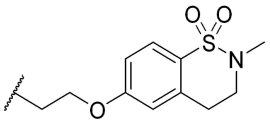
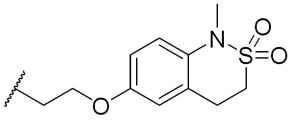
[0532] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

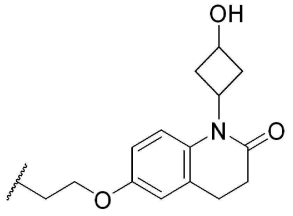
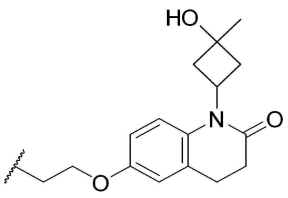
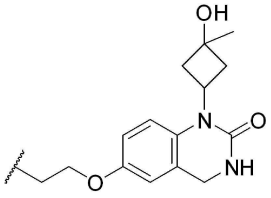
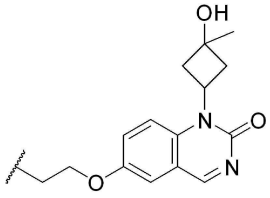
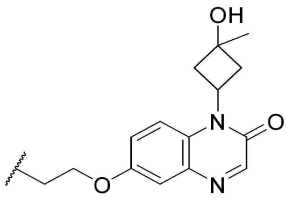



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
및

로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0533] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

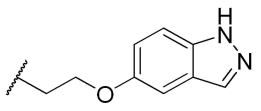
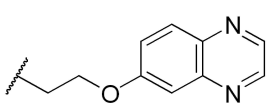
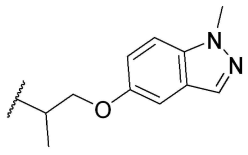
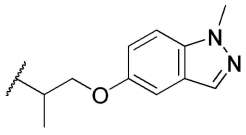
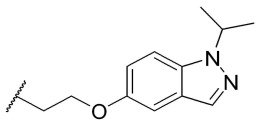
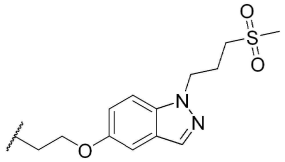
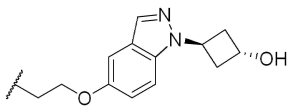
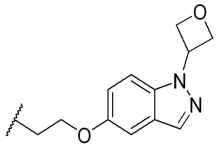

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

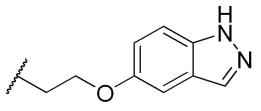
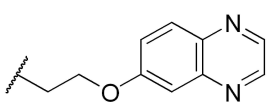
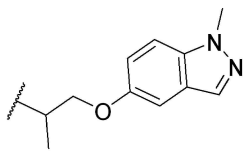
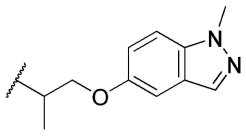
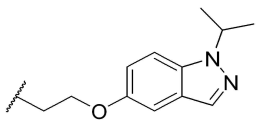
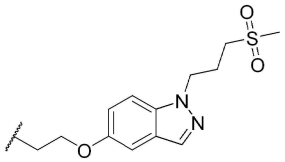
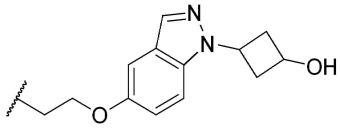
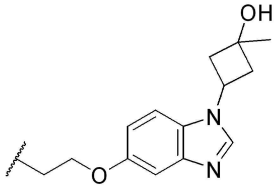
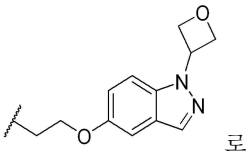
및 로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0534] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

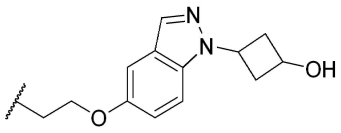
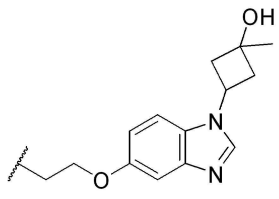
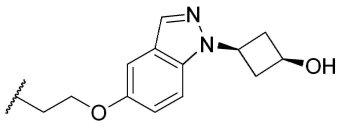
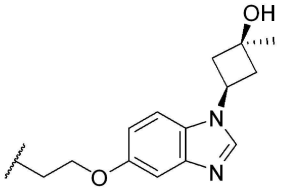
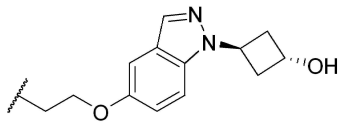
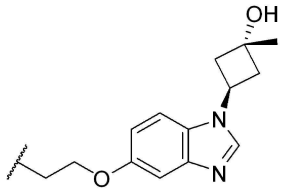









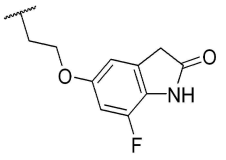
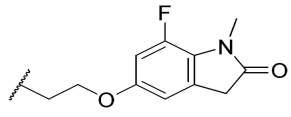
로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

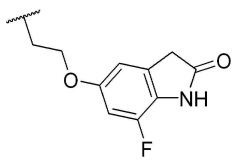
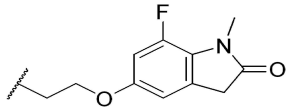
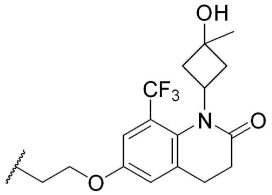
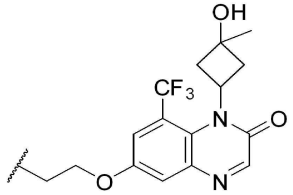
[0535] 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

, 및 로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 구

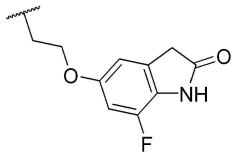
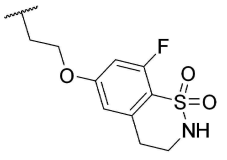
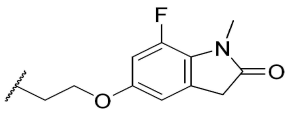
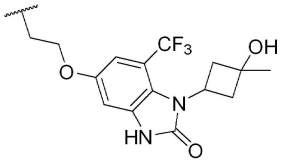
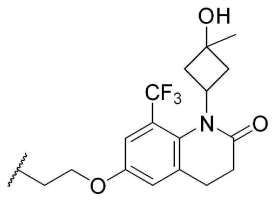
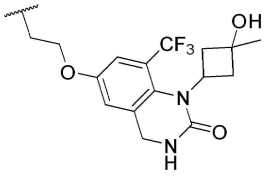
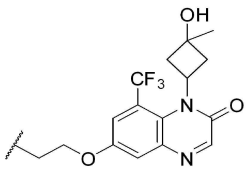
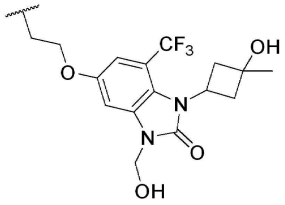
현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

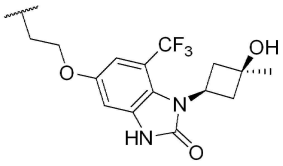
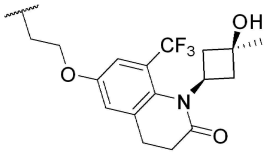
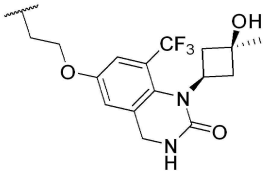
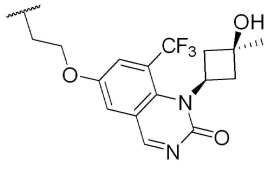
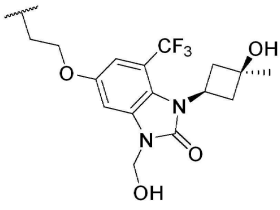
[0536] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

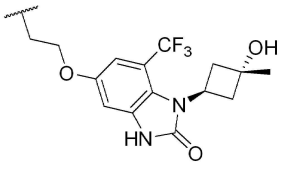
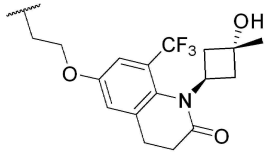
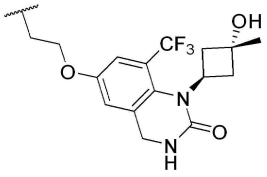
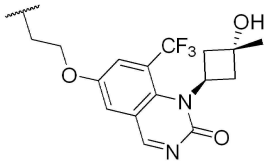
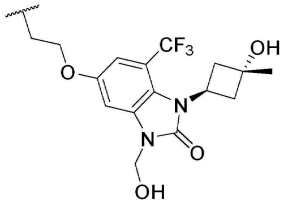
[0537] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0538] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학

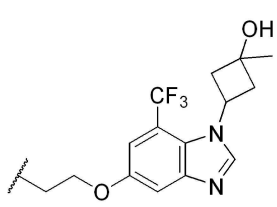
적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

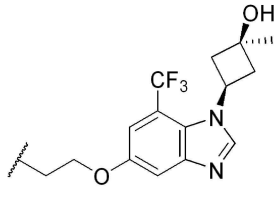

,

,

,

,

,

,

, 및

로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

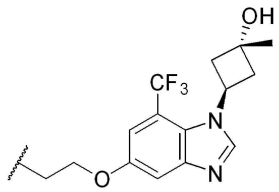

,

,

,

,

, 및
로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,


,

,

,

, 및

로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다.

[0539] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

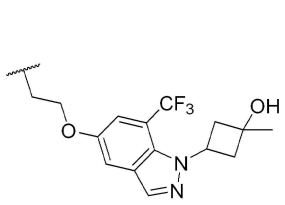
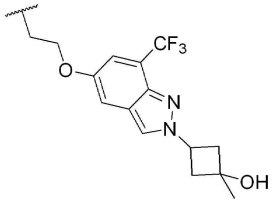
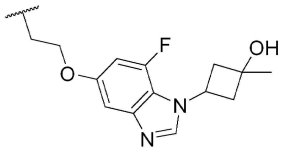
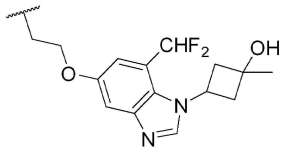
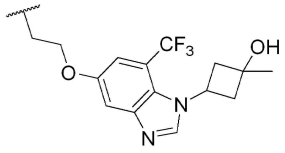
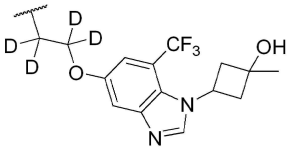
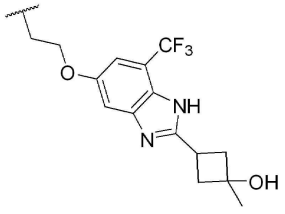
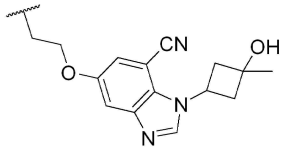
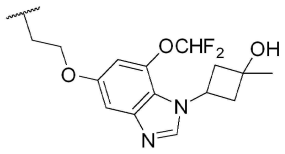
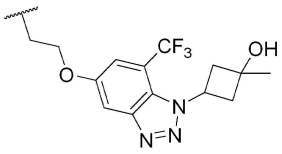
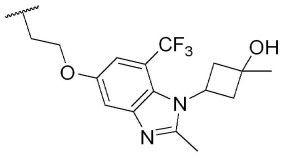
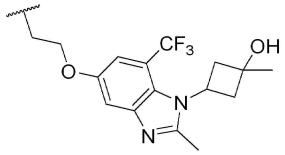

를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,


를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

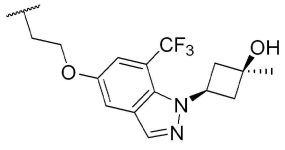
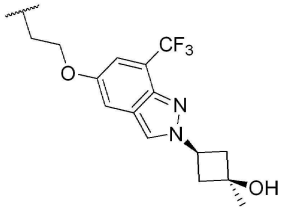
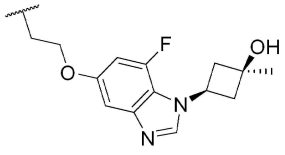
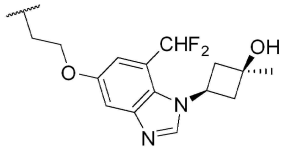
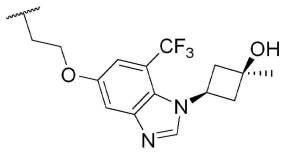
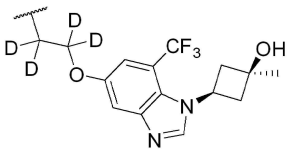
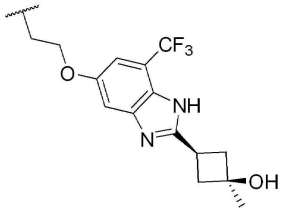
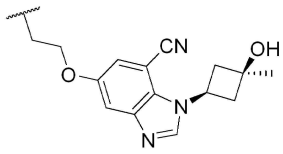
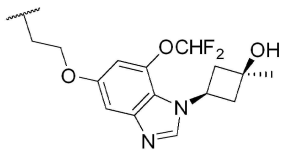
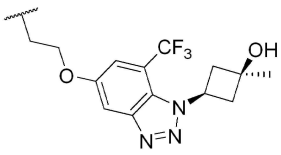
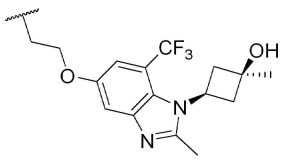


를 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

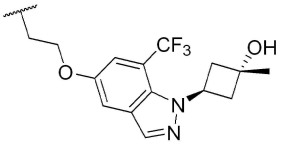
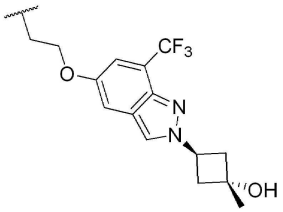
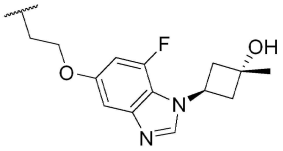
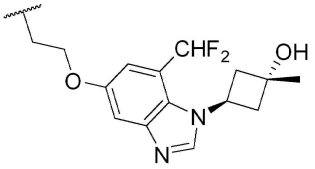
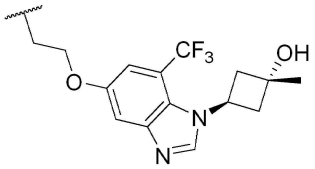
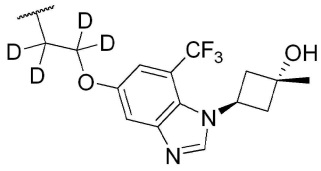
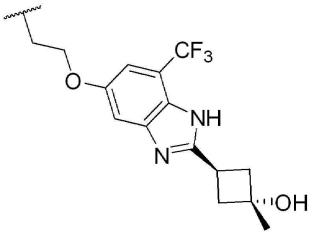
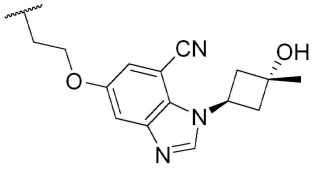
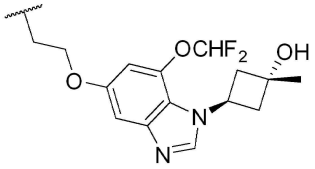
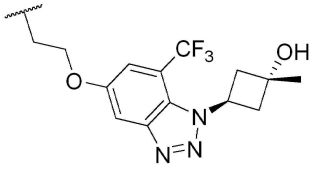
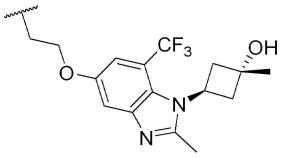
[0540] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

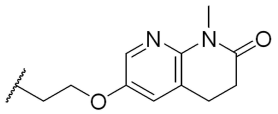
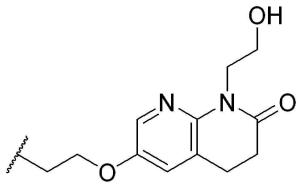
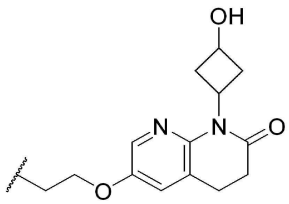
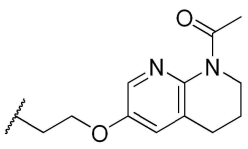
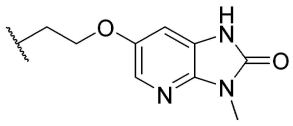

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
또는


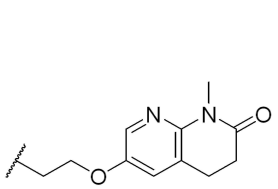
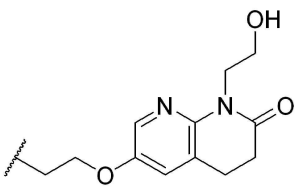
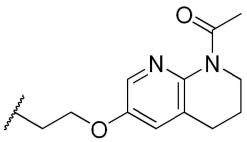
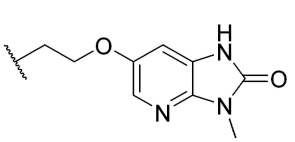
를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

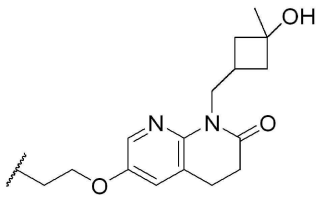
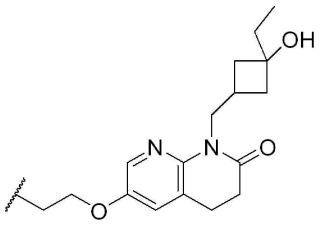
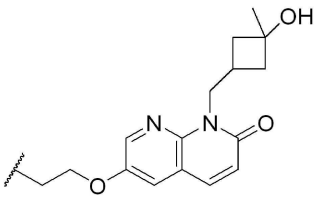
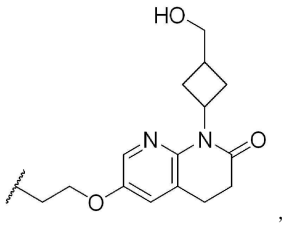
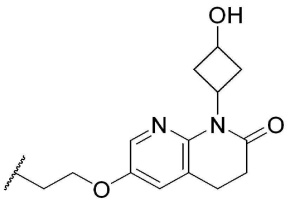
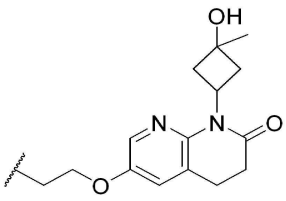
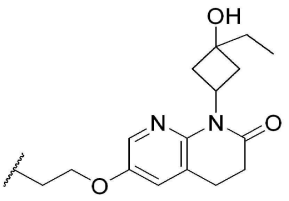
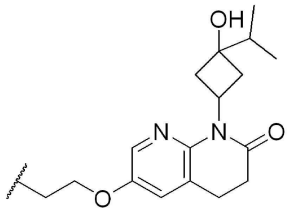
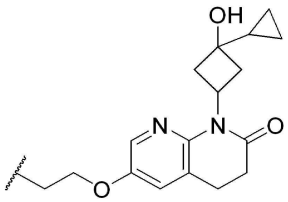
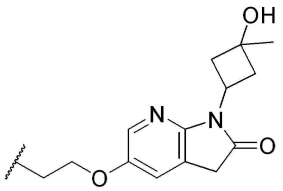
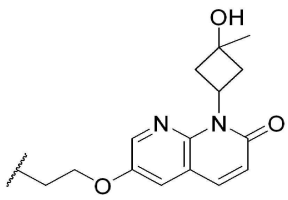
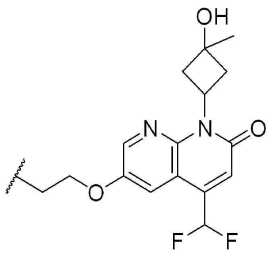
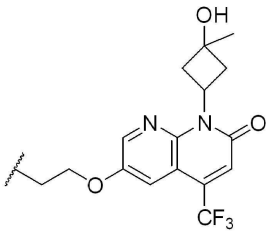
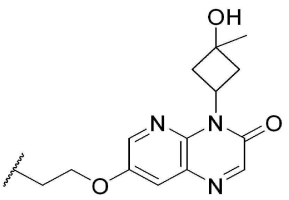
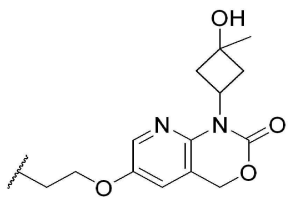
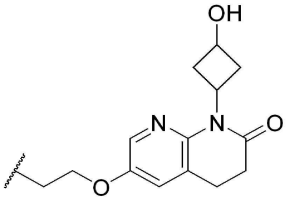
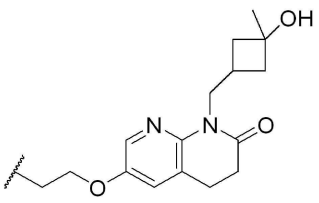
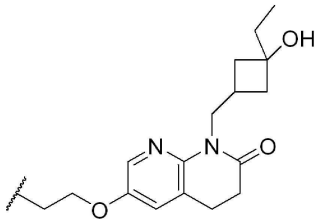
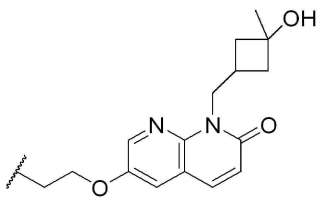
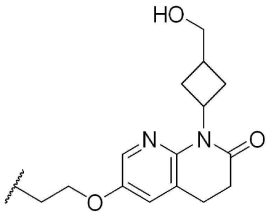
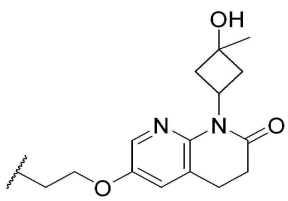
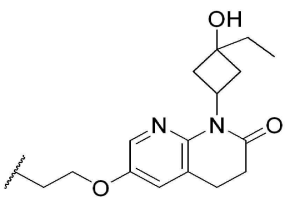
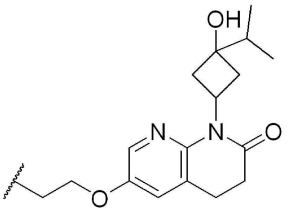

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 또는


를 형성한다. 일부 구현

예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  를 형성한다.

[0541] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  ,  ,  ,  ,  및 로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0542] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및 로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

,

,

,

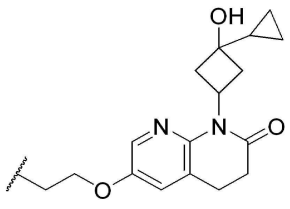
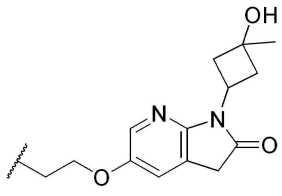
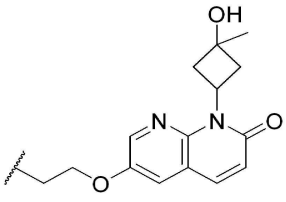
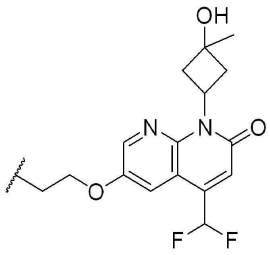
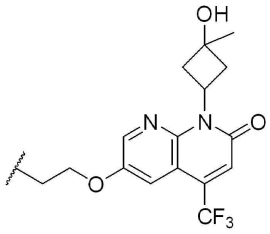
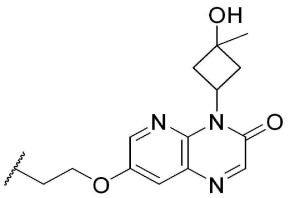
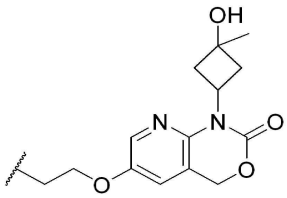
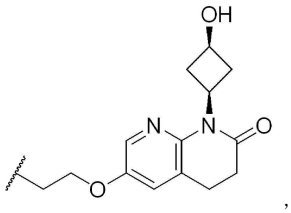
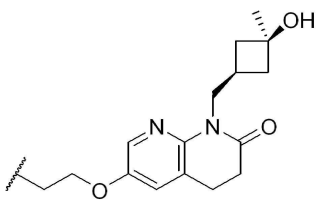
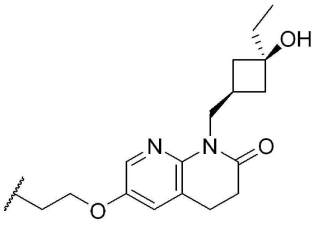
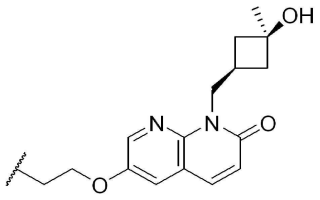
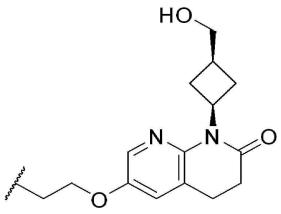
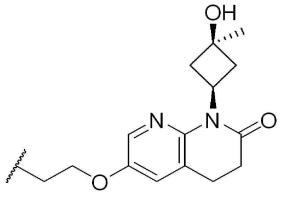
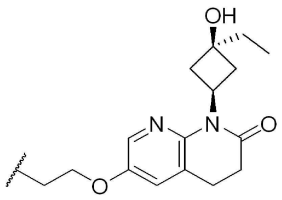
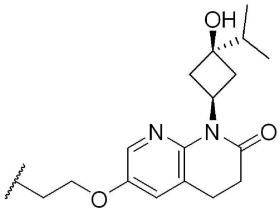
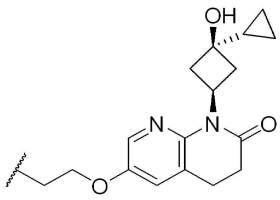
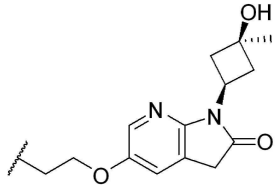
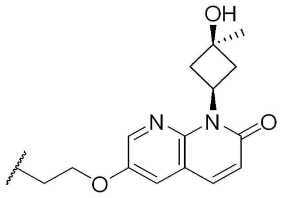
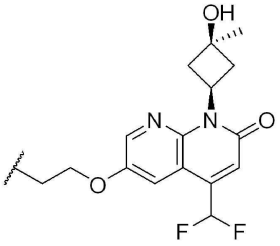
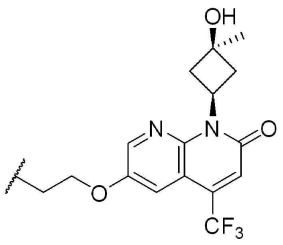
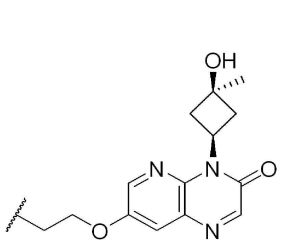
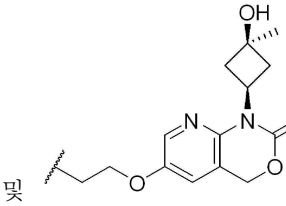
,

,

,

,

,

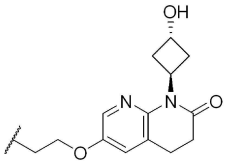
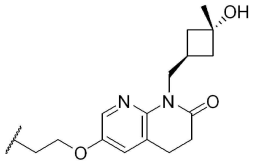
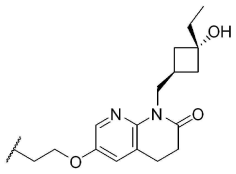
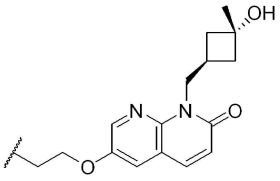
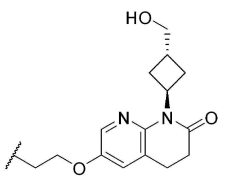
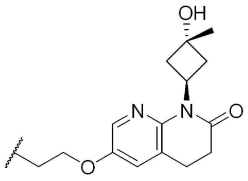
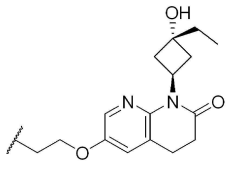
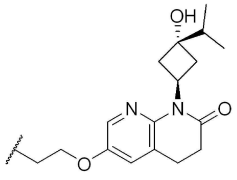
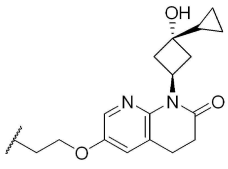
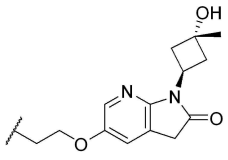
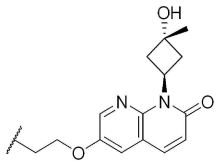
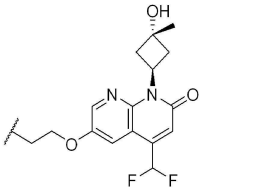
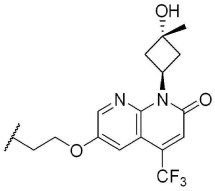
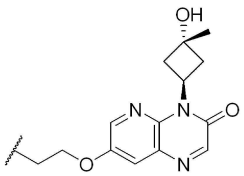
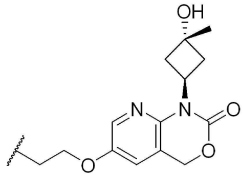

,

,

,

,

,

, 및

로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

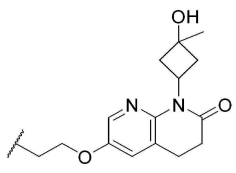
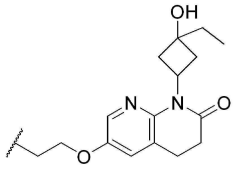
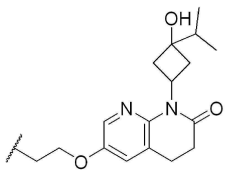
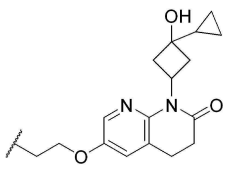
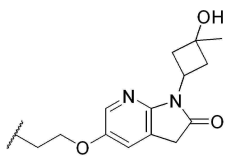
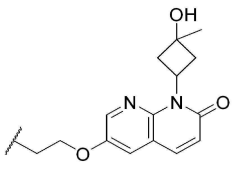
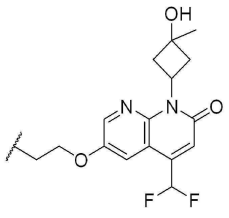
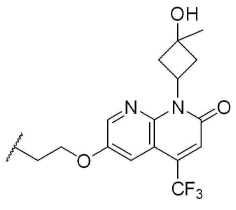
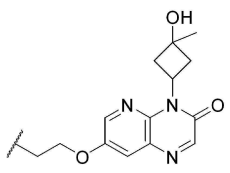
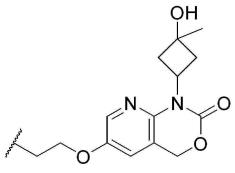
,

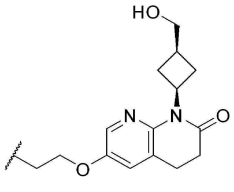
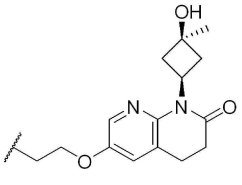
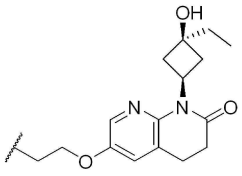
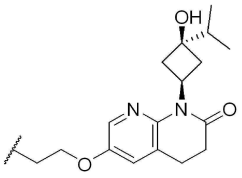
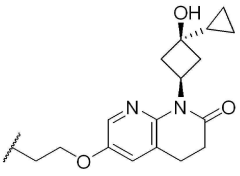
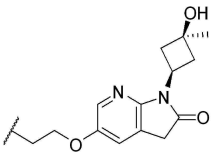
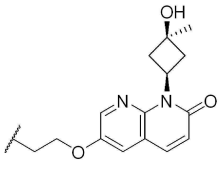
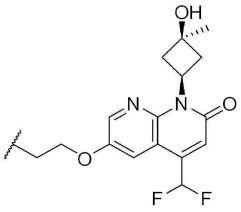
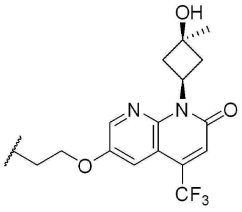
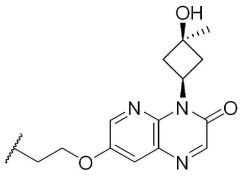
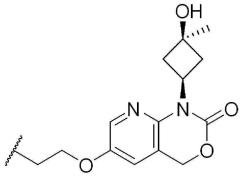
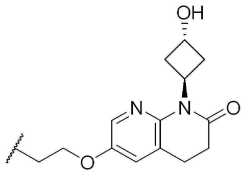
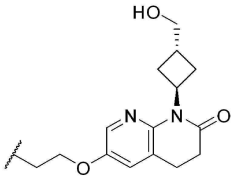
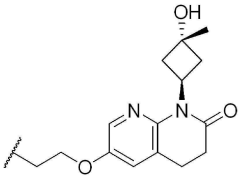
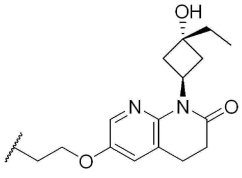
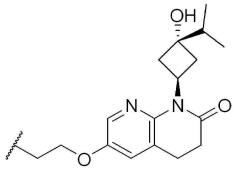
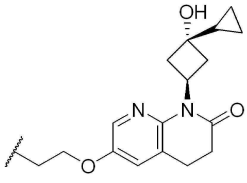
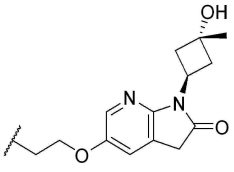
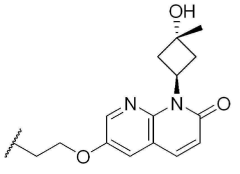
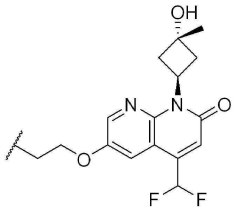
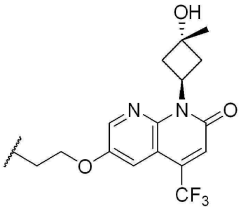
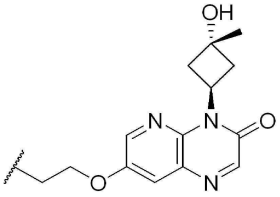
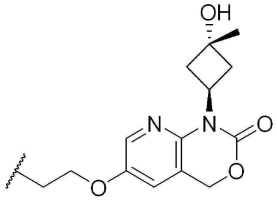
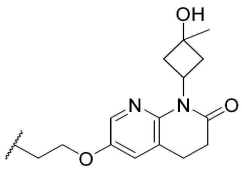
,

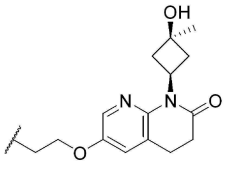
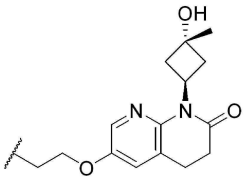
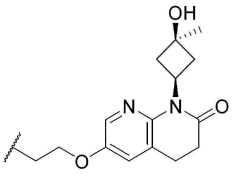
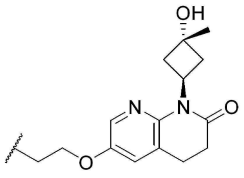
,

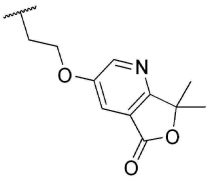
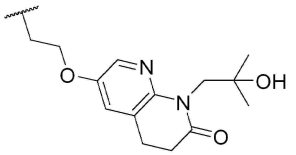
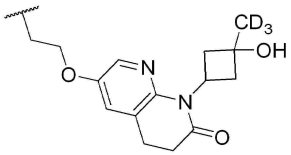
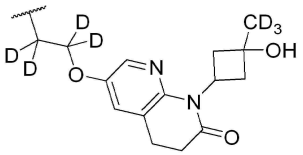
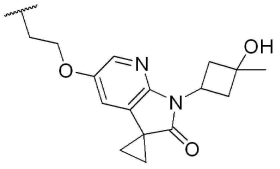
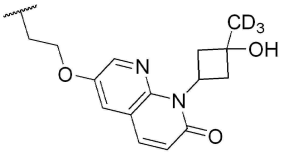
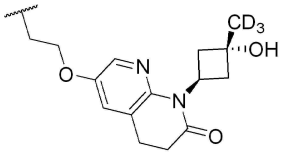
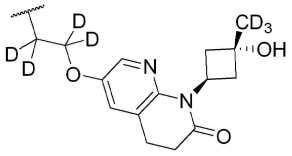
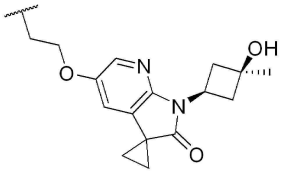
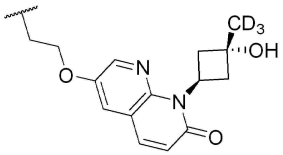
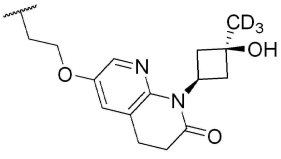
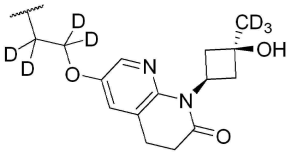
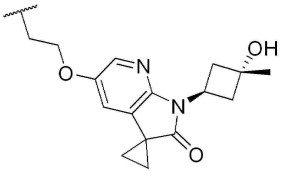
및
로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 구현예에서, 일부 구현예

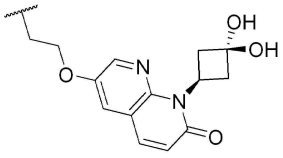
에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0543] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 구현예

에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6,

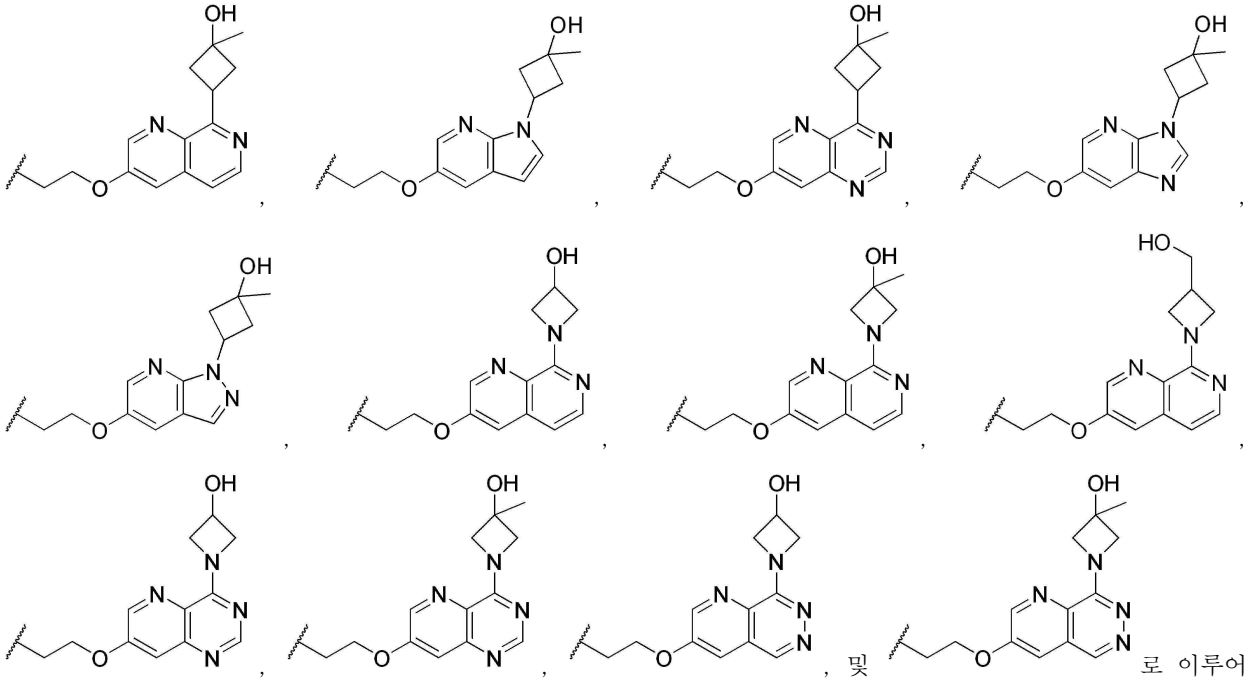
및 R^7이 있는 고리는 함께,  및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 특정 변형예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  를 형성한다. 특정 변형예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,  를 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0544] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3과 R^4가 있는 고리는 함께,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로고리를 형성한다. 특정 변형예에서, L^1, L^2, 및 L^3과 R^4가 있는 고리는 함께,  ,  ,  , 또는  를 형성한다. 특정 변형예에서, L^1, L^2, 및 L^3과 R^4가 있는 고리는 함께,  ,  ,  , 또는

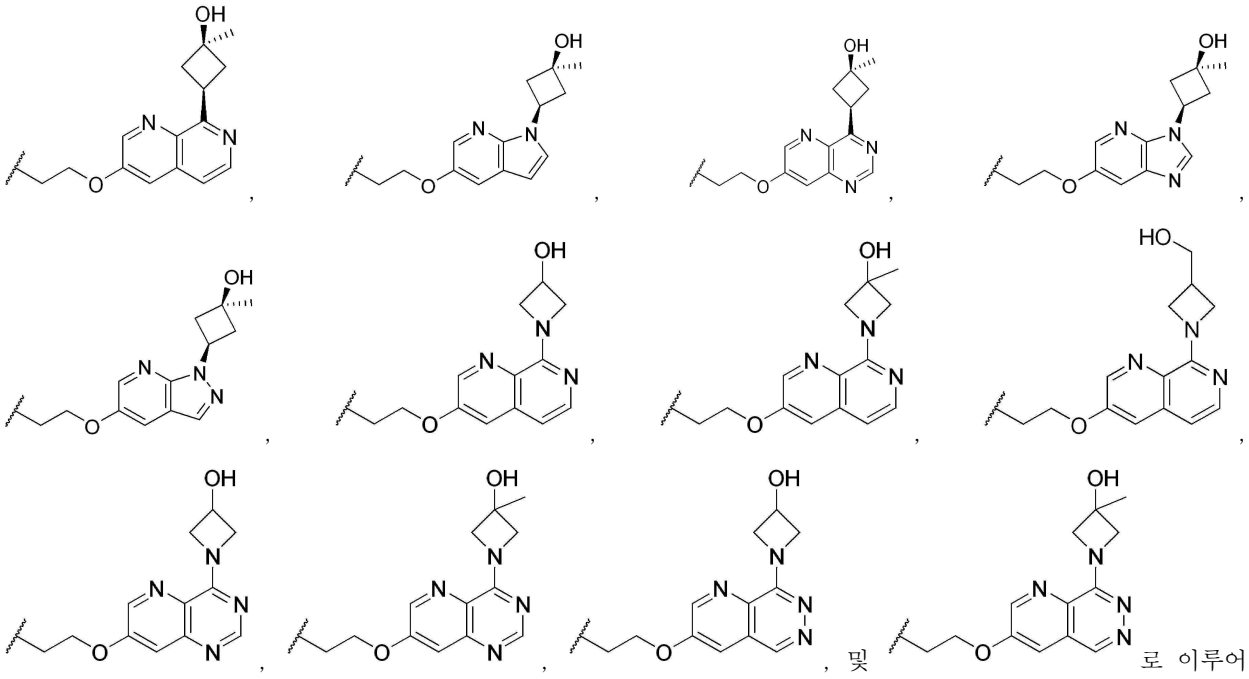


를 형성한다.

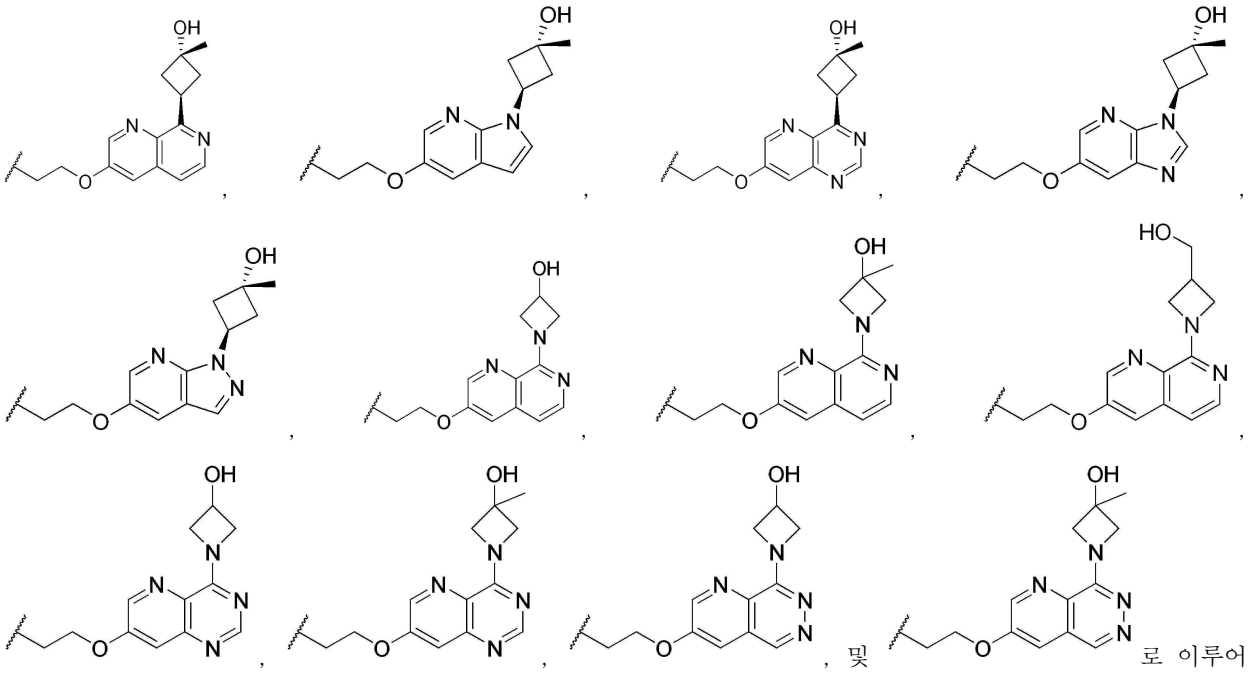
[0545] 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,



로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

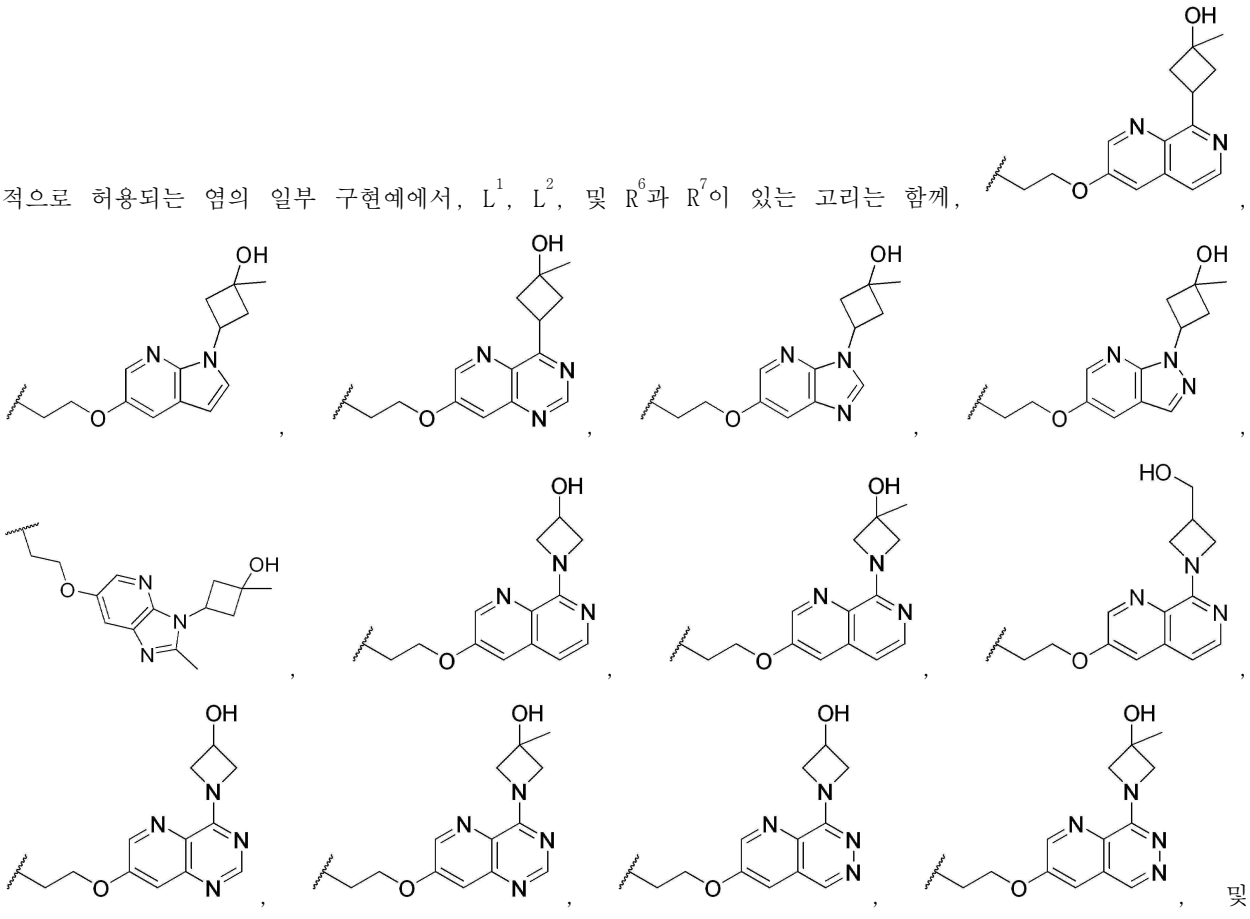


로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 L^3, R^4, R^6, 및 R^7이 있는 고리는 함께,

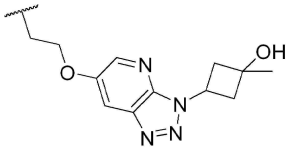


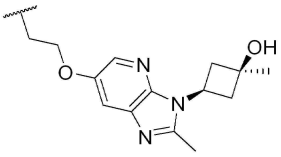
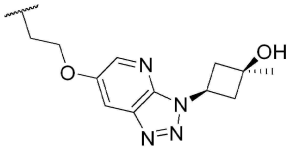
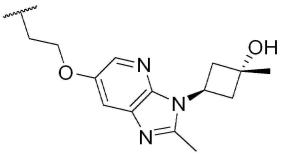
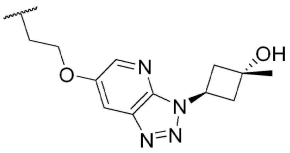
로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

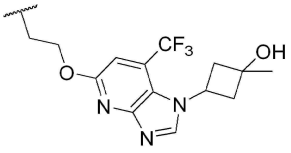
[0546] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 R^6과 R^7이 있는 고리는 함께,

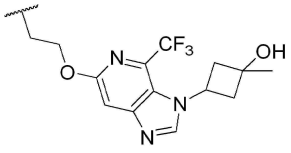


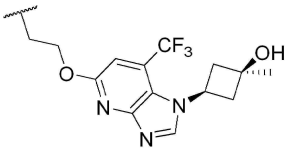
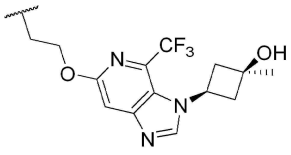
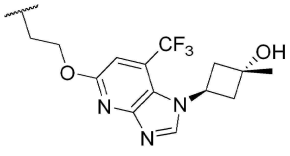
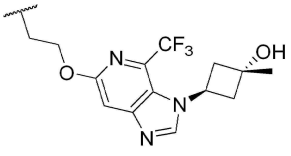
및



로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 R^6과 R^7이 있는 고리는 함께,  또는  를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 R^6과 R^7이 있는 고리는 함께,  또는  를 형성한다.

[0547] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 R^6과 R^7이 있는 고리는 함께,  및



로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 R^6과 R^7이 있는 고리는 함께,  또는  를 형성한다. 일부 구현예에서, L^1, L^2, 및 R^6과 R^7이 있는 고리는 함께,  또는  를 형성한다.

[0548] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, n은 1 또는 2이고, L^2는 -O-이다. 일부 구현예에서, n은 2이고 L^2는 -O-이다. 일부 구현예에서, n은 1이고 L^2는 O이다. 일부 구현예에서, n은 1 또는 2이고, L^2는 -O-이며, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0549] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, n은 1이고, p는 0이며, L^2는 O이고, 각각의 X^1 및 X^2는 $C(R^5)$이되, 각각의 R^5는 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, n은 1이고, p는 0이며, L^2는 O이고, 각각의 X^1 및 X^2는 $C(R^5)$이되, 각각의 R^5는 독립적으로 H이다. 일부 구

현예에서, n은 1이고, p는 0이며, L^2는 O이고, 각각의 X^1 및 X^2는 $C(R^5)$이되, R^5 중 하나는 H이고 R^5 중 나머지 하나는 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, n은 1이고, p는 0이며, L^2는 O이고, 각각의 X^1 및 X^2는 $C(R^5)$이되, 각각의 R^5는 독립적으로 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0550] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, n은 1이고, p는 0이며, L^2는 O이고, X^1 및 X^2 중 하나는 N이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 $C(R^5)$이되, R^5는 H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, n은 1이고, p는 0이며, L^2는 O이고, X^1 및 X^2 중 하나는 N이고 X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 $C(R^5)$이되, R^5는 H이다. 일부 구현예에서, n은 1이고, p는 0이며, L^2는 O이고, X^1 및 X^2 중 하나는 N이고 X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 $C(R^5)$이되, R^5는 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고 R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0551] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, n은 1이고, L^2는 O이며, 각각의 X^1 및 X^2는 N이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0552] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, n은 1이고, p는 0이며, L^2는 O이고, X^1 및 X^2 중 하나는 $C(R^5)$이되, R^5는 H이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, (i) 5-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 또는 (ii) 5-10원 헤테로아릴을 형성하되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, 각각의 R^6 및 R^7은 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0553] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, n은 1이고, L^2는 O이며, X^1 및 X^2 중 하나는 $C(R^5)$이되, R^5는 H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고 R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, (i) 5-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 또는 (ii) 5-10원 헤테로아릴을 형성하되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, 각각의 R^6 및 R^7은 H이다. 일부 구현예에서, n은 1이고, L^2는 O이며, X^1 및 X^2 중 하나는 $C(R^5)$이되, R^5는 H이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, (i) 5-10원 헤테로사이클릴

을 형성하되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 또는 (ii) 5-10원 헤테로아릴을 형성하되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, 각각의 R^6 및 R^7은 H이다. 일부 구현예에서, n은 1이고, L^2는 O이며, X^1 및 X^2 중 하나는 C(R^5)이되, R^5는 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH와 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, (i) 5-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 또는 (ii) 5-10원 헤테로아릴을 형성하되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, 각각의 R^6 및 R^7은 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0554] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, n은 1이고, p는 0이며, L^2는 O이고, X^1 및 X^2 중 하나는 N이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, (i) 5-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 또는 (ii) 5-10원 헤테로아릴을 형성하되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, 각각의 R^6 및 R^7은 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0555] 화학식 I' 의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서,

[0556] m은 0 내지 2의 정수이고,

[0557] n은 1 내지 2의 정수이고,

[0558] p는 0 내지 2의 정수이고,

[0559] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-3}알콕시, 또는 C_{1-3}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[0560] R^1의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0561] R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0562] R^2는 H, C_{1-3}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 3-10원 헤테로사이클릴이되,

[0563] R^2의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환되고,

[0564] R^2의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0565] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-3}알킬이고,

[0566] L^1은 C_{1-3}알킬렌이되, L^1의 C_{1-3}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[0567] L^2는 O 또는 N(R^x)이되, R^x는 H 또는 C_{1-3}알킬이고,

[0568] (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[0569] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-6}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[0570] C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0571] L^3의 C_{1-3}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0572] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0573] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $-C(R^5)$이고,

[0574] R^4는:

[0575] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[0576] (ii) 5-10원 헤테로아릴로서, R^4의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되는 5-10원 헤테로아릴;

[0577] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-3}알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[0578] (iv) $-NS(O)-(C_{1-3}$알킬$)_2$로서, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-3}$알킬$)_2$;

[0579] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-3}알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[0580] (vi) 하나 이상의 C_{1-3}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[0581] (vii) $-S(O)-N(C_{1-3}$알킬$)-(C_{1-3}$알킬);

[0582] (viii) -CN;

[0583] (ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 4의 정수인, $-(CH_2)_qOH$;

[0584] (x) $-C(O)-C_{1-3}$알킬; 또는

[0585] (xi) $-P(O)(C_{1-3}$알킬$)_2$이다.

[0586] 또는

[0587] (2) L^3은 부재하고,

[0588] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0589] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴을 형성하되,

[0590] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-3}알킬, $-C(O)-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-6}사이클

로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0591] R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[0592] R^b의 C_{1-3}알킬의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-3}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0593] R^b의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0594] R^b의 C_{3-6}사이클로알킬의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0595] 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-3}알킬, $-C(O)-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0596] R^c의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[0597] R^c의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[0598] R^c의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0599] R^c의 3-6원 헤테로사이클릴의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0600] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[0601] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 $-N(C_{1-3}$알킬$)-C(O)-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬,

[0602] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-6}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로서, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-6}사이클로알킬, 또는

[0603] (iii) 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴이고,

[0604] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-6원 헤테로사이클릴, C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알콕시이되, R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0605] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0606] 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서,

[0607] m은 0 내지 2의 정수이고,

[0608] n은 1 내지 2의 정수이고,

[0609] p는 0 내지 1의 정수이고,

[0610] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 Cl, Br, F, I, -CN, C_{1-3}알콕시, 또는 C_{1-3}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[0611] R^1의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 F로 임의로 치환되고,

[0612] R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 F로 임의로 치환되고,

[0613] R^2는 H, C_{1-3}알킬, C_{3-4}사이클로알킬, 또는 3-4원 헤테로사이클릴이되,

[0614] R^2의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 F, -OH, $-NH_2$, 또는 $-OCH_3$로 임의로 치환되고,

[0615] R^2의 C_{3-4}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0616] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-3}알킬이고,

[0617] L^1은 C_{1-3}알킬렌이되, L^1의 C_{13}알킬렌은 하나 이상의 메틸로 임의로 치환되고, 메틸은 하나 이상의 -OH 또는 $-OCH_3$으로 추가로 임의로 치환되고,

[0618] L^2는 O이고,

[0619] (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[0620] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-4}사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-4}알킬렌이되,

[0621] C_{3-4}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 $-CH_3$으로 임의로 치환되고,

[0622] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH, $-CH_3$으로 임의로 치환되고,

[0623] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0624] R^4는:

[0625] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[0626] (ii) 5-6원 헤테로아릴로서, R^4의 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 $-CH_3$으로 임의로 치환되는 5-6원 헤테로아릴;

[0627] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-3}알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[0628] (iv) $-NS(O)-(CH_3)_2$;

[0629] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, CH_3, 또는 3-6원 헤테로고리이되, 3-6원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-7원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 F, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[0630] (vi) 하나 이상의 C_{1-3}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릴;

[0631] (vii) $-S(O)-N(CH_3)-(CH_3)$;

[0632] (viii) -CN;

[0633] (ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 2의 정수인, $-(CH_2)_qOH$; 또는

[0634] (x) $-C(O)-CH_3$; 또는

[0635] (xi) $-P(O)(CH_3)_2$이다.

[0636] 또는

[0637] (2) L^3은 부재하고,

[0638] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0639] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-8원 헤테로사이클릴 또는 5-6원 헤테로아릴을 형성하되,

[0640] 5-8원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 옥소, C_{1-3}알킬, $-C(O)-CH_3$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(CH_3)$, $-C(O)-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-4}사이클로알킬, 및 3-4원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0641] R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 F, OH, $-S(O)_2-CH_3$, 또는 C_{3-4}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[0642] R^b의 C_{1-3}알킬의 C_{3-4}사이클로알킬은 하나 이상의 CH_3 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0643] R^b의 C_{3-4}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-4}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0644] R^b의 C_{3-4}사이클로알킬의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0645] 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, C_{1-3}알킬, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-4}사이클로알킬, 및 3-4원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0646] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-CH_3$으로 임의로 치환되고,

[0647] R^c의 C_{3-4}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0648] R^c의 3-4원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 메틸로 임의로 치환되고,

[0649] R^c의 3-4원 헤테로사이클릴의 메틸은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0650] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[0651] (i) 하나 이상의 F, -OH, $-S(O)_2-CH_3$, 또는 $-N(CH_3)-C(O)-CH_3$으로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬,

[0652] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-CH_3$, $-C(O)-NH(CH_3)$, $-C(O)-N(CH_3)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-4}$헤테로사이클릴, 또는 메틸로 임의로 치환된 C_{3-4}사이클로알킬로서, 메틸은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-4}사이클로알킬, 또는

[0653] (iii) 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 3-4원 헤테로사이클릴이고,

[0654] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, Cl, F, -CN, 3-4원 헤테로사이클릴, C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알콕시이되, R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 F 또는 -OH로 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 F로 임의로 치환되고,

[0655] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 F이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0656] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서,

[0657] m은 0 내지 2의 정수이고,

[0658] n은 1 내지 2의 정수이고,

[0659] p는 0 내지 1의 정수이고,

[0660] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-3}알콕시, 및 C_{1-3}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[0661] R^1의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0662] R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0663] R^2는 H, C_{1-3}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 3-6원 헤테로사이클릴이되,

[0664] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환되고,

[0665] R^2의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0666] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-3}알킬이고,

[0667] L^1은 C_{1-3}알킬렌이되,

[0668] L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 중수소 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0669] C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[0670] L^2는 O이고,

[0671] (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[0672] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-6}사이클로알킬, 3-6원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-3}알킬렌이되,

[0673] L^3의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0674] L^3의 C_{1-3}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되되,

[0675] C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0676] L^3의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0677] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0678] R^4는:

[0679] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[0680] (ii) 5-10원 헤테로아릴로서, R^4의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되는 5-10원 헤테로아릴;

[0681] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-3}알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되,

[0682] R^d의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[0683] (iv) $-NS(O)-(C_{1-3}$알킬$)_2$로서, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-3}$알킬$)_2$;

[0684] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-3}알킬, 또는 3-6원 헤테로고리이되,

[0685] R^e의 3-6원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께 3-6원 헤테로사이클릴을 형성하되,

[0686] 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, -C(O)-N(Re)2;

[0687] (vi) 하나 이상의 C_{1-3}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴;

[0688] (vii) $-S(O)-N(C_{1-3}$알킬$)-(C_{1-3}$알킬);

[0689] (viii) -CN;

[0690] (ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 3의 정수인, $-(CH_2)_qOH$;

[0691] (x) $-C(O)-C_{1-3}$알킬; 또는

[0692] (xi) $-P(O)(C_{1-3}$알킬$)_2$이다.

[0693] 또는

[0694] (2) L^3은 부재하고,

[0695] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0696] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-8원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴을 형성하되,

[0697] 5-8원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되,

[0698] R^b는 각각의 경우에 독립적으로, -OH, 할로, 옥소, C_{1-3}알킬, $-C(O)-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0699] R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[0700] R^b의 C_{1-3}알킬의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-3}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0701] R^b의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0702] R^b의 C_{3-6}사이클로알킬의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소, 또는 할로로 추가로 임의로 치환되고,

[0703] 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되,

[0704] R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-3}알킬, $-C(O)-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0705] R^c의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환되고,

[0706] R^c의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0707] R^c의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0708] R^c의 3-6원 헤테로사이클릴의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0709] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[0710] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 $-N(C_{1-3}$알킬$)-C(O)-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬,

[0711] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-C(O)-C_{3-6}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로서,

[0712] C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-6}사이클로알킬,

[0713] (iii) 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴, 또는

[0714] (iv) $NH(C_{1-3}$알킬)이고,

[0715] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-6원 헤테로사이클릴, C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알콕시이되,

[0716] R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고,

[0717] R^5의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0718] X^3은 N 또는 $C(R^6)$이고,

[0719] X^4는 N 또는 $C(R^7)$이고,

[0720] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0721] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학

적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서,

[0722] m은 0 내지 2의 정수이고,

[0723] n은 1이고,

[0724] p는 0의 정수이고,

[0725] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-3}알콕시, 및 C_{1-3}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[0726] R^1의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0727] R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0728] R^2는 H, C_{1-3}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 3-6원 헤테로사이클릴이되,

[0729] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환되고,

[0730] R^2의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0731] L^1은 C_{1-3}알킬렌이되,

[0732] L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 중수소로 임의로 치환되고,

[0733] L^2는 O이고,

[0734] (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[0735] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-6}사이클로알킬, 3-6원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-3}알킬렌이되,

[0736] L^3의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0737] L^3의 C_{1-3}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되되,

[0738] C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[0739] L^3의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0740] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0741] R^4는:

[0742] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[0743] (ii) 5-10원 헤테로아릴로서, R^4의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되는 5-10원 헤테로아릴;

[0744] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-3}알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되,

[0745] R^d의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[0746] (iv) $-NS(O)-(C_{1-3}$알킬$)_2$로서, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-3}$알킬$)_2$;

[0747] (v) -C(O)-N(R^e)$_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-3}알킬, 또는 3-6원 헤테로고리이되,

[0748] R^e의 3-6원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께 3-6원 헤테로사이클릴을 형성하되,

[0749] 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, -NH-S(O)$_2$-R^a, 또는 -S(O)$_2$-R^a로 임의로 치환되는, -C(O)-N(Re)2;

[0750] (vi) 하나 이상의 C_{1-3}알킬, -OH, 옥소 또는 -S(O)$_2$$R^a$로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴;

[0751] (ix) -(CH_2)$_q$OH로서, q는 0 내지 3의 정수인, -(CH_2)$_q$OH이다.

[0752] 또는

[0753] (2) L^3은 부재하고,

[0754] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 C(R^5)이고,

[0755] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-8원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴을 형성하되,

[0756] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되,

[0757] R^b는 각각의 경우에 독립적으로, -OH, 할로, 옥소, C_{1-3}알킬, -C(O)-C_{1-3}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-3}알킬), -C(O)-N(C_{1-3}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0758] R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, OH, -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[0759] R^b의 C_{1-3}알킬의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-3}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0760] R^b의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0761] R^b의 C_{3-6}사이클로알킬의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH, 중수소, 또는 할로로 추가로 임의로 치환되고,

[0762] 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되,

[0763] R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-3}알킬, -C(O)-C_{1-3}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-3}알킬), -C(O)-N(C_{1-3}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[0764] R^c의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0765] R^c의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0766] R^c의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0767] R^c의 3-6원 헤테로사이클릴의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[0768] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[0769] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 $-N(C_{1-3}$알킬$)-C(O)-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬,

[0770] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-C(O)-C_{3-6}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로서,

[0771] C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-6}사이클로알킬,

[0772] (iii) 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴, 또는

[0773] (iv) $NH(C_{1-3}$알킬$)$이고,

[0774] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-6원 헤테로사이클릴, C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알콕시이되,

[0775] R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고,

[0776] R^5의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0777] X^3은 N 또는 $C(R^6)$이고,

[0778] X^4는 N 또는 $C(R^7)$이고,

[0779] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0780] 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서,

[0781] m은 0 내지 2의 정수이고,

[0782] n은 1이고,

[0783] p는 0의 정수이고,

[0784] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-3}알콕시, 및 C_{1-3}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[0785] R^1의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0786] R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[0787] R^2는 H이고,

[0788] L^1은 C_{1-3}알킬렌이되,

[0789] L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 중수소로 임의로 치환되고,

[0790] L^2는 O이고,

[0791] (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[0792] (1) L^3은 부재하거나 C_{1-3}알킬렌이되,

[0793] L^3의 C_{1-3}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0794] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0795] R^4는:

[0796] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[0797] (ii) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 3의 정수인, $-(CH_2)_qOH$이다.

[0798] 또는

[0799] (2) L^3은 부재하고,

[0800] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[0801] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-8원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[0802] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되,

[0803] R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 옥소 또는 C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0804] 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되,

[0805] R^c는 각각의 경우에 독립적으로, C_{1-3}알킬, C_{3-6}사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되되, R^c의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고,

[0806] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[0807] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 $-N(C_{1-3}$알킬$)-C(O)-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이고,

[0808] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알콕시이되,

[0809] R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고,

[0810] R^5의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

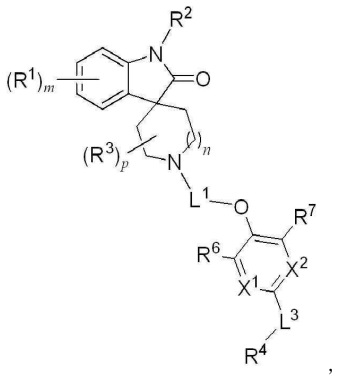
[0811] X^3은 N 또는 $C(R^6)$이고,

[0812] X^4는 N 또는 $C(R^7)$이고,

[0813] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0814] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

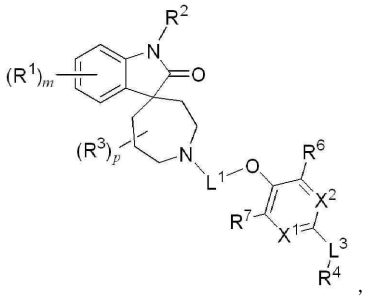
[0815] [화학식 I-A]

[0816] 
,

[0817] 화학식 I-A에서, n은 1 또는 2이고, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, 및 R^7은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 화학식 I-A의 *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, 및 R^7은 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0818] 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 I-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-A1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0819] [화학식 I-A1]

[0820] 
,

[0821] 화학식 I-A1에서, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, 및 R^7은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 화학식 I-A1의 *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, 및 R^7은 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0822] 화학식 I, I-A, 또는 I-A1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0823] 화학식 I, I-A, 또는 I-A1의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, *m*은 0 내지 4의 정수이다. 일부 구현예에서, *m*은 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서, *m*은 0이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0824] 화학식 I, I-A, 또는 I-A1의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, *p*는 0 내지 10의 정수이다. 일부 구현예에서, *p*는 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, *p*는 0이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0825] 화학식 I, I-A, 또는 I-A1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임

의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 C_{1-3}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 에틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은  이되, #은 -O-에 대한 부착점을 나타내고 ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0826] 화학식 I, I-A, 또는 I-A1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 부재한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0827] 화학식 I, I-A, 또는 I-A1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

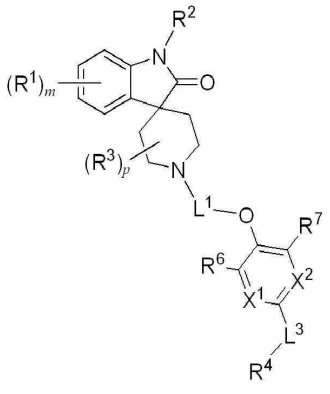
[0828] 화학식 I, I-A, 또는 I-A1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 각각의 X^1 및 X^2는 $C(R^5)$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0829] 화학식 I, I-A, 또는 I-A1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0830] 화학식 I, I-A, 또는 I-A1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 각각의 R^6 및 R^7은 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0831] 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 I-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

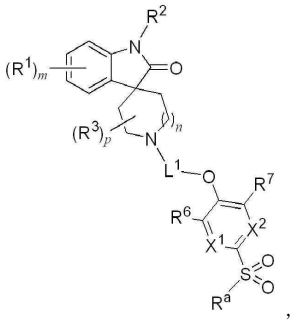
[0832] [화학식 I-A2]

[0833] 

[0834] 화학식 I-A2에서, m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, 및 R^7은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 화학식 I-A2의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, 및 R^7은 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0835] 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 I-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-A3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

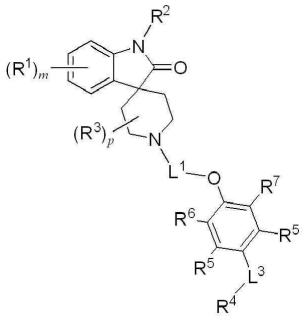
[0836] [화학식 I-A3]

[0837] 

[0838] 화학식 I-A3에서, n은 1 또는 2이고, m, n, p, R^1, R^2, R^3, L^1, X^1, X^2, R^6, R^7, 및 R^a는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 화학식 I-A3의 m, n, p, R^1, R^2, R^3, L^1, X^1, X^2, R^6, R^7, 및 R^a는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0839] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A, 또는 I-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-B의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0840] [화학식 I-B]

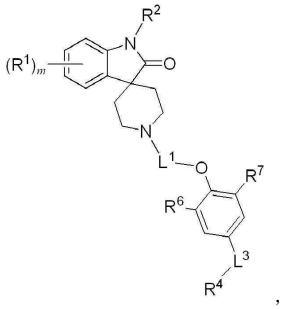
[0841] 

[0842] 화학식 I-B에서, m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예

에서, 화학식 I-B의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0843] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-B의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

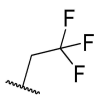
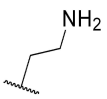
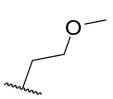
[0844] [화학식 I-B1]

[0845] 
,

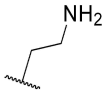
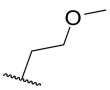
[0846] 화학식 I-B1에서, m, R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, 및 R^7은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 화학식 I-B1의 m, R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, 및 R^7은 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

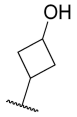
[0847] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

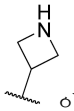
[0848] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0849] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 할로, -OH, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 할로, -OH, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환된 에틸이다. 일부 구현예에서, R^2는 
, 
, 
 및 
로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0850] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의

중수소, 할로, -OH, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환된 메틸이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 중수소, 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3}알콕시로 임의로 치환된 에틸이다. 일부 구현예에서, R^2는  ,  ,  ,  및  로 이루어진 군에서 선택된다.

[0851] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0852] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 3-15원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^2는 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^2는  또는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0853] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, m은 0 내지 4의 정수이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서 m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0854] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다. 일부 구현예에서, R^1은 Br이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0855] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0856] 화학식 I', I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언

급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-6}알킬이되, R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 메틸이되, R^1의 메틸은 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서 R^1은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0857] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

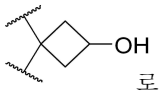
[0858] 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, p는 0 내지 10의 정수이다. 일부 구현예에서, p는 0이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

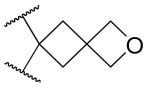
[0859] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 에틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되되, 각각의 L^1에 있어서, #은 -O-에 대한 부착점을 나타내고, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

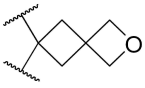
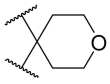
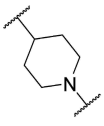
[0860] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 부재한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

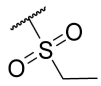
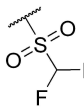
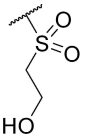
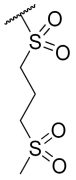
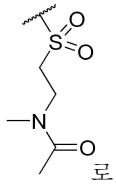
[0861] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-3}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^3은  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

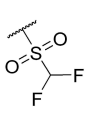
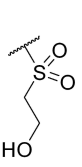
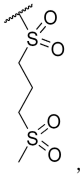
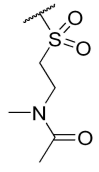
[0862] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-10}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-8}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-8}사이클로알

킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

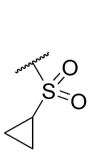
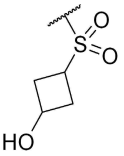
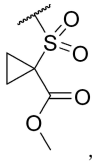
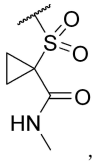
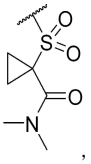
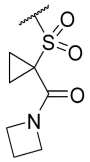
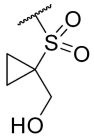
[0863] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

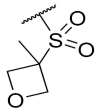
[0864] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다.

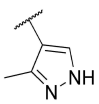
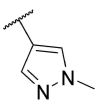
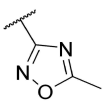
[0865] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이되, R^a의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-3}알킬이되, R^a의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 $-N(C_{1-3}$알킬$)-C(O)-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0866] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다.

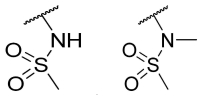
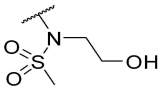
[0867] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급

한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{3-10}사이클로알킬이다. R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^a의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, $C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^a의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^a의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-3}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-3}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-C(O)-C_{3-6}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되되, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

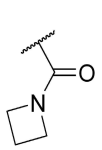
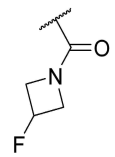
[0868] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서 R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 3-10원 헤테로사이클릴이되, R^a의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 3-6원 헤테로사이클릴이되, R^a의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 3-6원 헤테로사이클릴이되, R^a의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0869] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 5-20원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 5-20원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^4는  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급

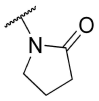
한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0870] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로, H 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이되, R^d의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이되, R^d의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-NH_2$,  , , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0871] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-NH_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-NH(CH_3)$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(CH_3)_2$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0872] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-7원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-7원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0873] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급

한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0874] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-NS(O)-(C_{1-6}\text{알킬})_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-NS(O)-(C_{1-3}\text{알킬})_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

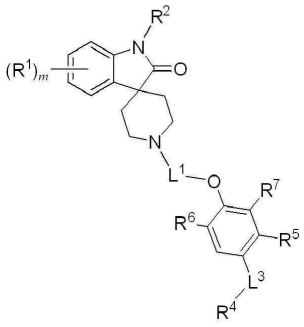
[0875] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)-N(C_{1-6}\text{알킬})-(C_{1-6}\text{알킬})$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)-N(C_{1-3}\text{알킬})-(C_{1-3}\text{알킬})$이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0876] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0877] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-P(O)(C_{1-6}\text{알킬})_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-P(O)(C_{1-3}\text{알킬})_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-P(O)(CH_3)_2$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0878] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-B의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

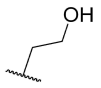
[0879] [화학식 I-B2]

[0880] 

,

[0881] 화학식 I-B2에서, R^5는 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, *m*, R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, 및 R^7은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 화학식 I-B2의 *m*, R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, 및 R^7은 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0882] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0883] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-6}알킬이되, R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-3}알킬이되, R^2의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^2는 에틸이되, R^2의 에틸은 하나 이상의 할로, -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 

이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0884] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-6}알킬이되, R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-3}알킬이되, R^2의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 메틸이되, R^2의 메틸은 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 

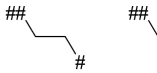
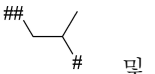
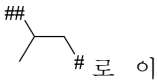
이다.

[0885] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, *m*은 1이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0886] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형

예 또는 구현예에 적용된다.

[0887] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0888] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬렌이되, C_{1-6}알킬은 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은 메틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 에틸렌이되, C_{1-6}알킬은 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되되, 각각의 L^1에 있어서, #은 -O-에 대한 부착점을 나타내고, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

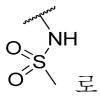
[0889] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 부재한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0890] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

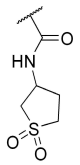
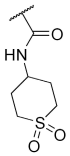
[0891] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0892] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-NS(O)-(C_{1-6}\text{알킬})_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-NS(O)-(C_{1-6}\text{알킬})_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-NS(O)-(C_{1-3}\text{알킬})_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다.

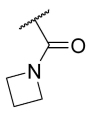
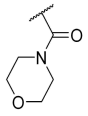
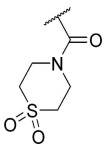
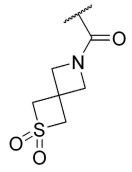
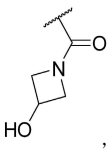
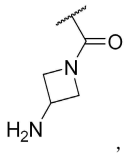
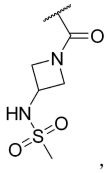
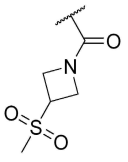
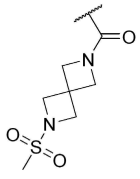
[0893] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로,

H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로 H, C_{1-3}알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-NH_2$ 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0894] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-NH_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-NH(CH_3)$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(CH_3)_2$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

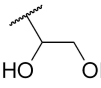
[0895] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 3-6원 헤테로고리이되, 3-6원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0896] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 옥소, -OH, NH_2, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 -C(O)-N(Re)2이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-7원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-7원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 메틸이

다. 일부 구현예에서, R^4는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

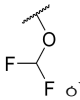
[0897] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5은 할로이다. 일부 구현예에서, R^5는 Cl 또는 F이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0898] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0899] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-6}알킬이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알킬이되, R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알킬이되, R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 플루오로 또는 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 메틸,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0900] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^5는 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^5는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

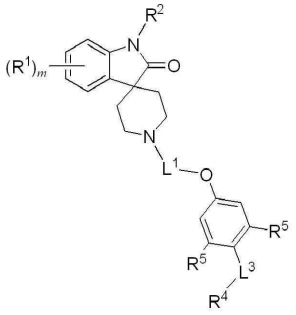
[0901] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-6}알콕시이되, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알콕시이되, C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알콕시이되, C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 플루오로로 임의로 치환된다. 일부 구

현예에서, R^5는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0902] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^6 및 R^7은 H이다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 중 하나는 H이고 R^6 및 R^7 중 나머지 하나는 플루오로이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0903] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-B의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0904] [화학식 I-B3]



[0905] ,

[0906] 화학식 I-B3에서, 각각의 R^5는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, m, R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, 및 R^7은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 화학식 I-B3의 m, R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, 및 R^7은 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0907] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0908] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0909] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, *m*은 0 내지 4의 정수이다. 일부 구현예에서,

*m*은 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, *m*은 0이다. 일부 구현예에서 *m*은 1이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0910] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0911] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0912] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬렌이되, C_{1-6}알킬은 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은 메틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 에틸렌이되, C_{1-6}알킬은 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되되, 각각의 L^1에 있어서, #은 -O-에 대한 부착점을 나타내고, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0913] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 부재한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

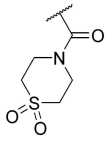
[0914] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-3}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^3은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0915] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0916] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부

구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

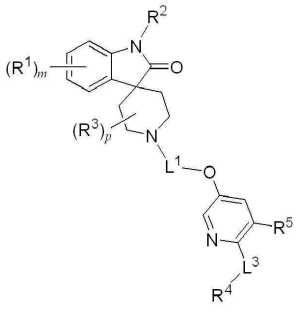
[0917] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로, C_{1-6} 알킬 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로 C_{1-3}알킬 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 메틸 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0918] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 옥소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-7원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 옥소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0919] 화학식 I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 각각의 경우에 독립적으로, 할로 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^5는 각각의 경우에 독립적으로, 할로 및 C_{1-3}알킬로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^5는 각각의 경우에 독립적으로, F 및 메틸로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^5는 F이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^5는 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0920] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A, 또는 I-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-C의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0921] [화학식 I-C]

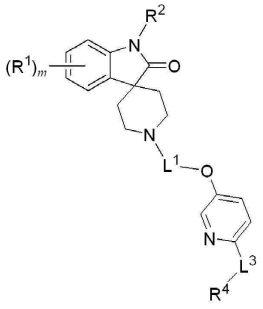
[0922] 

,

[0923] 화학식 I-C에서, m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, 및 R^5는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 화학식 I-C의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, 및 R^5는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0924] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-C의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0925] [화학식 I-C1]

[0926] 

,

[0927] 화학식 I-C1에서, m, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, 및 R^4는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 화학식 I-C의 m, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, 및 R^4는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0928] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0929] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, m은 0 내지 4의 정수이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서 m은 1이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0930] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0931] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급

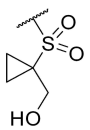
한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0932] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 에틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은  이되, #은 -O-에 대한 부착점을 나타내고 ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

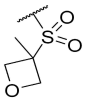
[0933] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 부재한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0934] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-3}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^3은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0935] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0936] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{3-10}사이클로알킬이다. R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^a의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^a의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^a의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되되, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

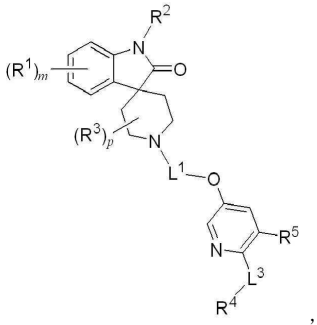
[0937] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급

한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서 R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 3-10원 헤테로사이클릴이되, R^a의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 3-6원 헤테로사이클릴이되, R^a의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 3-6원 헤테로사이클릴이되, R^a의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0938] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-NH_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(CH_3)_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-NH_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-NH(CH_3)$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0939] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A, 또는 I-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0940] [화학식 I-C2]

[0941]  ,

[0942] 화학식 I-C2에서, R^5는 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, 및 R^4는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, R^5는 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, 화학식 I-C2의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, 및 R^4는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0943] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급

한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0944] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, m은 0 내지 4의 정수이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서 m은 1이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

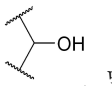
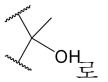
[0945] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0946] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

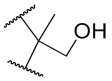
[0947] 화학식 I', I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-6}알킬이되, R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 메틸이되, R^1의 메틸은 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서 R^1은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0948] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 에틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은  이되, #은 -O-에 대한 부착점을 나타내고 ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0949] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 부재한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0950] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-6}알킬렌이되, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-3}알킬렌이되, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은  ,  ,  , 및  로 이루

어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0951] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-6}알킬렌이되, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-3}알킬렌이되, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되되, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다.

[0952] 화학식 I', I, I-A, I-A2, I-B, 또는 I-B1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-10}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-8}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-8}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0953] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은  이다.

[0954] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0955] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-(CH_2)_qOH$이되, q는 0 내지 6의 정수이다. R^4는 $-(CH_2)_qOH$이되, q는 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서, R^4는 -OH이다. 일부 구현예에서, R^4는  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0956] 화학식 I', I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-C_{1-6}$알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-C_{1-3}$알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)CH_3$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

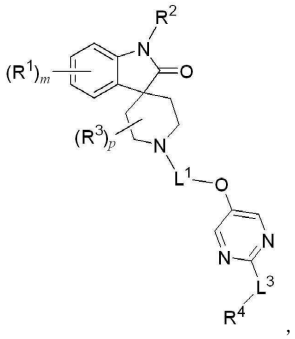
[0957] 화학식 I, I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0958] 화학식 I', I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-6}알킬이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알킬이되, R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알킬이되, R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 플루오로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는  이다. 일부 구현예에서, R^5는 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0959] 화학식 I', I-A, I-A2, I-C, 또는 I-C2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 할로이다. 일부 구현예에서, R^5는 Cl 또는 F이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0960] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A, 또는 I-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0961] [화학식 I-D]

[0962] 

,

[0963] 화학식 I-D에서, m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, 및 R^4는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 화학식 I-D의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, 및 R^4는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0964] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것

중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0965] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된 메틸이다. 일부 구현예에서, R^2는  이다.

[0966] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, *m*은 0 내지 4의 정수이다. 일부 구현예에서, *m*은 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서 *m*은 1이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0967] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0968] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 Cl 또는 I이다.

[0969] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0970] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-6}알킬이되, R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 메틸이되, R^1의 메틸은 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

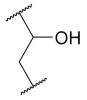
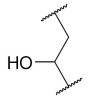
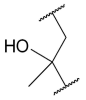
[0971] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 에틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은  로 이루어진 군에서 선택되되, 각각의 L^1에 있어서, #은 -O-에 대한 부착점을 나타내고, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는

염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0972] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 부재한다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0973] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 -O-이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0974] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-3}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^3은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

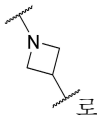
[0975] 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-6}알킬렌이되, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{1-3}알킬렌이되, L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다.

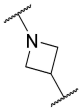
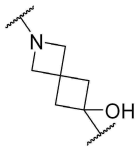
[0976] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-8}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, L^3은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0977] 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-10}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-8}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-8}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0978] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변

이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-10}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은 C_{3-8}사이클로알킬이되, L^3의 C_{3-8}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^3은  ,  ,  로 이루어진 군에서 선택된다.

[0979] 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

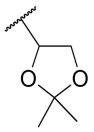
[0980] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^3은 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, L^3은  ,  ,  로 이루어진 군에서 선택된다.

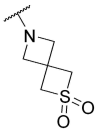
[0981] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0982] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-N(R^e)_2$이되, 각각의 R^e는 H이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-C(O)-NH_2$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0983] 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는

하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0984] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I, I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는  또는  이다.

[0985] 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^4는  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0986] 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-(CH_2)_qOH$이되, q는 0 내지 6의 정수이다. R^4는 $-(CH_2)_qOH$이되, q는 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서, R^4는 -OH이다. 일부 구현예에서, R^4는  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

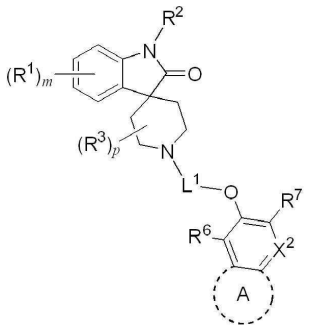
[0987] 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-N(R^d)_2$이되, 각각의 R^d는 독립적으로 H이다. 일부 구현예에서, R^4는$-NH_2$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0988] 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-D의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^4는 $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-P(O)(C_{1-3}$알킬$)_2$이다. 일부 구현예에서, R^4는 $-P(O)(CH_3)_2$이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또

한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[0989] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A, 또는 I-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-E의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

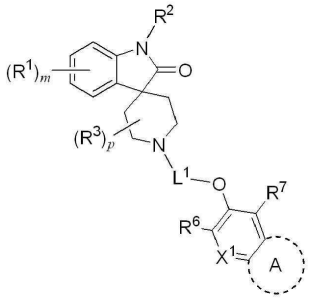
[0990] [화학식 I-E]

[0991] 
,

[0992] 화학식 I-E에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, m, p, R^1, R^2, R^3 L^1, X^2, R^b, R^c, R^6, 및 R^7은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, 화학식 I-E의 m, p, R^1, R^2, R^3 L^1, X^2, R^b, R^c, R^6, 및 R^7은 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0993] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A, 또는 I-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-E1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

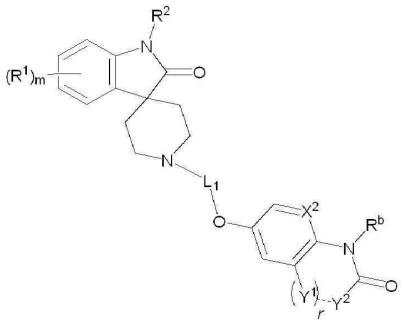
[0994] [화학식 I-E1]

[0995] 
,

[0996] 화학식 I-E1에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, m, p, R^1, R^2, R^3 L^1, X^2, R^b, R^c, R^6, 및 R^7은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, 화학식 I-E1의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, X^1, R^b, R^c, R^6, 및 R^7은 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0997] 일부 구현예에서, 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-E의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-E2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

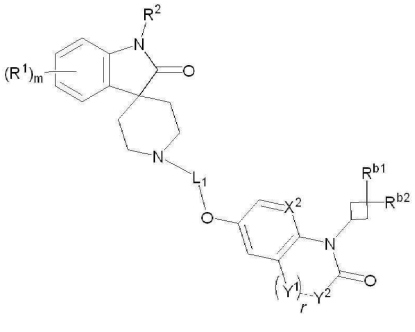
[0998] [화학식 I-E2]

[0999] 
,

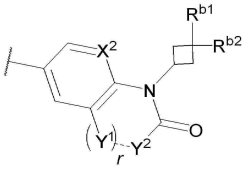
[1000] 화학식 I-E2에서, r은 0 내지 1의 정수이고, Y^1 및 Y^2는 각각 독립적으로 하나 이상의 H 또는 R^b로 임의로 치환된 C 또는 N이고, m, R^1, R^2, L^1, X^2, 및 R^b는 화학식 I' 또는 II에 대해 정의된 바와 같고, 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

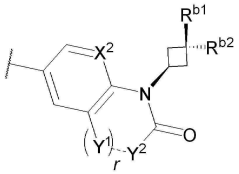
[1001] 일부 구현예에서, 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-E의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-E3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1002] [화학식 I-E3]

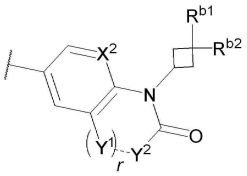
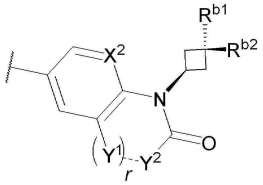
[1003] 
,

[1004] 화학식 I-E3에서, r은 0 내지 1의 정수이고, Y^1 및 Y^2는 각각 독립적으로 하나 이상의 H 또는 R^b로 임의로 치환된 C 또는 N이고, R^{b1}은 OH이고, R^{b2}는 H, C_{1-6}알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^{b2}의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 OH로 임의로 치환되고, m, R^1, R^2, L^1, X^2, 및 R^b는 화학식 I' 또는 II에 대해 정의된 바와 같고, 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[1005] 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-E3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서,  로 나타내는 모이어티는

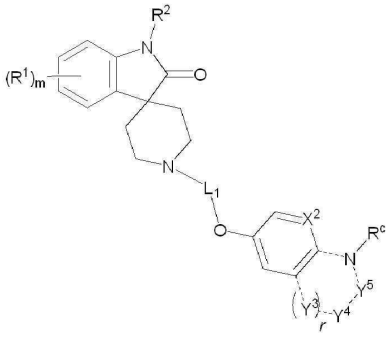


로 나타내는 입체 화학 배위를 갖는다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1006] 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-E3의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서,  로 나타내는 모이어티는  로 나타내는 입체 화학 배위를 갖는다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1007] 일부 구현예에서, 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-E의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-E4의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1008] [화학식 I-E4]

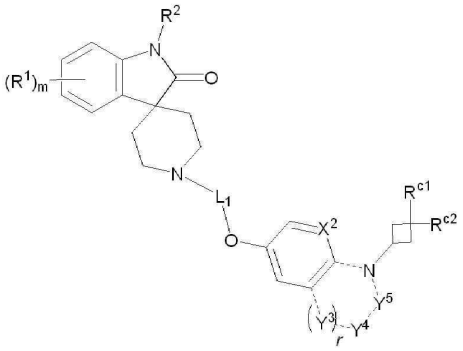


[1009] ,

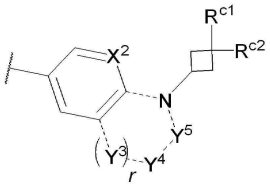
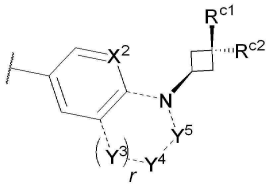
[1010] 화학식 I-E4에서, r은 0 내지 1의 정수이고, Y^2, Y^3 및 Y^4는 각각 독립적으로 하나 이상의 H 또는 R^c로 임의로 치환된 C 또는 N이고, m, R^1, R^2, L^1, X^2, 및 R^c는 화학식 I' 또는 II에 대해 정의된 바와 같고, 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

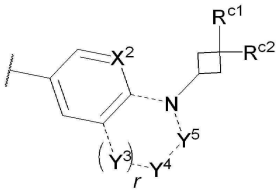
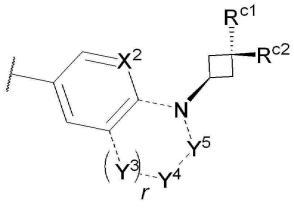
[1011] 일부 구현예에서, 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-E의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-E5의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1012] [화학식 I-E5]

[1013] 
,

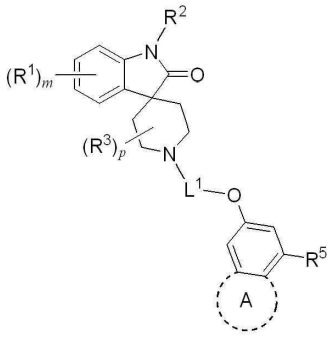
[1014] 화학식 I-E5에서, r은 0 내지 1의 정수이고, Y^3, Y^4 및 Y^5는 각각 독립적으로 하나 이상의 H 또는 R^c로 임의로 치환된 C 또는 N이고, R^{c1}은 OH이고, R^{c2}는 H, C_{1-6}알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^{c2}의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 OH로 임의로 치환되고, m, R^1, R^2, L^1, X^2, 및 R^c는 화학식 I' 또는 II에 대해 정의된 바와 같고, 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[1015] 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-E5의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서,  로 나타내는 모이어티는  로 나타내는 입체 화학 배위를 갖는다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1016] 화학식 I', I-A, I-A2, 또는 I-E의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서,  로 나타내는 모이어티는  로 나타내는 입체 화학 배위를 갖는다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1017] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E 또는 I-E1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-F의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1018] [화학식 I-F]

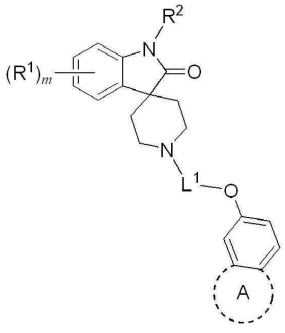


[1019] ,

[1020] 화학식 I-F에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, m, p, R^1, R^2, R^3 L^1, R^5, R^b, 및 R^c는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, 화학식 I-F의 m, p, R^1, R^2, R^3, L^1, R^5, R^b, 및 R^c는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[1021] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-F의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1022] [화학식 I-F1]



[1023] ,

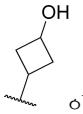
[1024] 화학식 I-F1에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, m, R^1, R^2, L^1, R^b, 및 R^c는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, 화학식 I-F1의 m, R^1, R^2, L^1, R^b, 및 R^c는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[1025] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예

에 적용된다.

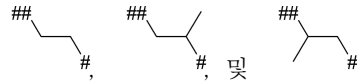
[1026] 화학식 I, I-A, I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-6}알킬이되, R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1027] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-6}알킬이되, R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된 메틸이다. 일부 구현예에서, R^2는  이다.

[1028] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^2의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1029] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, *m*은 0 내지 4의 정수이다. 일부 구현예에서, *m*은 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서, *m*은 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, *m*은 0이다. 일부 구현예에서 *m*은 1이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

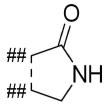
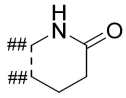
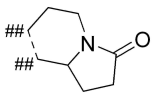
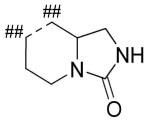
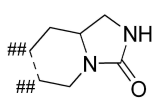
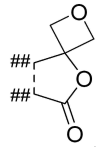
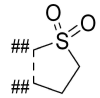
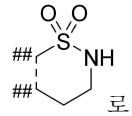
[1030] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1031] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다. 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은 에틸렌이되, L^1의 에틸렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은  , , 및

로 이루어진 군에서 선택되되, 각각의 L^1에 있어서, #은 -O-에 대한 부착점을 나타내고, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

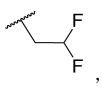
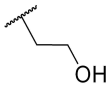
[1032] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 옥소이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 옥소이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

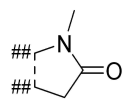
[1033] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는

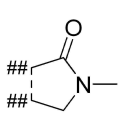
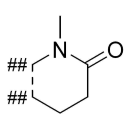
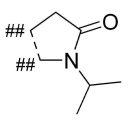
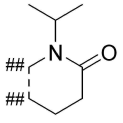
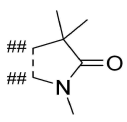
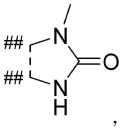
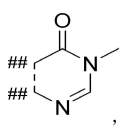
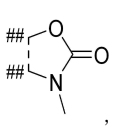

,

,

,

,

,

,

, 및

로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

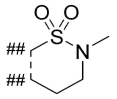
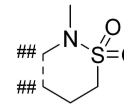
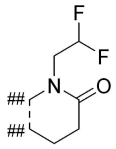
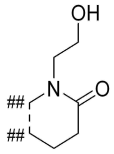
[1034] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-6}알킬이되, R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-3}알킬이되, R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소,

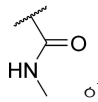
,

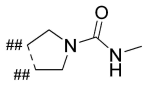
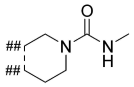
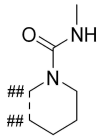

,

, 및

로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1035] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는

,

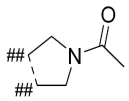

,

,

,

,

,

,

,

,

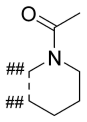
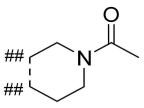
 ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1036] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은 -C(O)-NH(C_{1-6}알킬)이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은 -C(O)-NH(C_{1-3}알킬)이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

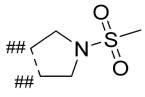
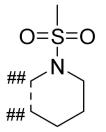
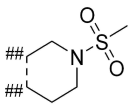
[1037] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

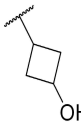
[1038] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은 -C(O)-C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은 -C(O)-C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1039] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  ,

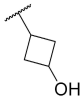
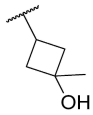

, 및 
로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

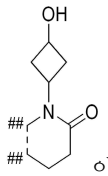
[1040] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은 $-S(O)_2-R^a$이되, R^a는 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

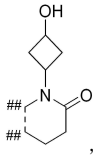
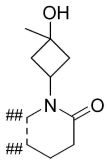
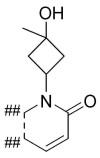
[1041] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 
, 
, 및 
로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1042] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^b의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은 
이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1043] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^b의

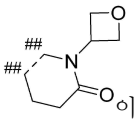
C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^b의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1044] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  이되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1045] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

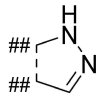
[1046] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1047] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질

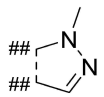
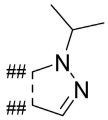


체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 이되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1048] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

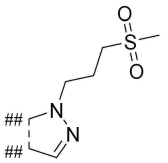
[1049] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  및  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

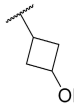
[1050] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-6원 헤테로아릴이되, 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-6원 헤테로아릴이되, 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 메틸이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-6원 헤테로아릴이되, 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 아이소프로필이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

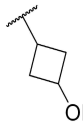
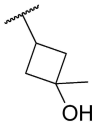
[1051] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  및  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1052] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로

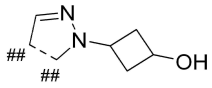
아릴이되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 C_{1-6}알킬이되, R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-6원 헤테로아릴이되, 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 C_{1-3}알킬이되, R^c의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-6원 헤테로아릴이되, 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 C_{1-3}알킬이되, R^c의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 메틸이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

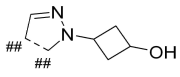
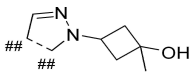
[1053] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  이되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1054] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^c의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

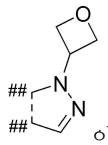
[1055] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^c의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II

의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1056] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  이되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

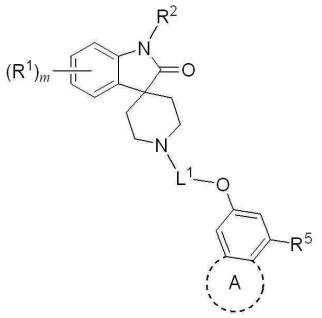
[1057] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  및  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1058] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 3-6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1059] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1, I-E2, I-F, 또는 I-F1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  이되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1060] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-F의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1061] [화학식 I-F2]

[1062] 

,

[1063] 화학식 I-F2에서, R^5는 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, m, R^1, R^2, L^1, R^b, 및 R^c는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, R^5는 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, 화학식 I-F2의 m, R^1, R^2, L^1, R^b, 및 R^c는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[1064] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1065] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-6}알킬이되, R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된 메틸이다. 일부 구현예에서, R^2는 

이다.

[1066] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, m은 0 내지 4의 정수이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서 m은 1이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1067] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

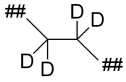
[1068] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의

입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl, Br, 또는 I이다.

[1069] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

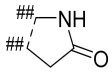
[1070] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-6}알킬이되, R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 메틸이되, R^1의 메틸은 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은  이다.

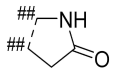
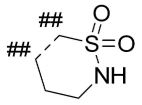
[1071] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 에틸렌이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다. 일부 구현예에서, L^1은  이되, 각각의 L^1에 있어서, #은 L^2에 대한 부착점을 나타내고 ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1072] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된 에틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은  또는  이되, 각각의 L^1에 있어서, #은 L^2에 대한 부착점을 나타내고 ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다.

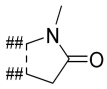
[1073] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^b는 옥소이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^b는 옥소이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1074] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는


이되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

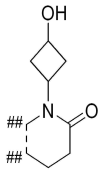
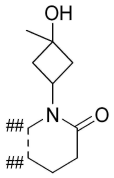
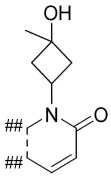
[1075] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  또는  이되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[1076] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-6}알킬이되, R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

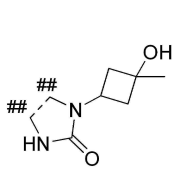
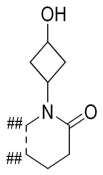
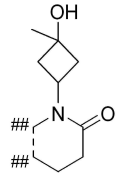
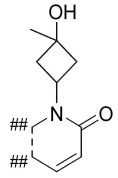
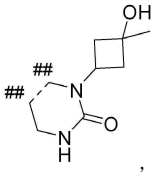
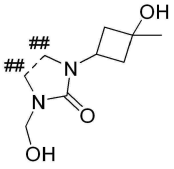
[1077] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  이되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

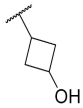
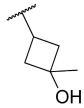
[1078] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^b의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또

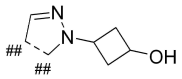
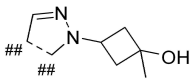
는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

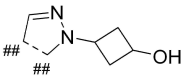
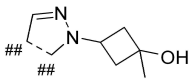
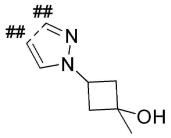
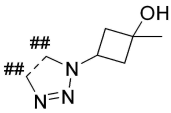
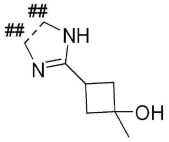
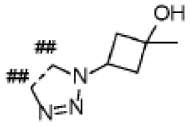
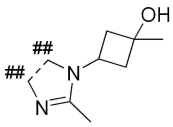
[1079] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  ,  ,  , 및 로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1080] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 C_{1-6}알킬이되, R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-6원 헤테로사이클릴이되, 5-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 C_{1-3}알킬이되, R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은 $-CH_2OH$이다.

[1081] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  ,  ,  ,  ,  ,  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[1082] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^c의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로아릴이되, 5-6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, 하나 이상의 R^c는  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1083] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  및  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1084] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  , 및  ,  ,  ,  ,  , 또는  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[1085] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5은 할로이다. 일부 구현예에서, R^5는 플루오로이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

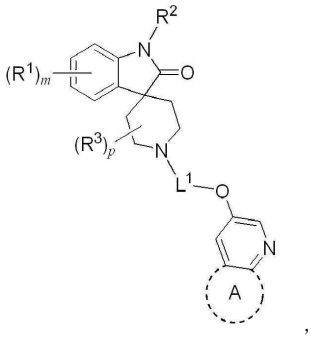
[1086] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-6}알킬이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알킬이되, R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3}알킬이되, R^5의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 플루오로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1087] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, I-F, 또는 I-F2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 할로, -CN, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 F, -CN, 또는 C_{1-3}알콕시이되, R^5의 C_{1-3}알콕시는 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5는 $-OCHF_2$이다.

[1088] 일부 구현예에서, 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E1 또는 I-E2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허

용되는 염이다.

[1089] [화학식 I-G]

[1090] 

,

[1091] 화학식 I-G에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, m, R^1, R^2, L^1, R^b, 및 R^c는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 일부 변형예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, 화학식 I-G의 m, R^1, R^2, L^1, R^b, 및 R^c는 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[1092] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1093] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-6}알킬이되, R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 하나 이상의 중수소로 임의로 치환된 메틸이다. 일부 구현예에서, R^2는 

이다.

[1094] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, m은 0 내지 4의 정수이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서, m은 0 또는 1이다. 일부 구현예에서 m은 1이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1095] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1096] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 -CN이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

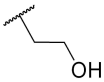
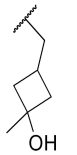
[1097] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또

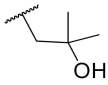
는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-6}알킬이되, R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3}알킬이되, R^1의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 메틸이되, R^1의 메틸은 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 메틸이다. 일부 구현예에서, R^1은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

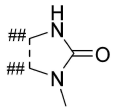
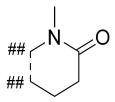
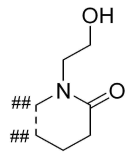
[1098] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 C_{1-3}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 에틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은  이되, 각각의 L^1에 있어서, #은 -O-에 대한 부착점을 나타내고 ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

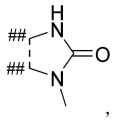
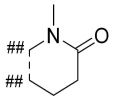
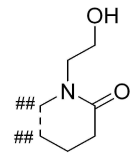
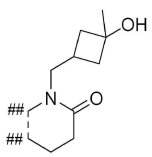
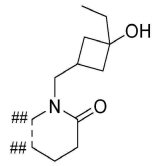
[1099] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-6}알킬이되, R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-3}알킬이되, R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소,  및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1100] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서, R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되되, R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소 또는 C_{1-3}알킬이다. 일부 구현예에서, R^b의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬, 또는 C_{3-6}사이클로알킬로 임의로 치환되되, R^b의 C_{1-3}알킬의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-3}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부

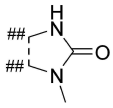
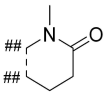
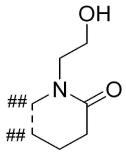
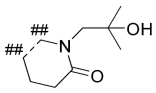
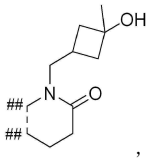
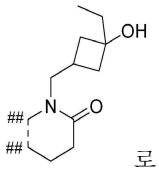
구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1101] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, 각각의 R^b는 독립적으로 옥소,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택된다.

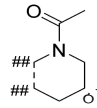
[1102] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  ,  ,  , 및 로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

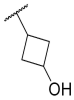
[1103] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

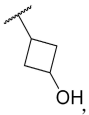
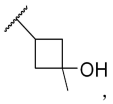
[1104] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고

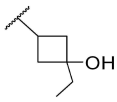
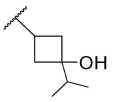
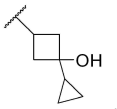
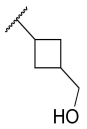
리 A는  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[1105] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은 $-C(O)-C_{1-6}$알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은 $-C(O)-C_{1-3}$알킬이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

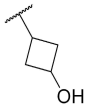
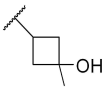
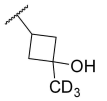
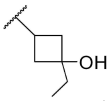
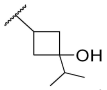
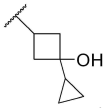
[1106] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  이되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

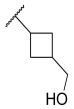
[1107] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 C_{3-10}사이클로알킬이되, R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 C_{3-6}사이클로알킬이되, R^b의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴이되, 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b 중 하나 이상은  이다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1108] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬이되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 -OH, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는  ,  ,

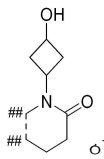




로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1109] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬이되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 중수소로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는 하나 이상의 -OH, C_{3-6}사이클로알킬, 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬이되, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 중수소로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^b는

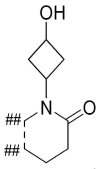






, 및

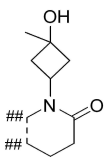
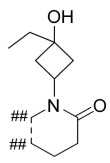
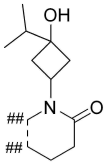
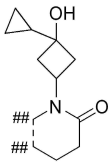
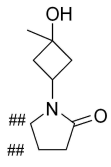
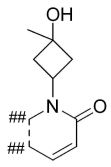
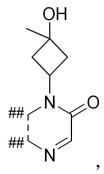
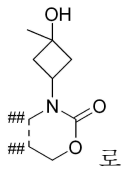

로 이루어진 군에서 선택된다.

[1110] 화학식 I, I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는

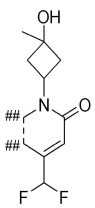
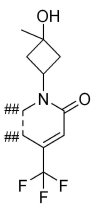

이되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 I' 또는 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1111] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는

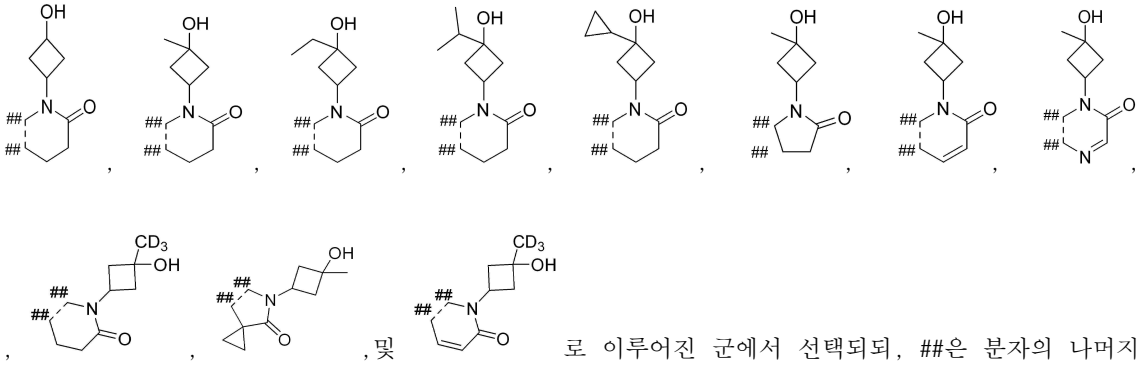

,

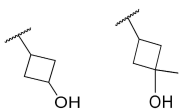
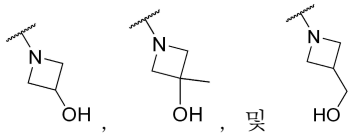








, 및

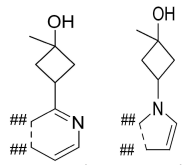
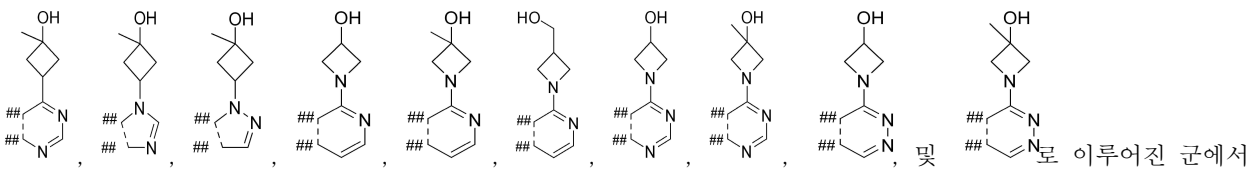
로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, 고리 A는



및

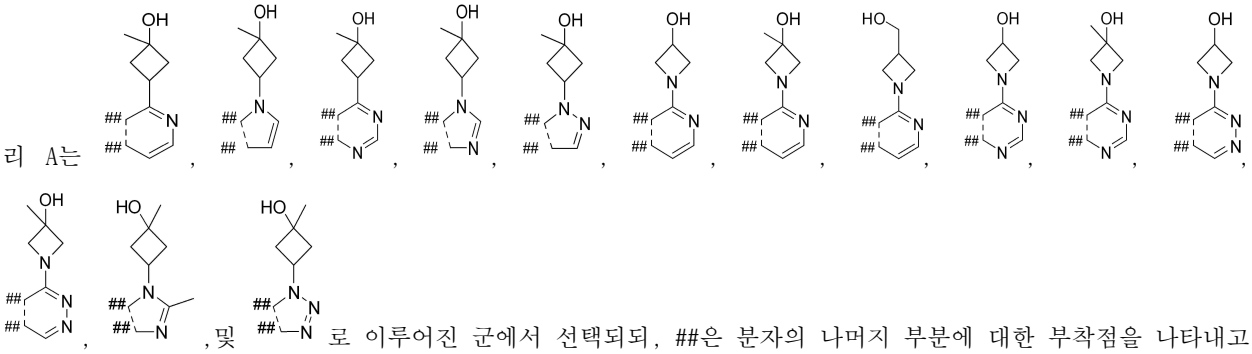
로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1112] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  , , , , , , , , , , , , 및 로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[1113] 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-3}알킬, -C(O)-C_{1-3}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-3}알킬), -C(O)-N(C_{1-3}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-6}사이클로알킬, 및 3-6원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, R^c의 C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, R^c의 C_{3-6}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, R^c의 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-3}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^c는 메틸, 아이소프로필,- S(O)$_2$CH$_3$, 및  ,  , , 및 로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

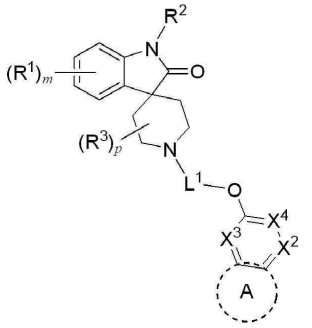
[1114] 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  ,  , , , , , , , , 및 로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

일부 변형예에서, 본원에 제공된 구현예는 또한 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예에 적용된다.

[1115] 화학식 II의 화합물, 예컨대 화학식 I', I-A 또는 I-A2, I-E, I-E1, 또는 I-G의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는  ,및 로 이루어진 군에서 선택되되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[1116] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1117] [화학식 II-A]

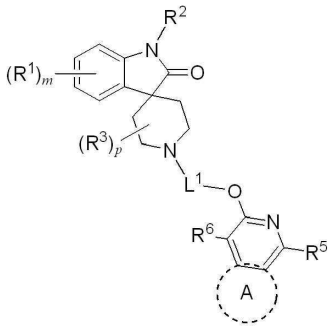


[1118] ,

[1119] 화학식 II-A에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, m, p, R^1, R^2, R^3 L^1, R^b, R^c, X^2, X^3, 및 X^4는 화학식 II에 대해 정의된 바와 같다.

[1120] 일부 구현예에서, 화학식 II 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 II-A1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1121] [화학식 II-A1]



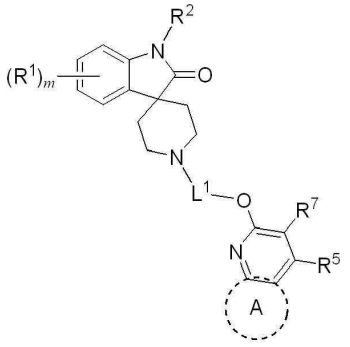
[1122] ,

[1123] 화학식 II-A1에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이

클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, m, R^1, R^2, R^6, L^1, R^b, 및 R^c는 화학식 II에 대해 정의된 바와 같다.

[1124] 일부 구현예에서, 화학식 II 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 화학식 II-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[1125] [화학식 II-A2]

[1126] 

,

[1127] 화학식 II-A2에서, 고리 A는 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴이되, 고리 A의 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 고리 A의 5-10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되고, m, R^1, R^2, R^7, L^1, R^b, 및 R^c는 화학식 II에 대해 정의된 바와 같다.

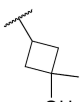
[1128] 화학식 II, II-A, II-A1, 또는 II-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^2는 H이다.

[1129] 화학식 II, II-A, II-A1, 또는 II-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, m은 0 내지 4의 정수이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 2의 정수이다. 일부 구현예에서, m은 0 또는 1이다. 일부 구현예에서 m은 1이다.

[1130] 화학식 II, II-A, II-A1, 또는 II-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서 R^1은 Cl이다.

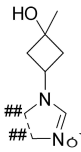
[1131] 화학식 II, II-A, II-A1, 또는 II-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, L^1은 C_{1-6}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 C_{1-3}알킬렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 에틸렌이다. 일부 구현예에서, L^1은 

이되, 각각의 L^1에 있어서, #은 -O-에 대한 부착점을 나타내고 ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다.

[1132] 화학식 II, II-A, II-A1, 또는 II-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-3}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^c는 

이다.

[1133] 화학식 II, II-A, II-A1, 또는 II-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급

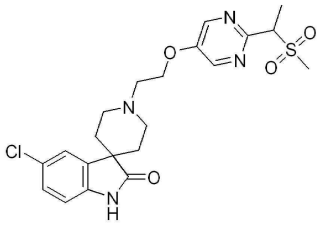


한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, 고리 A는 이되, ##은 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[1134] 화학식 II, II-A, II-A1, 또는 II-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이다. 일부 구현예에서 R^5는 CF_3이다.

[1135] 화학식 II, II-A, 또는 II-A1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^6은 H이다.

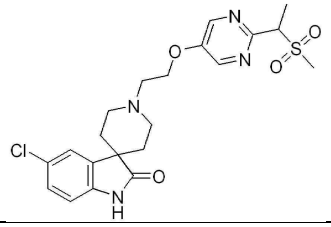
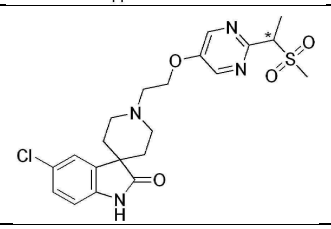
[1136] 화학식 II, II-A, 또는 II-A2의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, R^7은 H이다.

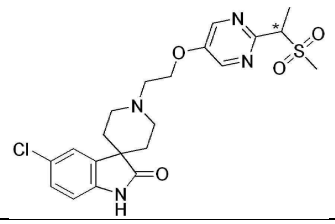
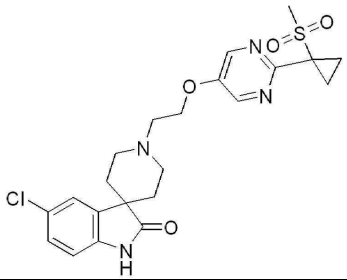
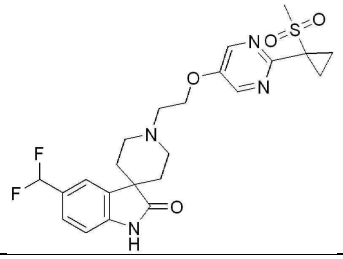
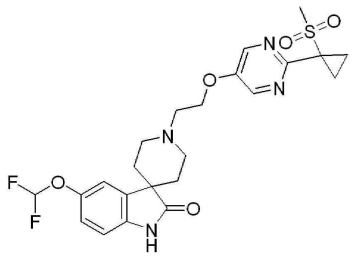
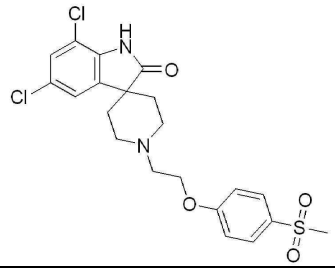
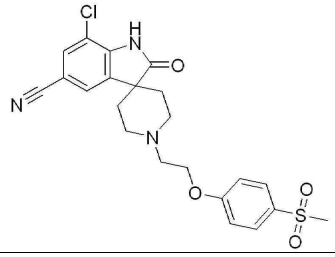
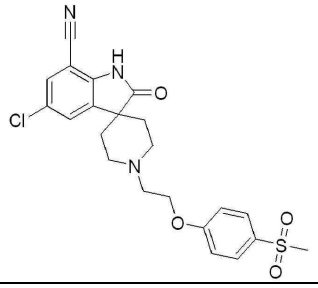
[1137] 본원에 제공된 *m*, *n*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^2 L^3, X^1, X^2, X^3, X^4, R^4, R^5, R^6, R^7, R^a, R^b, R^c, Y^1, Y^2, 및 Y^3의 임의의 변형예 또는 구현예는 *m*, *n*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^2 L^3, X^1, X^2, X^3, X^4, R^4, R^5, R^6, R^7, R^a, R^b, R^c, Y^1, Y^2, 및 Y^3의 모든 다른 변형예 또는 구현예와 조합될 수 있고, 이는 각각의 및 모든 조합이 개별적이고 구체적으로 설명된 것과 동일함을 이해할 수 있다. 예를 들어, m이 1이고, n이 1이고, p가 0이고, R^1이 Cl이고, R^2가 H이고, L^1이 에틸렌이고, L^2가 O이고, L^3이 C_{1-6}알킬이고, R^4가 SO_2R^a이되, R^a는 C_{1-6}알킬이고, X^1이 N이고, X^2가 N이고, R^6이 H이고, R^7이 H인 구현예는 조합되어  를 제공할 수 있다.

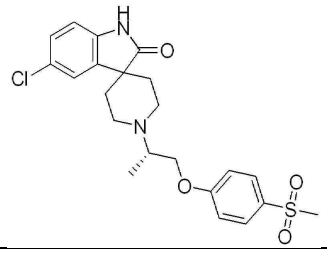
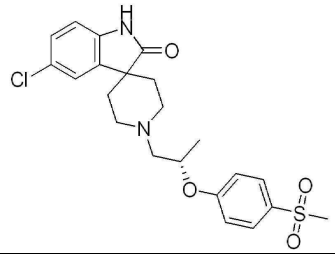
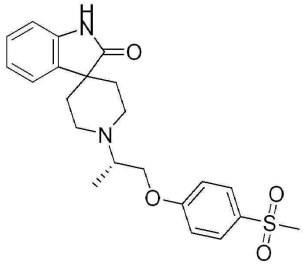
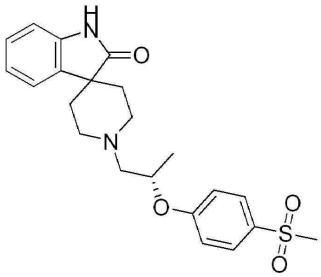
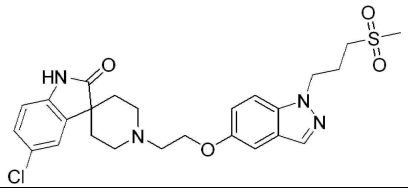
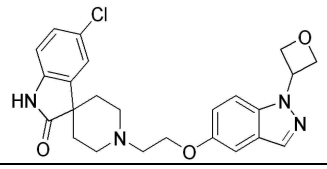
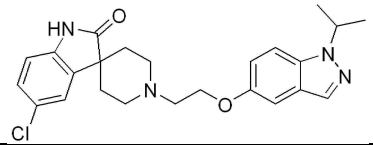
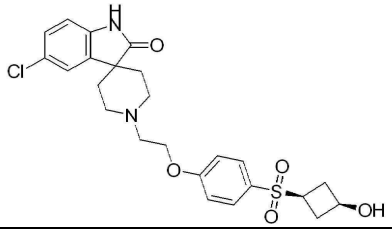
[1138] 일부 구현예에서, 화학식 I, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되되, 화합물은 표 1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이다.

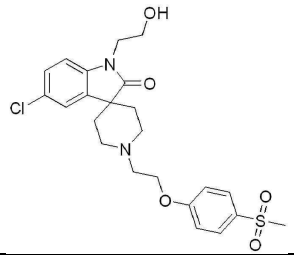
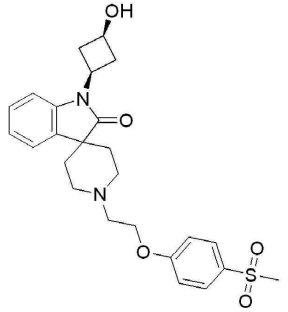
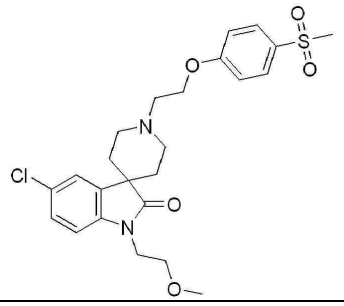
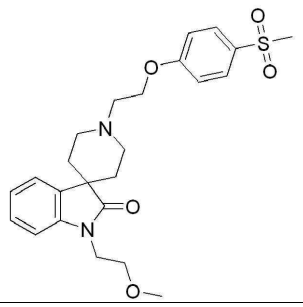
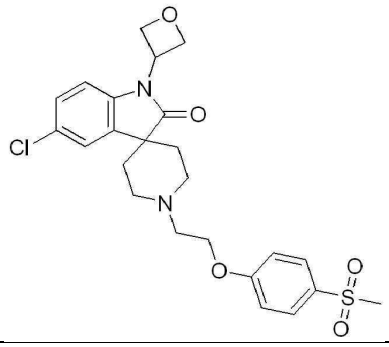
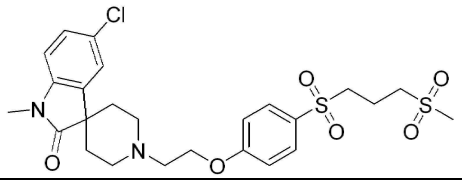
표 1

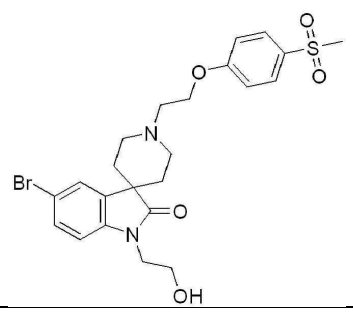
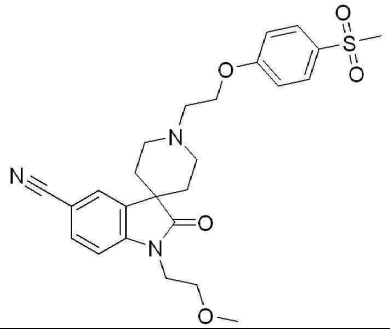
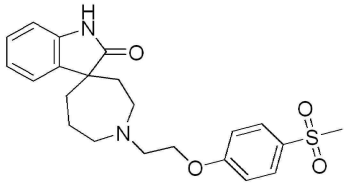
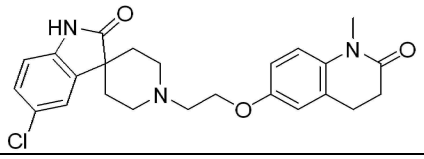
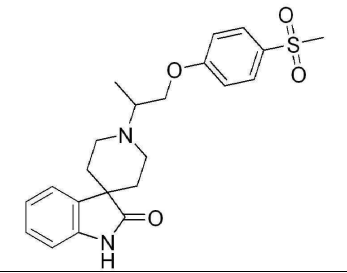
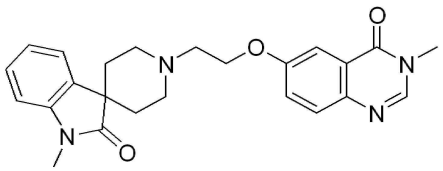
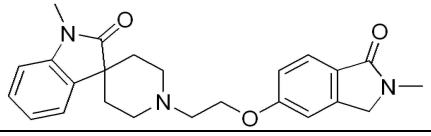
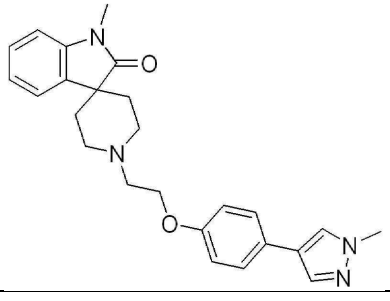
[1139]

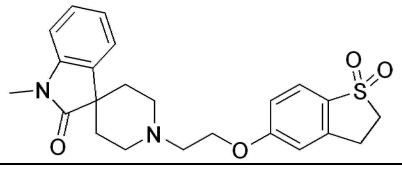
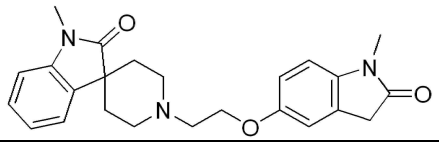
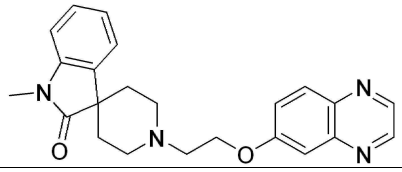
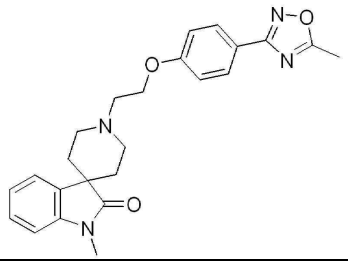
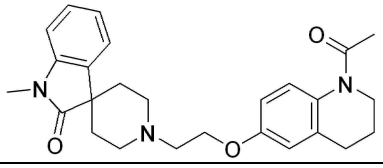
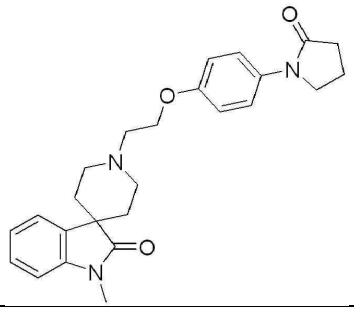
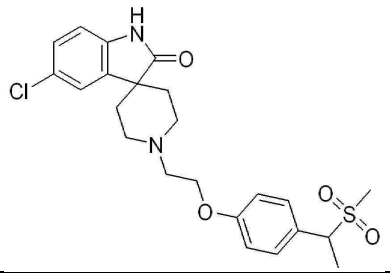
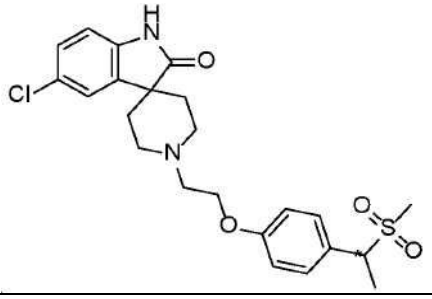
화합물 번호	구조	명칭
1		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
2		5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-메테인설폰일에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

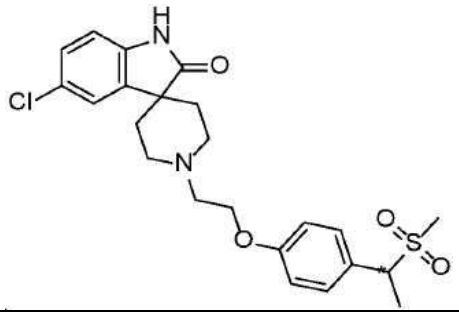
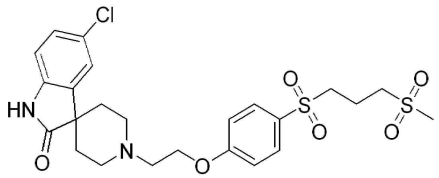
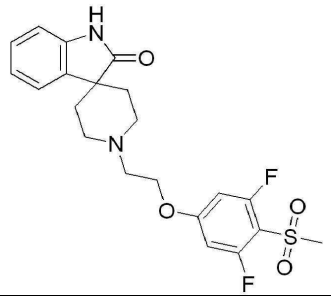
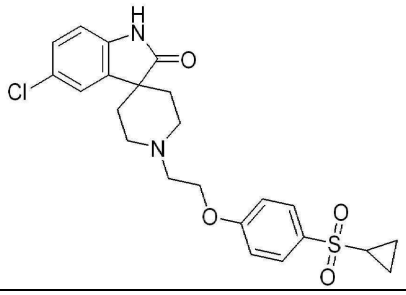
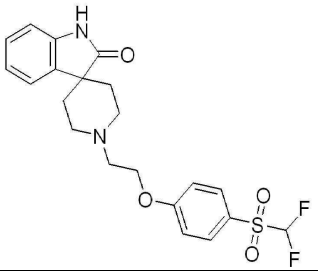
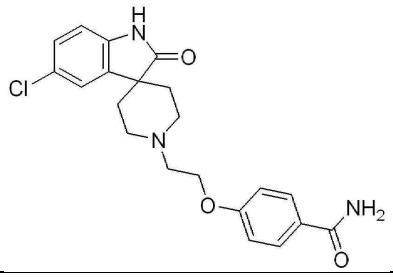
3		5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-메테인설폰일에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
4		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
5		5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
6		5-(다이플루오로메톡시)-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
7		5,7-다이클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
8		7-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
9		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-7-카보나이트릴

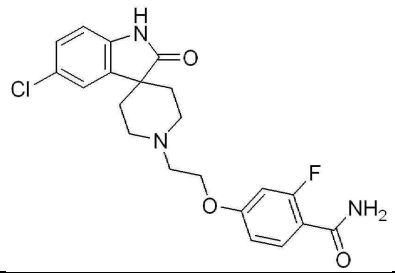
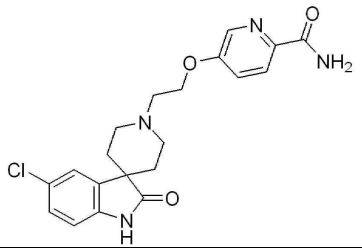
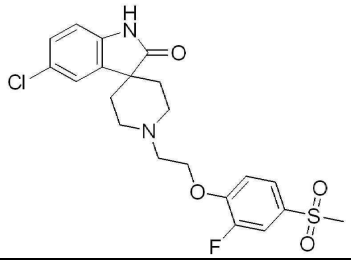
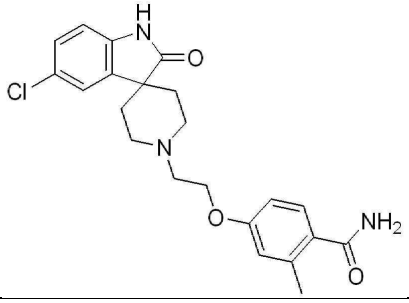
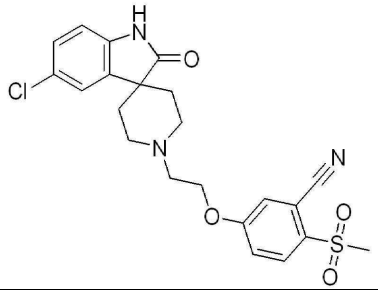
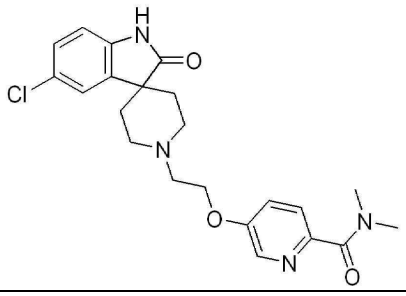
10		5-클로로-1'-[(2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
11		5-클로로-1'-[(2*S*)-2-(4-메테인설폰일페녹시)프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
12		1'-[(2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
13		1'-[(2*S*)-2-(4-메테인설폰일페녹시)프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
14		5-클로로-1'-(2-{[1-(3-메테인설폰일프로필)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
15		5-클로로-1'-(2-{[1-(옥세탄-3-일)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
16		5-클로로-1'-(2-{[1-(프로판-2-일)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
17		5-클로로-1'-[2-(4-{[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

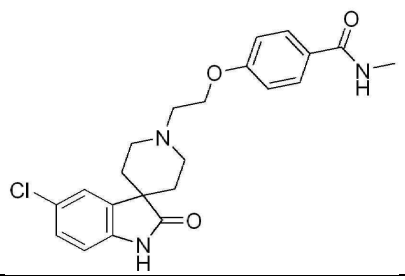
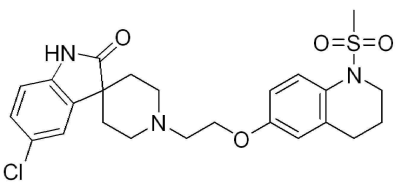
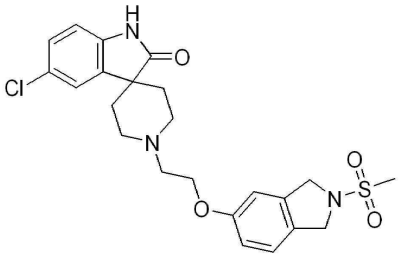
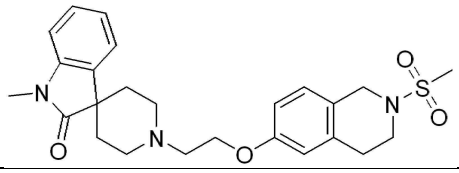
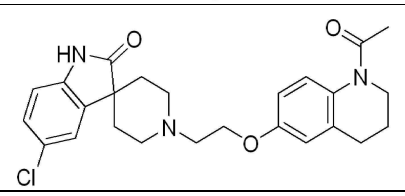
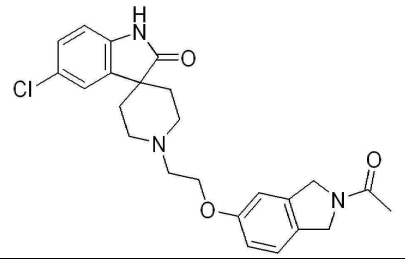
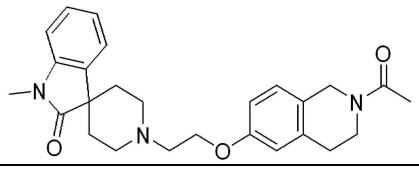
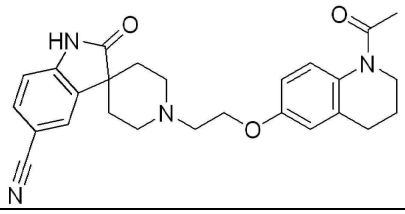
18		5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
19		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
20		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
21		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
22		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(옥세탄-3-일)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
23		5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

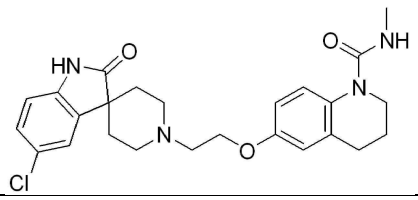
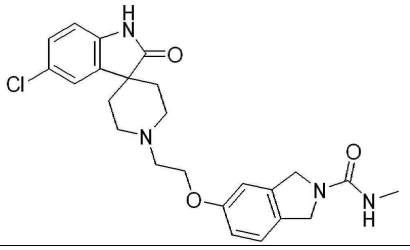
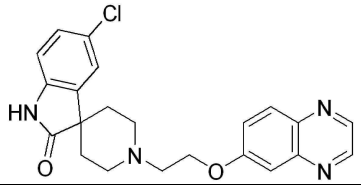
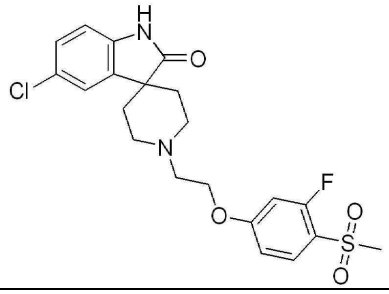
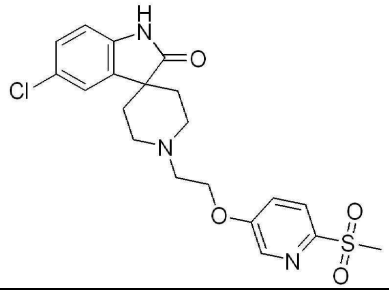
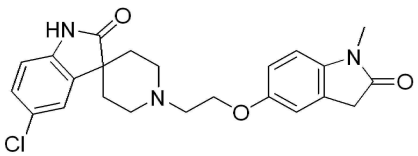
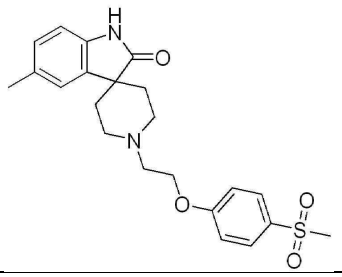
24		5-브로모-1-(2-하이드록시에틸)-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
25		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
26		1-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[아제페인-4,3'-인돌]-2'-온
27		5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
28		1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
29		1-메틸-1'-{2-[(3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
30		1-메틸-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
31		1-메틸-1'-{2-[4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

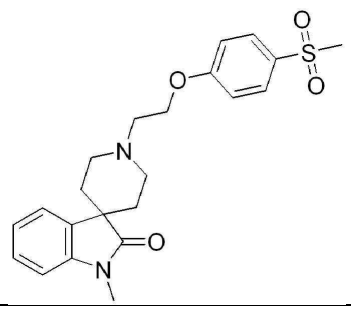
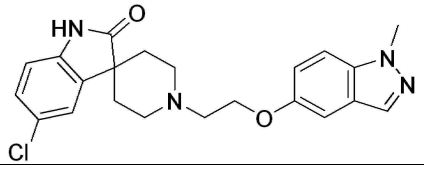
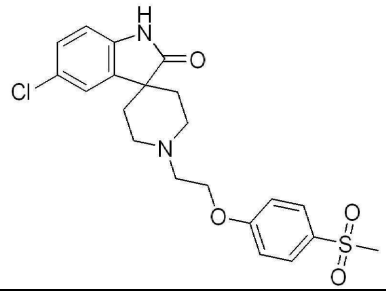
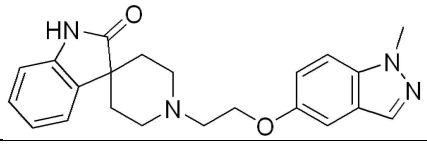
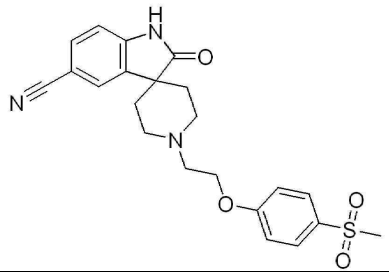
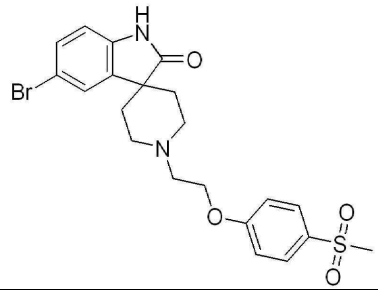
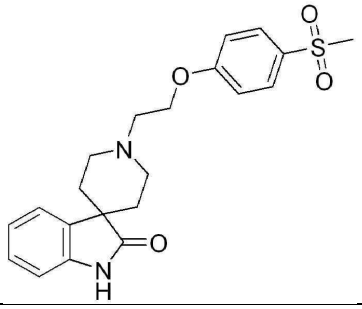
32		5-(2-{1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,3-다이하이드로-1λ^{6}-벤조싸이오펜-1,1-다이온
33		1-메틸-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
34		1-메틸-1'-[2-(퀴녹살린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
35		1-메틸-1'-{2-[4-(5-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
36		1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
37		1-메틸-1'-{2-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
38		5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
39		5-클로로-1'-(2-{4-[(1*S* 또는 1*R*)-1-메테인설폰일에틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

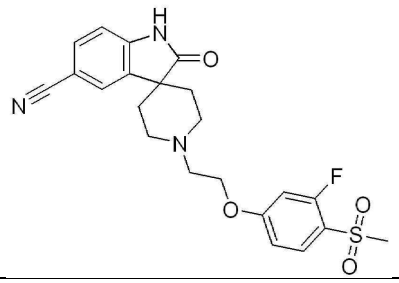
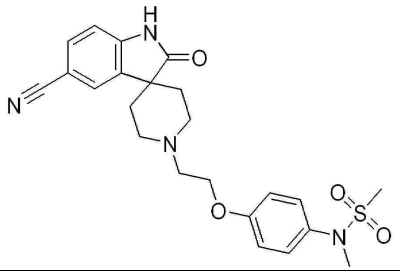
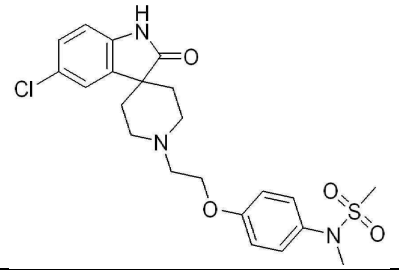
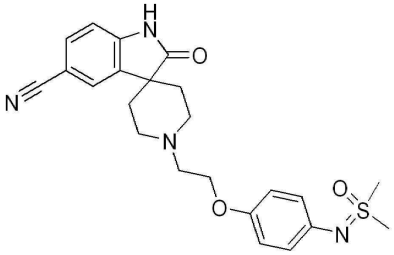
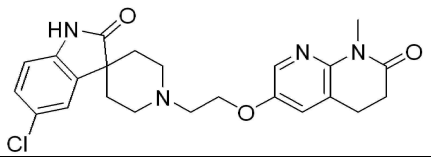
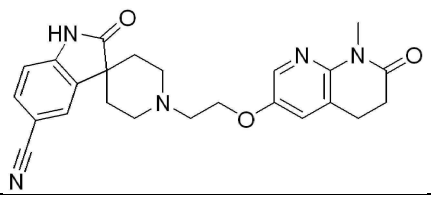
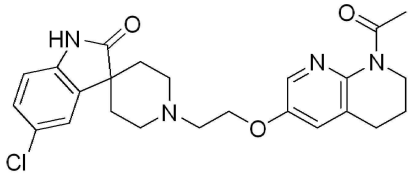
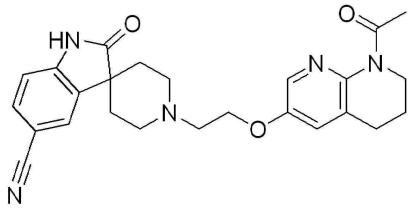
40		5-클로로-1'-(2-{4-[(1*R* 또는 1*S*)-1-메테인설폰일에틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
41		5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
42		1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
43		5-클로로-1'-{2-[4-(사이클로프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
44		1'-[2-(4-다이플루오로메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
45		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤즈아마이드

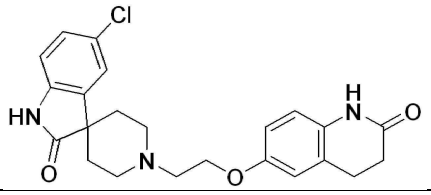
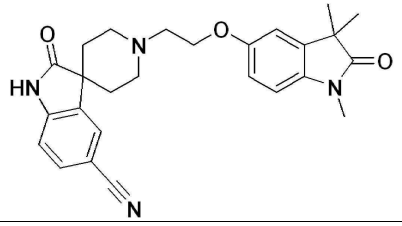
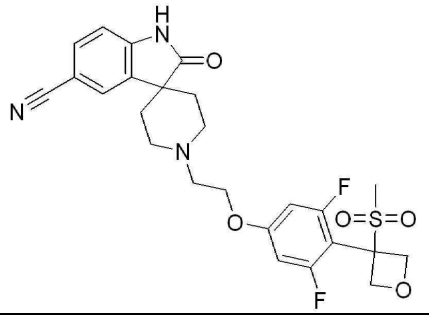
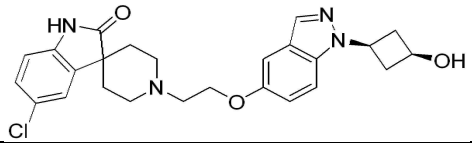
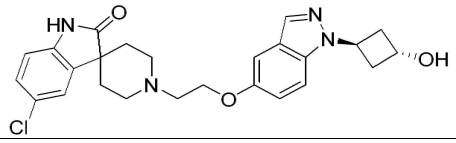
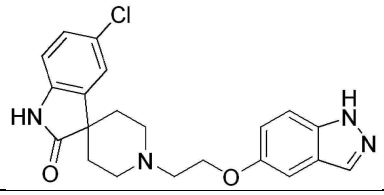
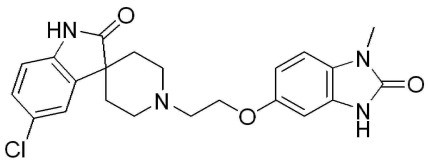
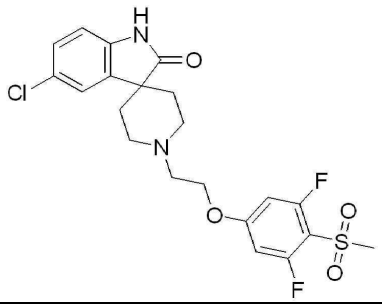
46		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤즈아마이드
47		5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리딘-2-카복스아마이드
48		5-클로로-1'-[2-(2-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
49		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메틸벤즈아마이드
50		5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메테인설폰일벤조나이트릴
51		5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*,*N*-다이메틸피리딘-2-카복스아마이드

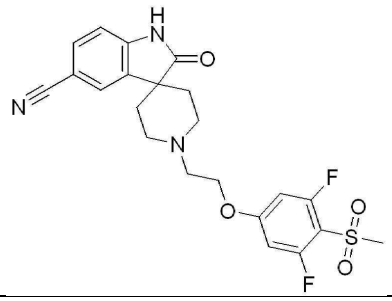
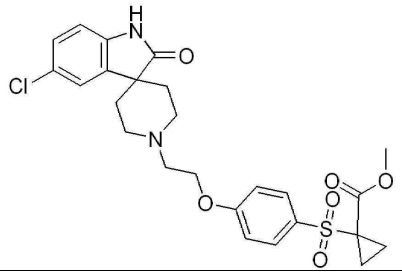
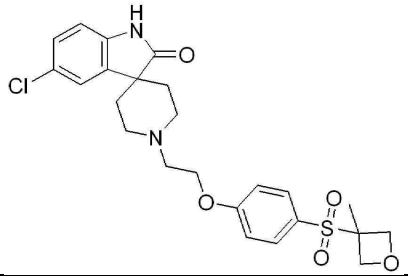
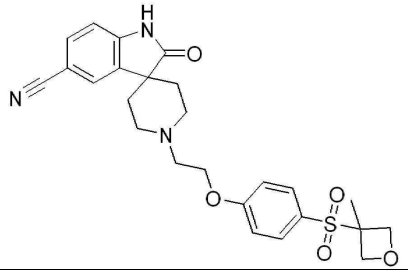
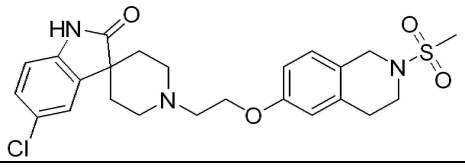
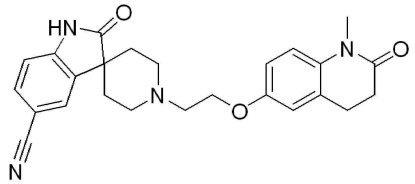
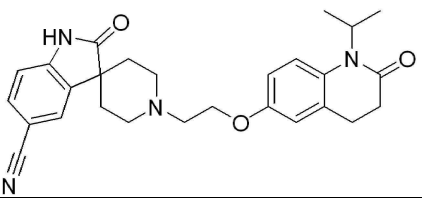
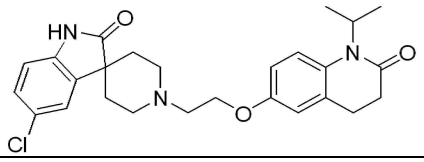
52		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸벤즈아마이드
53		5-클로로-1'-{2-[(1-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
54		5-클로로-1'-{2-[(2-메테인설폰일-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
55		1'-{2-[(2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
56		1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
57		1'-{2-[(2-아세틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
58		1'-{2-[(2-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
59		1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

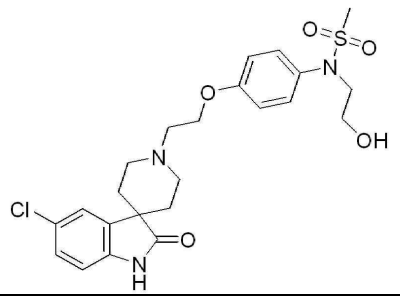
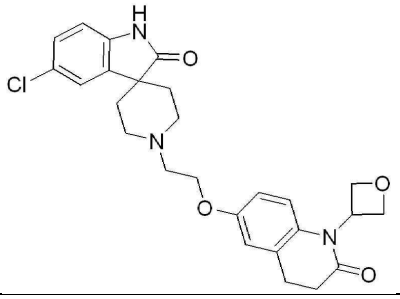
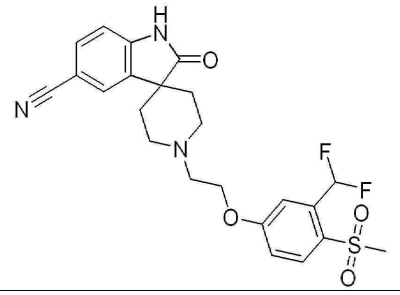
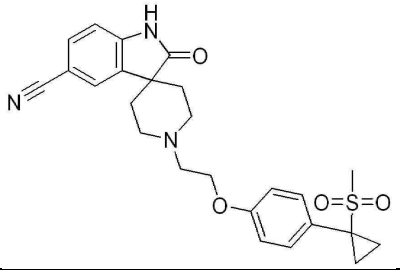
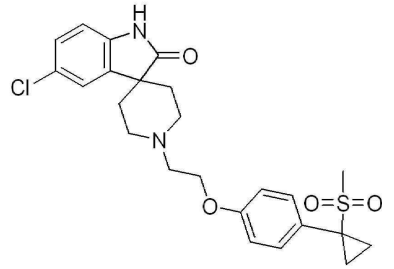
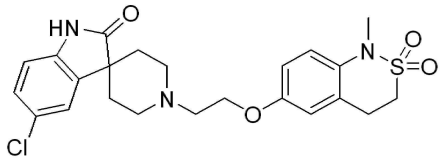
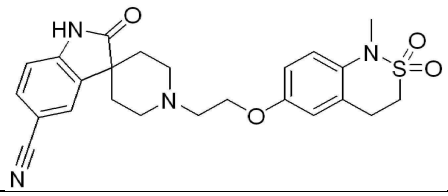
60		6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복스아마이드
61		5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-2-카복스아마이드
62		5-클로로-1'-[2-(퀴녹살린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
63		5-클로로-1'-[2-(3-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
64		5-클로로-1'-{2-[(6-메테인설폰일피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
65		5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
66		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-5-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

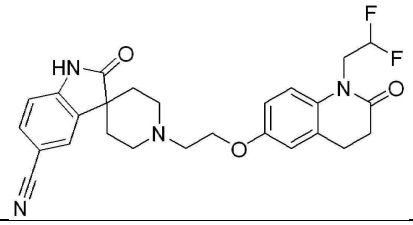
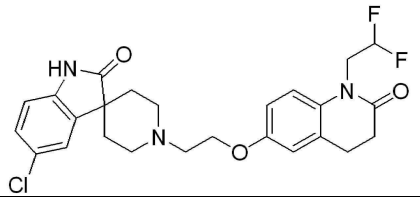
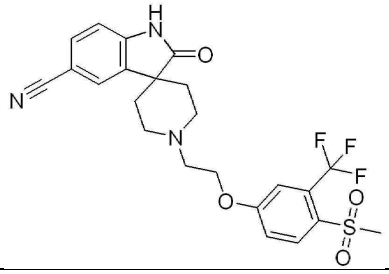
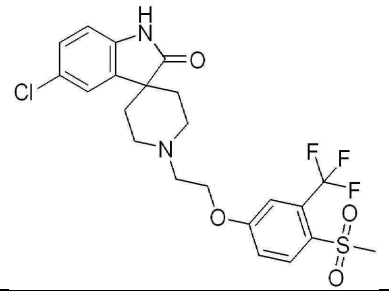
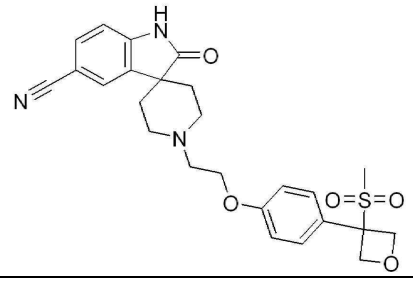
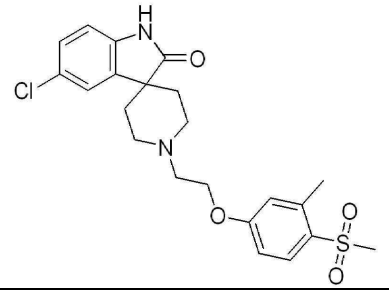
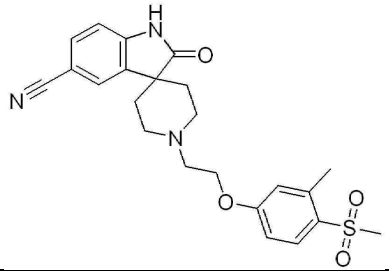
67		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
68		5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
69		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
70		1'-{2-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
71		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
72		5-브로모-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-``온
73		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

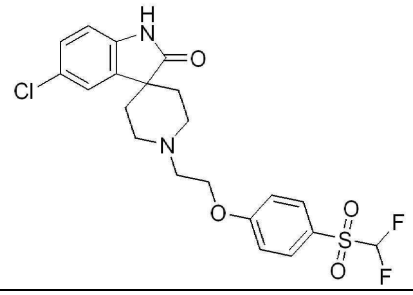
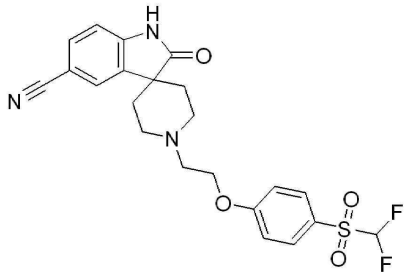
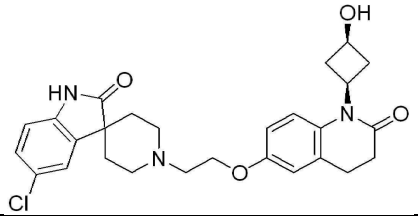
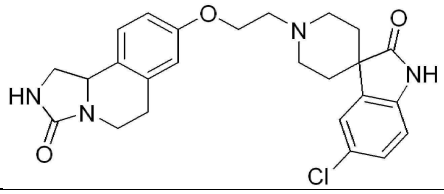
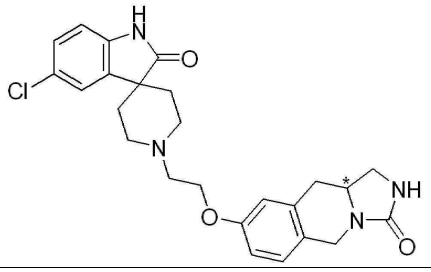
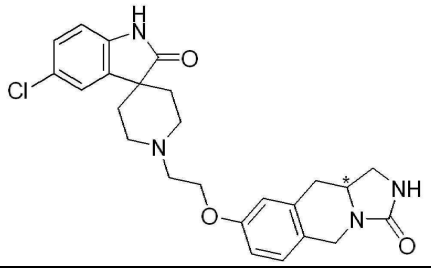
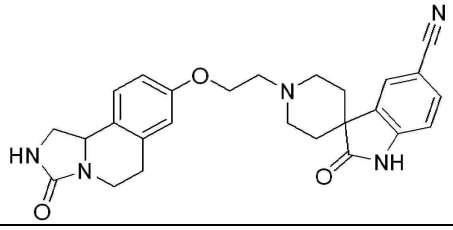
74		1'-[2-(3-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
75		*N*-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드
76		*N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드
77		1'-[2-(4-{[다이메틸(옥소)-λ^{6}-설판일리덴]아미노}페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
78		5-클로로-1'-{2-[(8-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
79		1'-{2-[(8-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
80		1'-{2-[(8-아세틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
81		1'-{2-[(8-아세틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

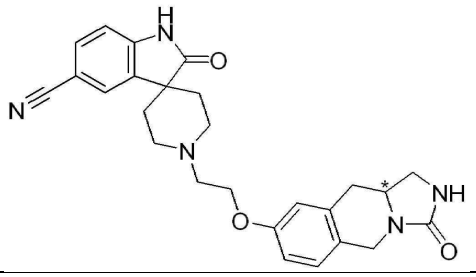
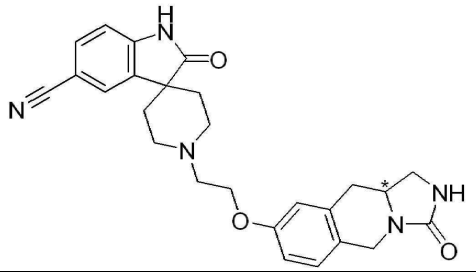
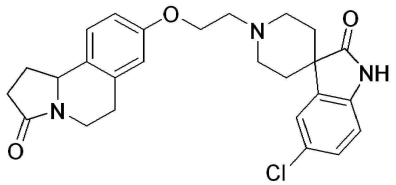
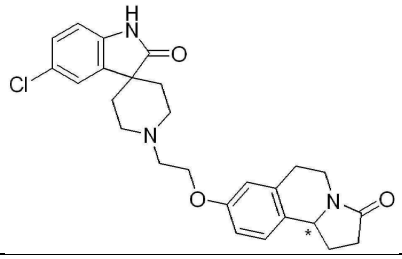
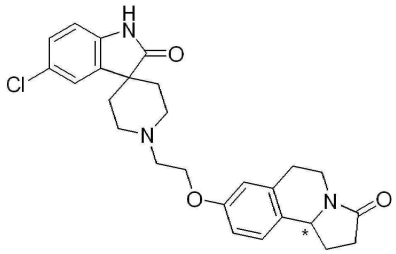
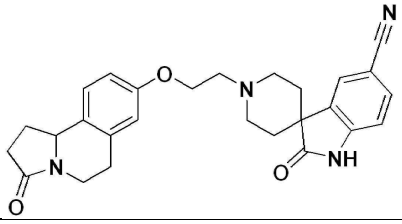
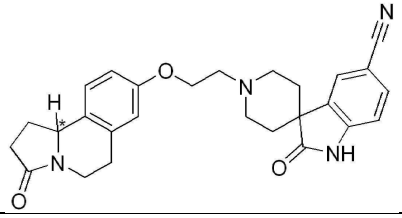
82		5-클로로-1'-{2-[(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
83		2-옥소-1'-{2-[(1,3,3-트라이메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
84		1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
85		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
86		5-클로로-1'-[2-({1-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
87		5-클로로-1'-[2-(1*H*-인다졸-5-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
88		5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
89		5-클로로-1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

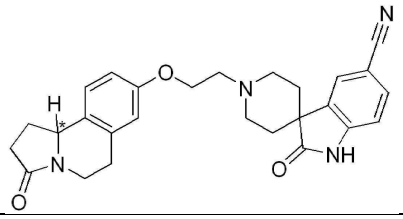
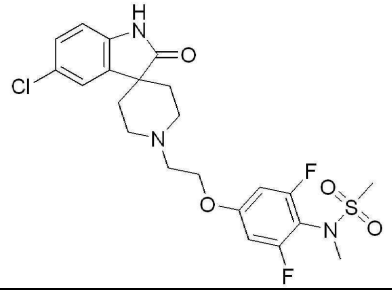
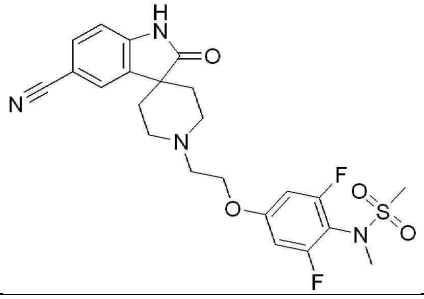
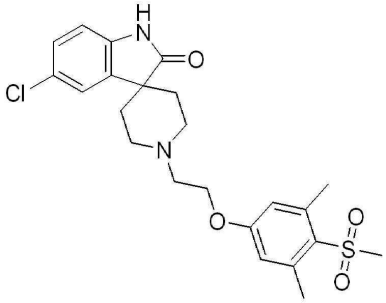
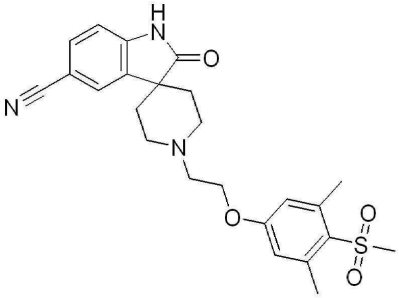
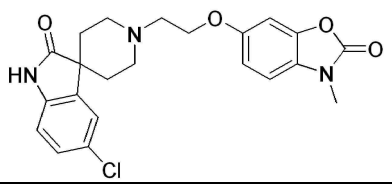
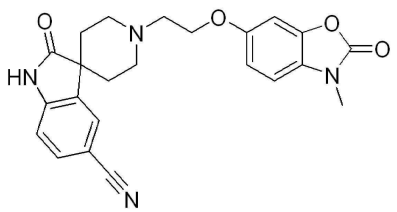
90		1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
91		메틸 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트
92		5-클로로-1'-(2-{4-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
93		1'-(2-{4-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
94		5-클로로-1'-{2-[(2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
95		1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
96		2-옥소-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
97		5-클로로-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

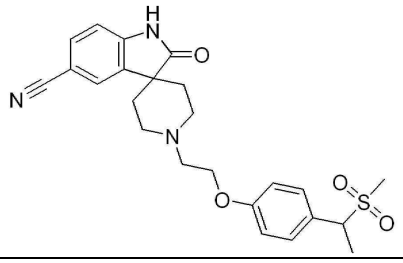
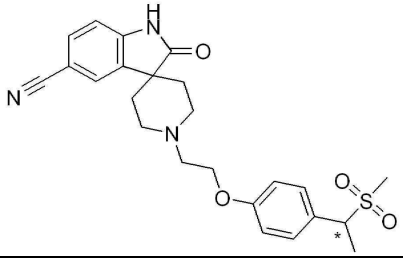
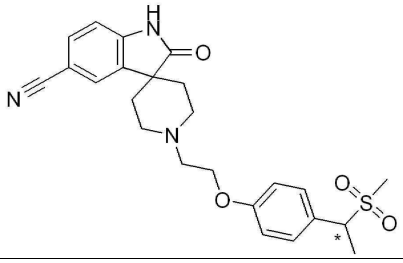
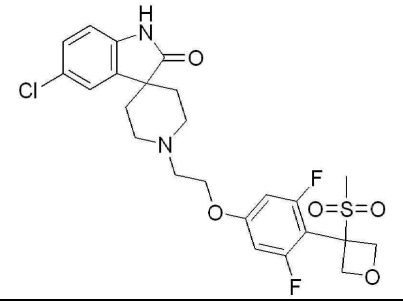
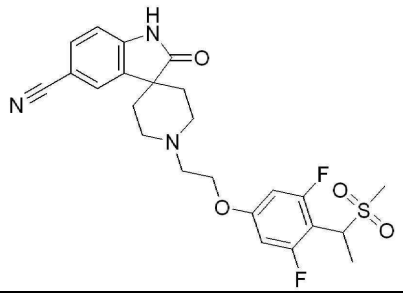
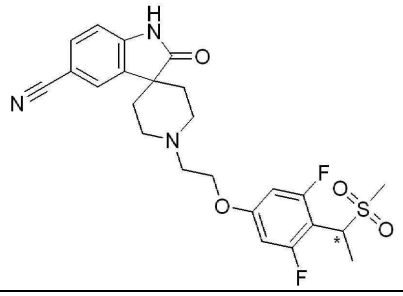
98		*N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-(2-하이드록시에틸)메테인설폰아마이드
99		5-클로로-1'-(2-{[1-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
100		1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
101		1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
102		5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
103		6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^{6},1-벤조싸이아진-2,2-다이온
104		1'-{2-[(1-메틸-2,2-다이옥소-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^{6},1-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

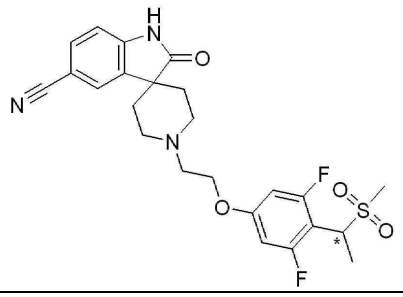
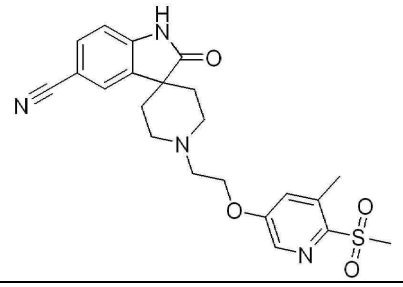
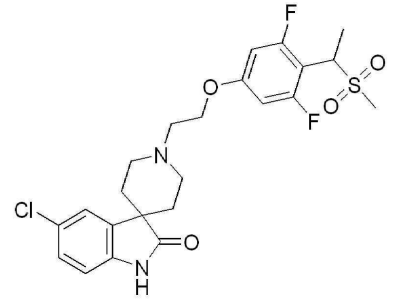
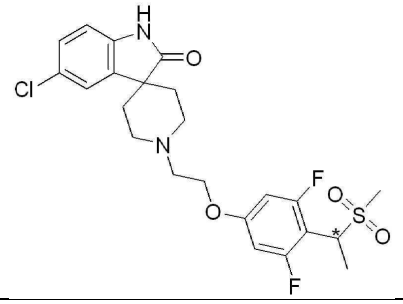
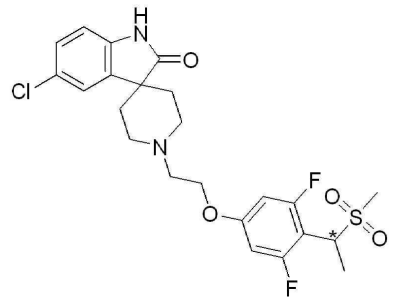
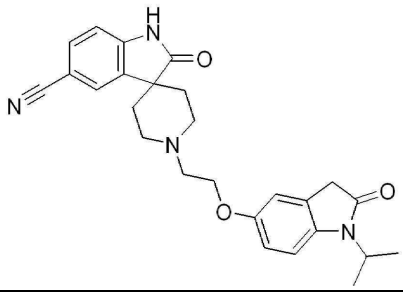
105		1'-(2-{[1-(2,2-다이플루오로에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
106		5-클로로-1'-(2-{[1-(2,2-다이플루오로에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
107		1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
108		5-클로로-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
109		1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
110		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일-3-메틸페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
111		1'-[2-(4-메테인설폰일-3-메틸페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

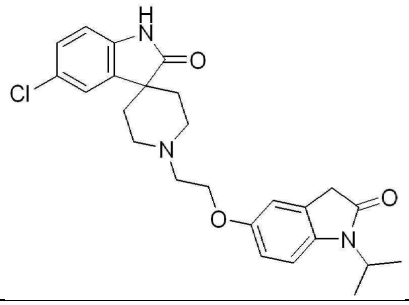
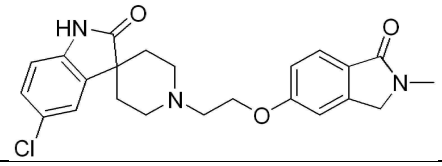
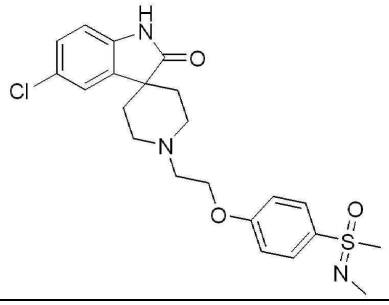
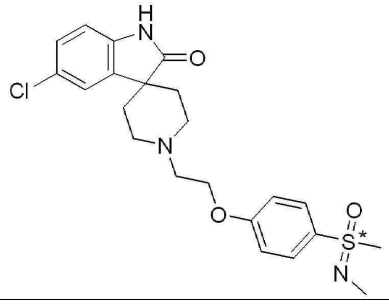
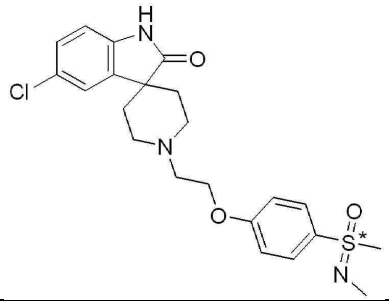
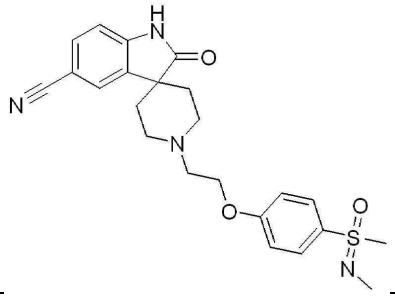
112		5-클로로-1'-[2-(4-다이플루오로메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
113		1'-[2-(4-다이플루오로메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
114		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
115		5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
116		(*S*) 또는 (*R*)-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
117		(*R*) 또는 (*S*)-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
118		2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

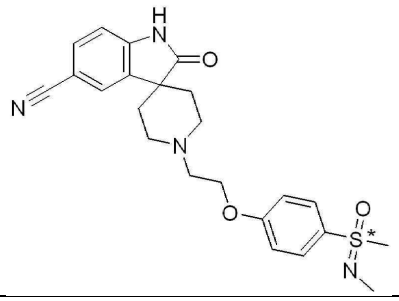
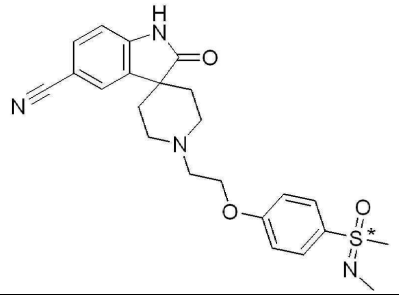
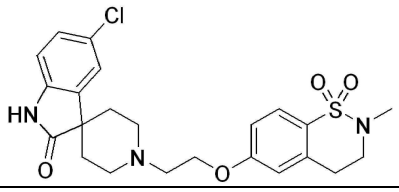
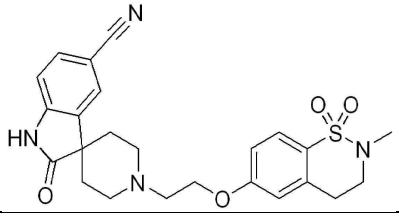
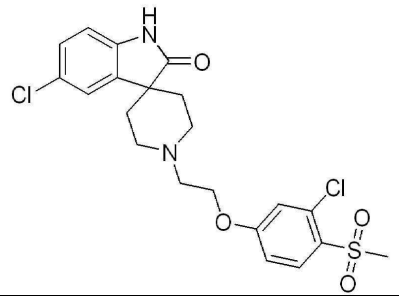
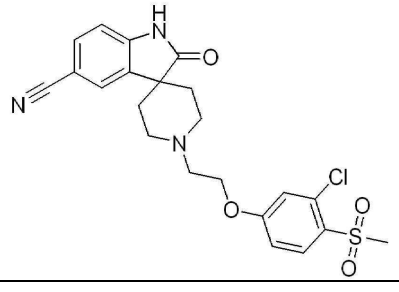
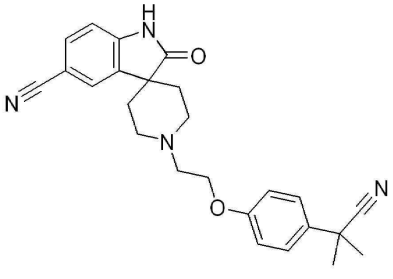
119		(*S*) 또는 (*R*)-2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
120		(*R*) 또는 (*S*)-2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
121		5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
122		(*S*) 또는 (*R*)-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
123		(*R*) 또는 (*S*)-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
124		2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
125		(*S*) 또는 (*R*)-2-옥소-1'-(2-((3-옥소-1,2,3,5,6,10b-헥사하이드로피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일)옥시)에틸)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

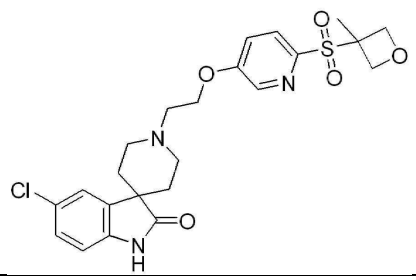
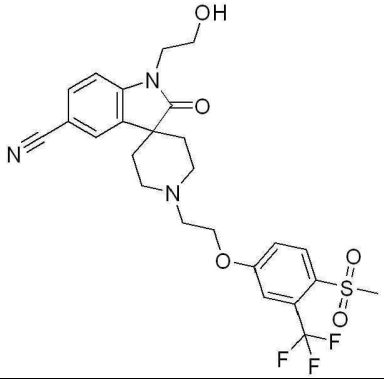
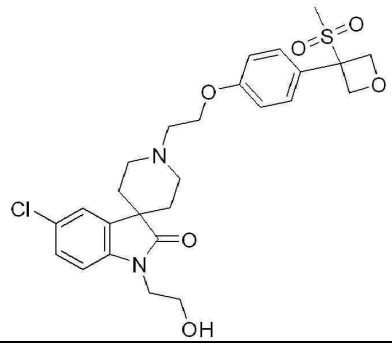
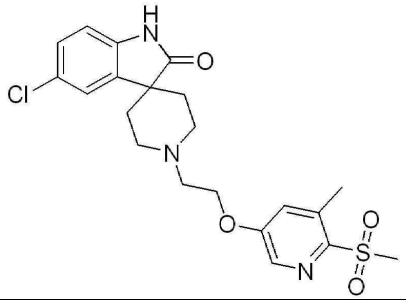
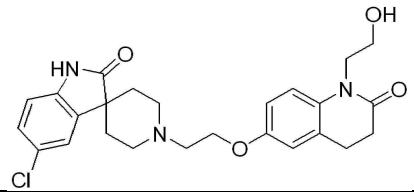
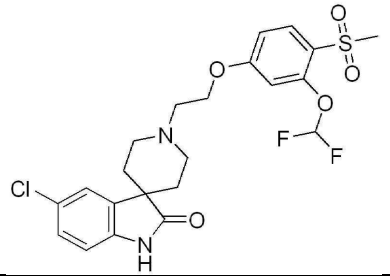
126		(*R*) 또는 (*S*)-2-옥소-1'-(2-((3-옥소-1,2,3,5,6,10b-헥사하이드로피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일)옥시)에틸)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
127		*N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드
128		*N*-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드
129		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일-3,5-다이메틸페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
130		1'-[2-(4-메테인설폰일-3,5-다이메틸페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
131		5-클로로-1'-{2-[(3-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
132		1'-{2-[(3-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

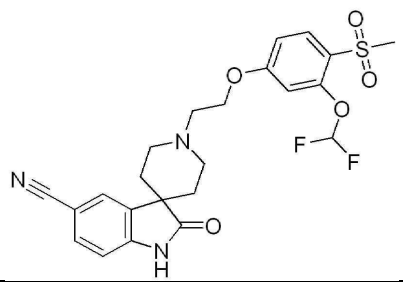
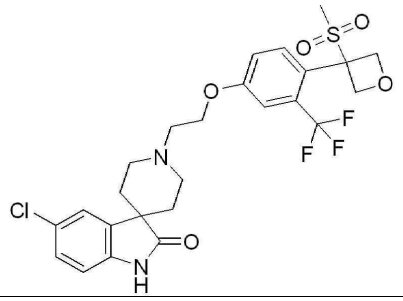
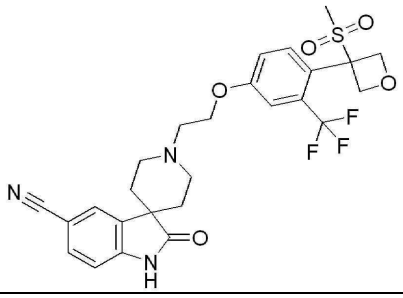
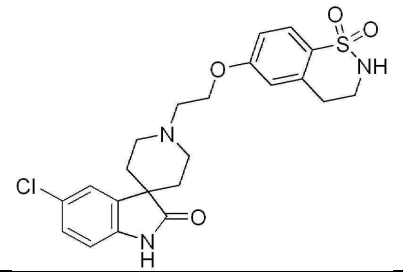
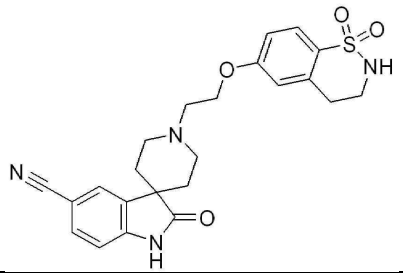
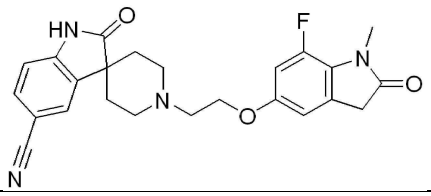
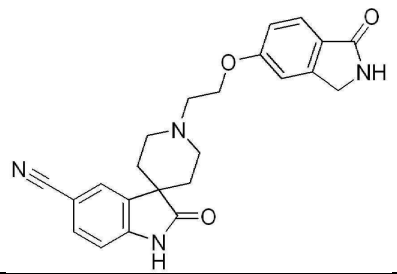
133		1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
134		(*S*) 또는 (*R*)-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
135		(*R*) 또는 (*S*)-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
136		5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
137		1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
138		(*S*) 또는 (*R*)-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

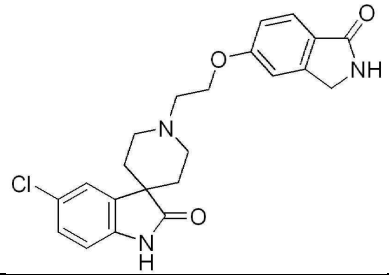
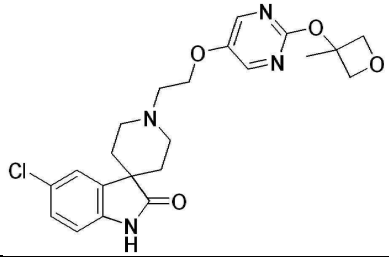
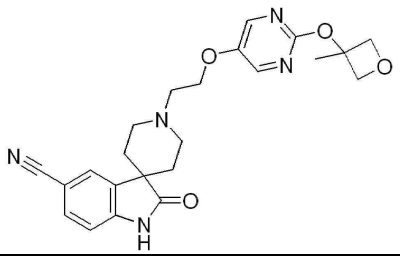
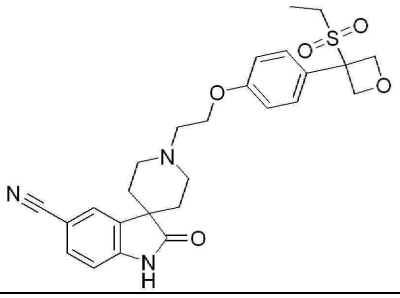
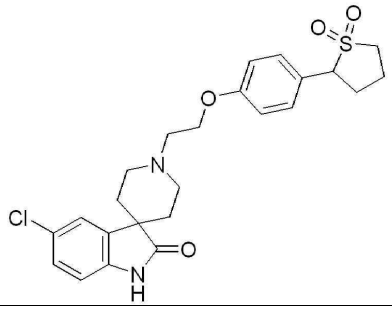
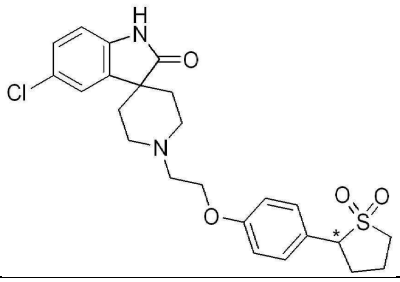
139		(*R*) 또는 (*S*)-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
140		1'-{2-[(6-메테인설폰일-5-메틸피리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
141		5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
142		(*S*) 또는 (*R*)-5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
143		(*R*) 또는 (*S*)-5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
144		2-옥소-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

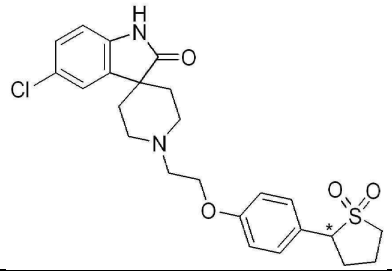
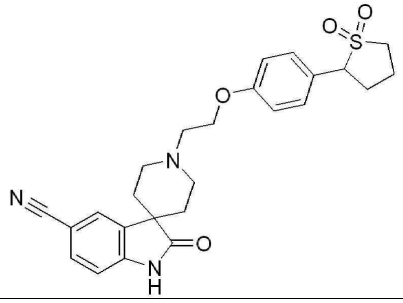
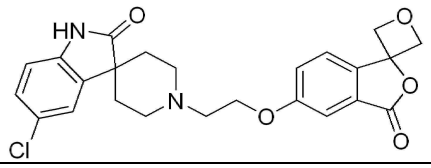
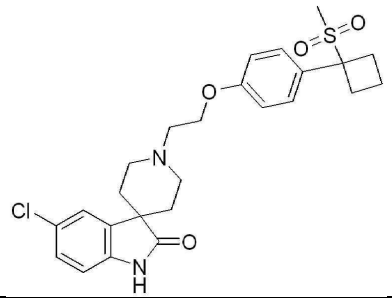
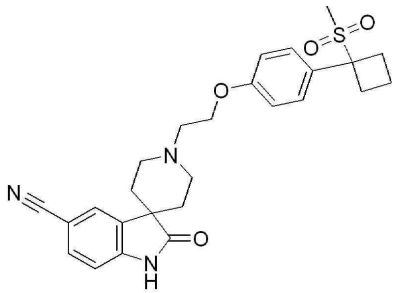
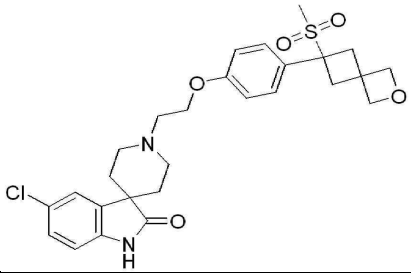
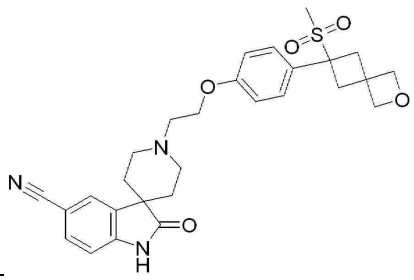
145		5-클로로-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
146		5-클로로-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
147		5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
148		(*S*) 또는 (*R*)-5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
149		(*R*) 또는 (*S*)-5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
150		1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

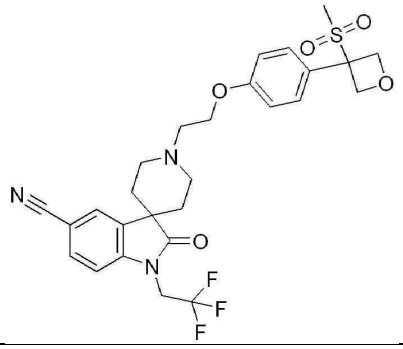
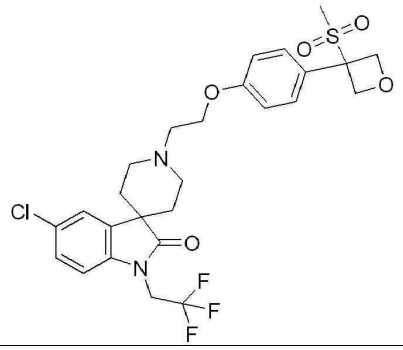
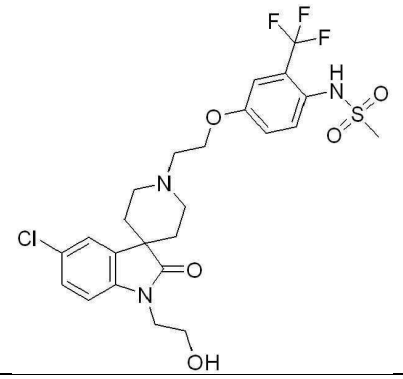
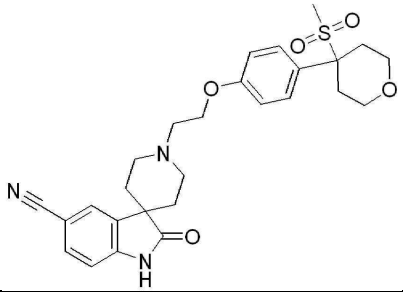
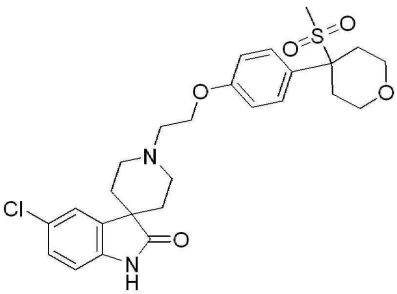
151		(*S*) 또는 (*R*)-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
152		(*R*) 또는 (*S*)-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
153		6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온
154		1'-{2-[(2-메틸-1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
155		5-클로로-1'-[2-(3-클로로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
156		1'-[2-(3-클로로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
157		1'-{2-[4-(1-사이아노-1-메틸에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

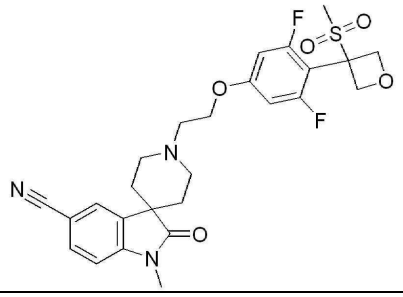
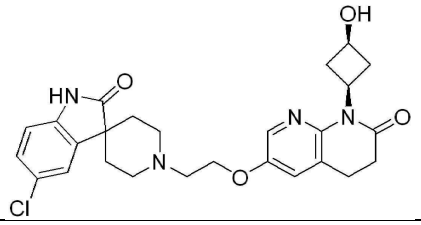
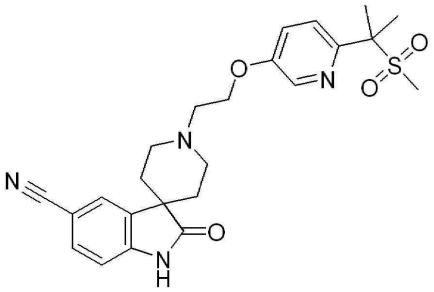
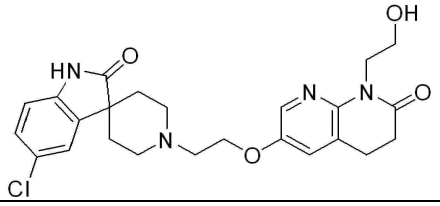
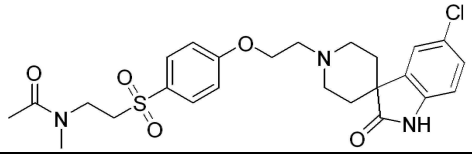
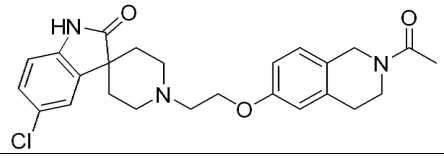
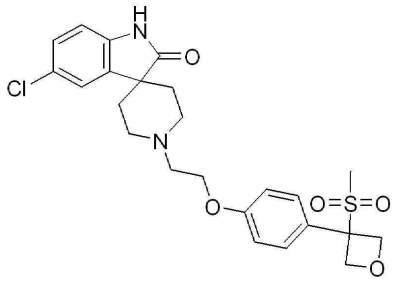
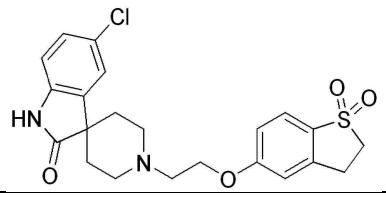
158		5-클로로-1'-[2-({6-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
159		1-(2-하이드록시에틸)-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
160		5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
161		5-클로로-1'-{2-[(6-메테인설폰일-5-메틸피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
162		5-클로로-1'-(2-{[1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
163		5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메톡시)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

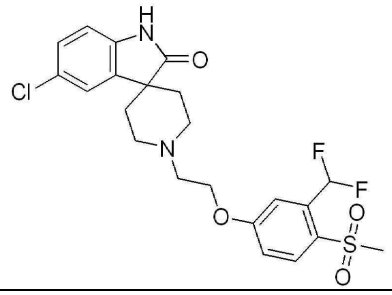
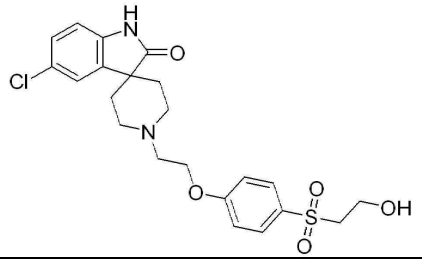
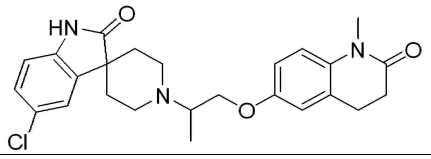
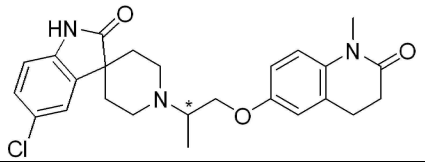
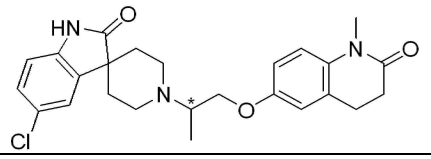
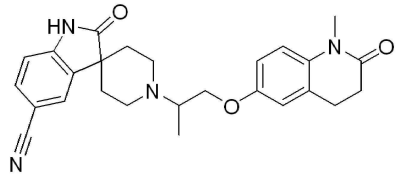
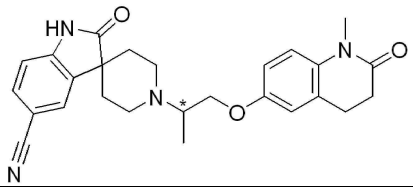
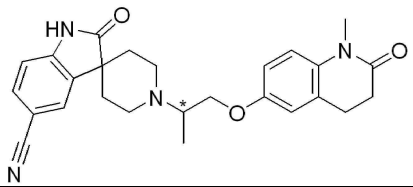
164		1'-{2-[3-(다이플루오로메톡시)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
165		5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
166		1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
167		6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-1,1-다이온
168		1'-{2-[(1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
169		1'-{2-[(7-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
170		2-옥소-1'-{2-[(1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

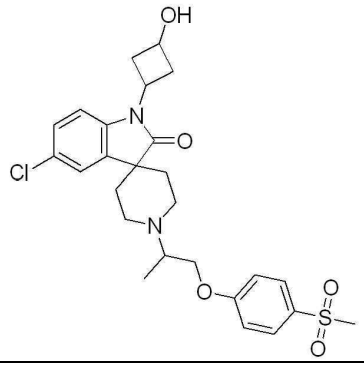
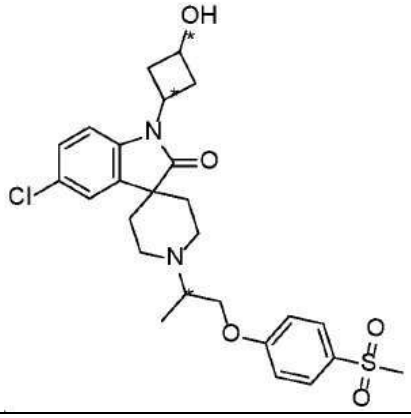
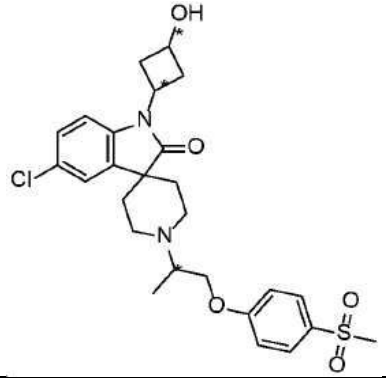
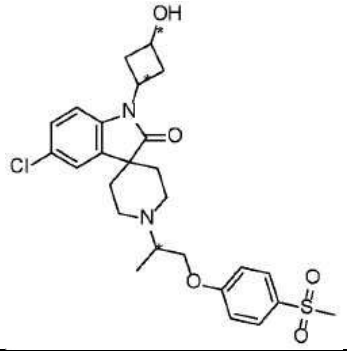
171		5-클로로-1'-{2-[(1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
172		5-클로로-1'-[2-({2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
173		1'-[2-({2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
174		1'-(2-{4-[3-(에테인설폰일)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
175		2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온
176		(*S*) 또는 (*R*)-2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온

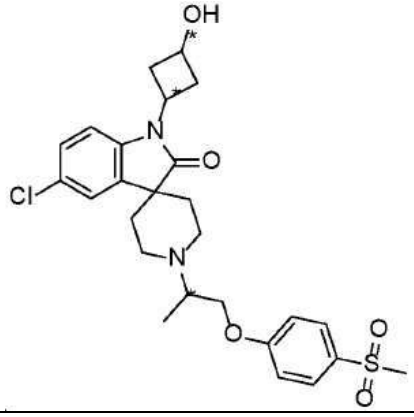
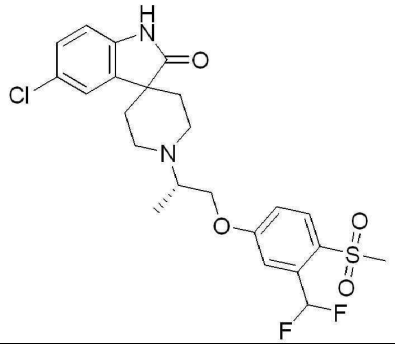
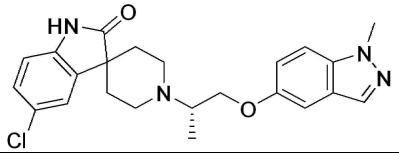
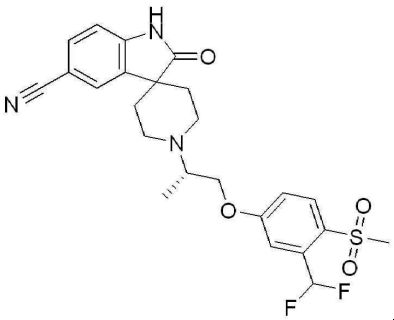
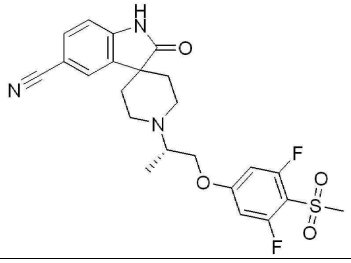
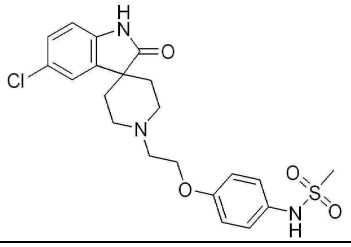
177		(*R*) 또는 (*S*)-2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1λ^{6}-싸이올레인-1,1-다이온
178		1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^{6}-싸이올란-2-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
179		5-클로로-1'-(2-{3-옥소-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-5-일옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
180		5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
181		1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
182		5-클로로-1'-[2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
183		1'-[2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

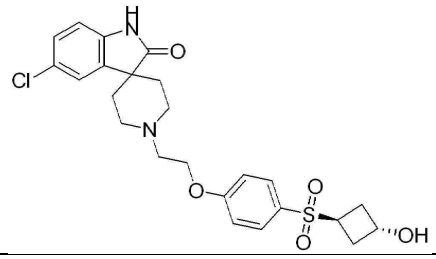
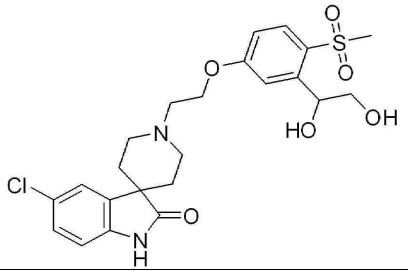
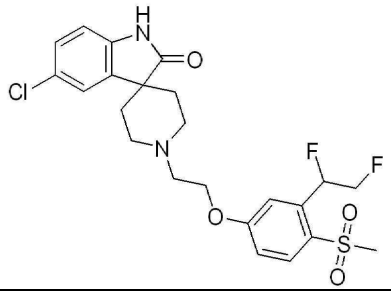
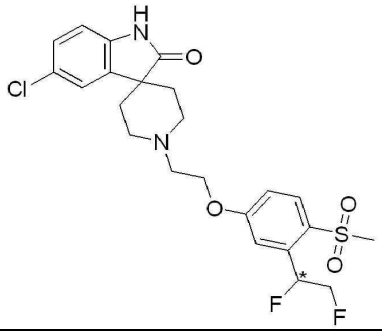
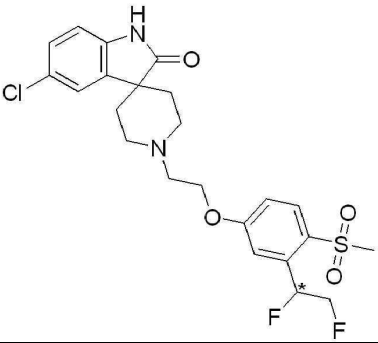
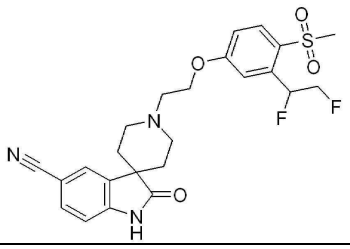
184		1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
185		5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
186		*N*-(4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)페닐)메테인설폰아마이드
187		1'-{2-[4-(4-메테인설폰일옥산-4-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
188		5-클로로-1'-{2-[4-(4-메테인설폰일옥산-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

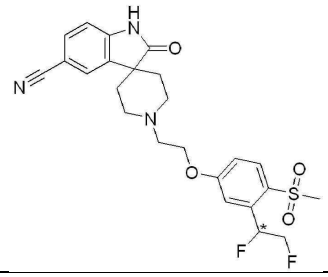
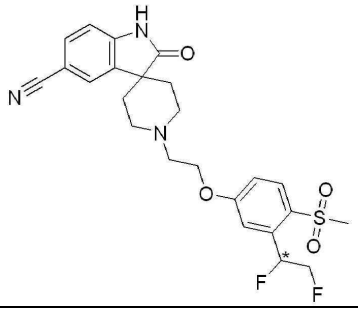
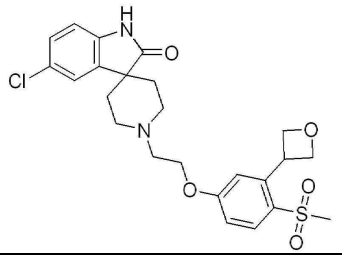
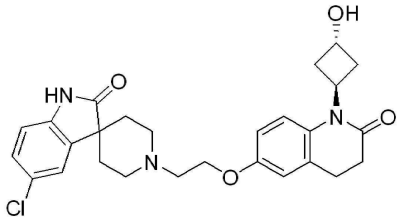
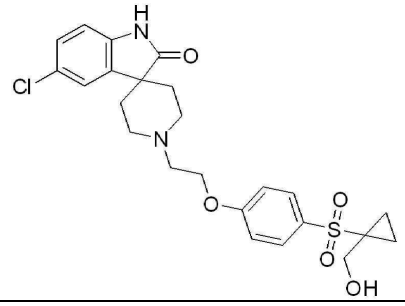
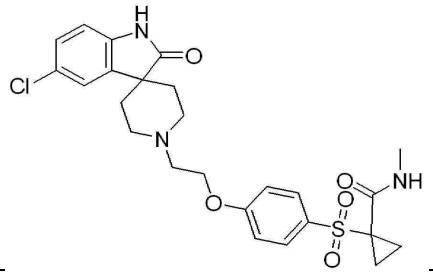
189		1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
190		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
191		1'-(2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
192		5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시에틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
193		*N*-{2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]에틸}-*N*-메틸아세트아마이드
194		1'-{2-[(2-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
195		5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
196		5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,3-다이하이드로-1λ^6-벤조싸이오펜-1,1-다이온

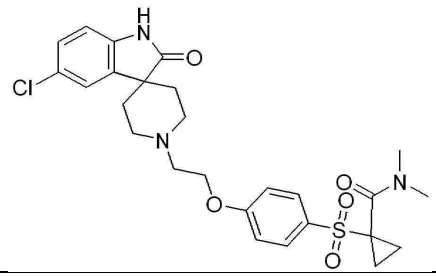
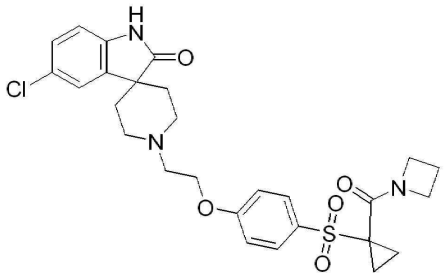
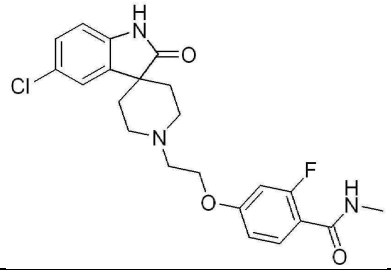
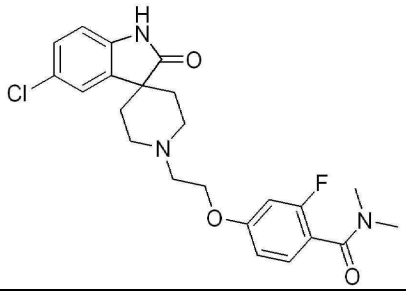
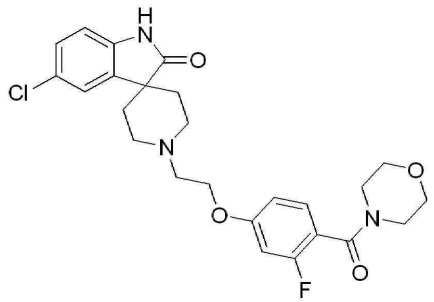
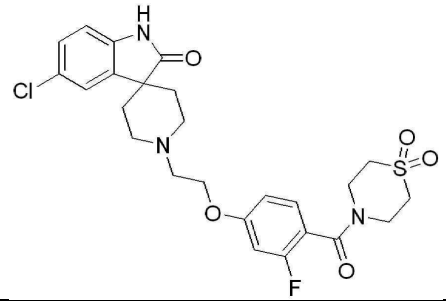
197		5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
198		5-클로로-1'-{2-[4-(2-하이드록시에테인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
199		5-클로로-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
200		클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
201		클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
202		1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
203		(*S*) 또는 (*R*)-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
204		(*R*) 또는 (*S*)-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

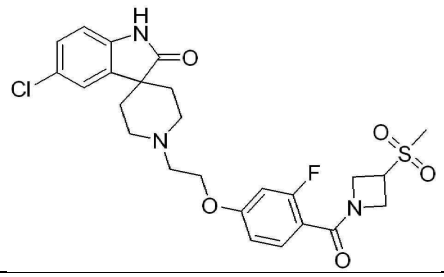
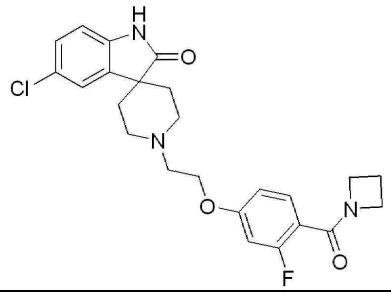
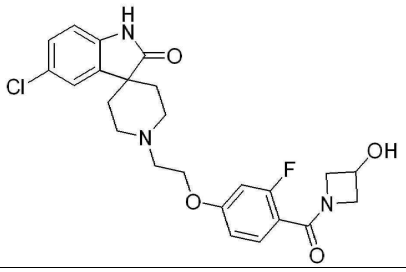
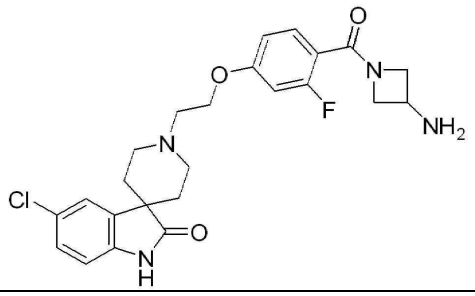
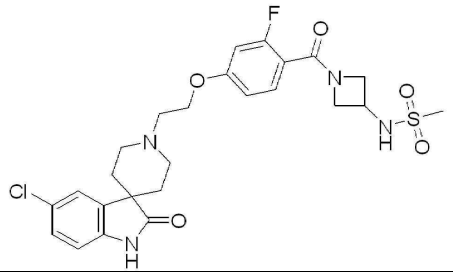
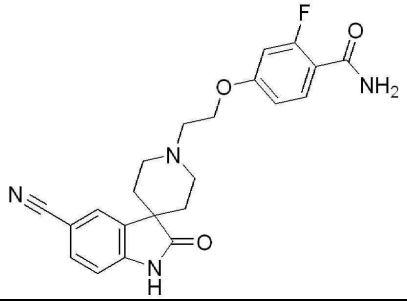
205		5-클로로-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
206		5-클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
207		5-클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
208		5-클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

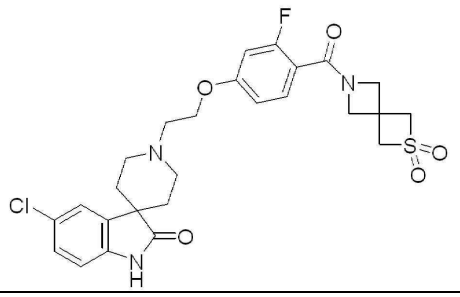
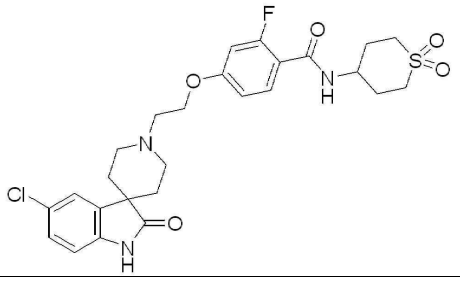
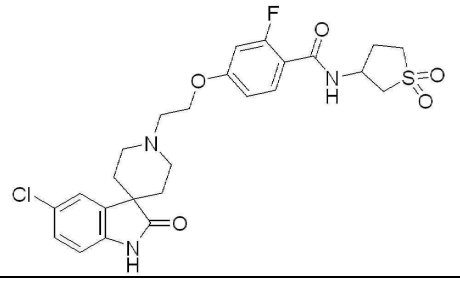
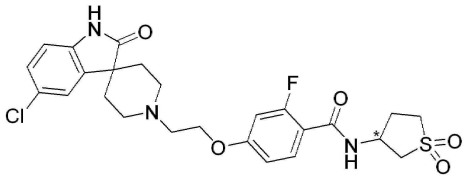
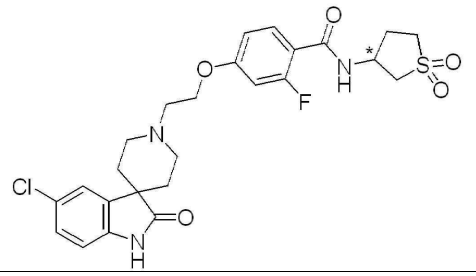
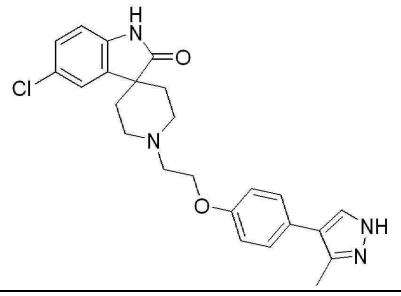
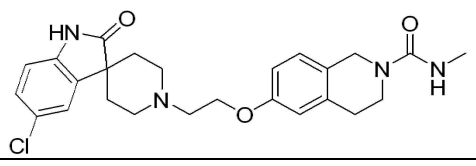
209		5-클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
210		5-클로로-1'-[(2*S*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
211		5-클로로-1'-[(2*S*)-1-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
212		1'-[(2*S*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]프로판-2-일]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
213		1'-[(2*S*)-1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
214		*N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]메테인설폰아마이드

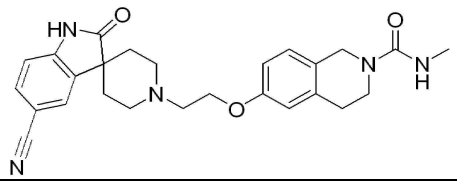
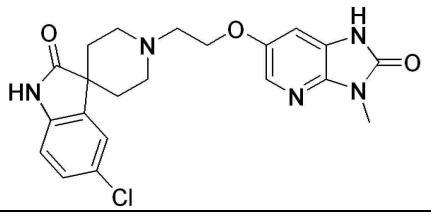
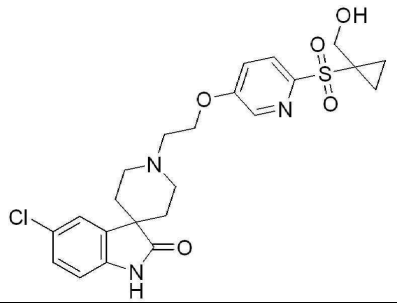
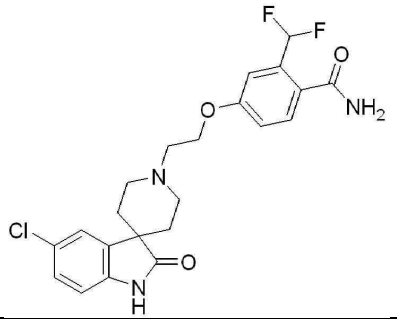
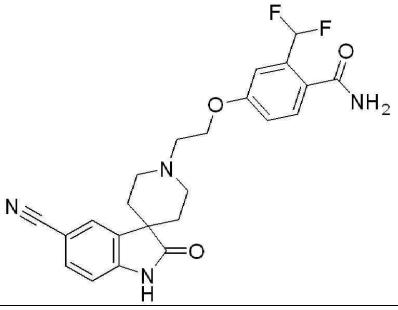
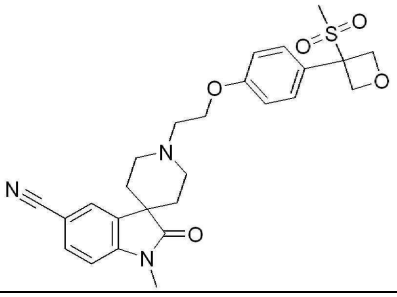
215		5-클로로-1'-[2-(4-{[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
216		5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이하이드록시에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
217		5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
218		5-클로로-1'-(2-{3-[(1*S* 또는 1*R*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
219		5-클로로-1'-(2-{3-[(1*R* 또는 1*S*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
220		1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

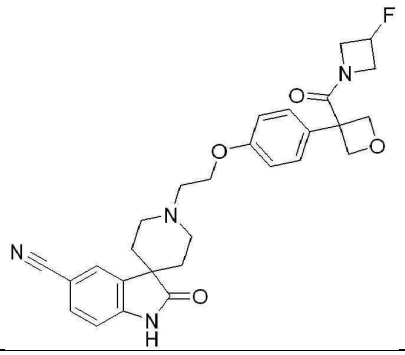
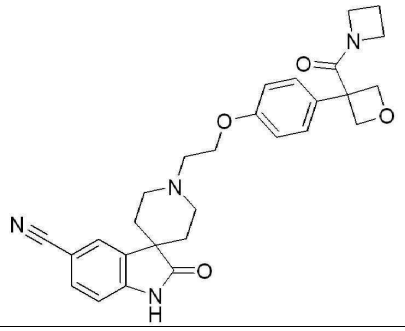
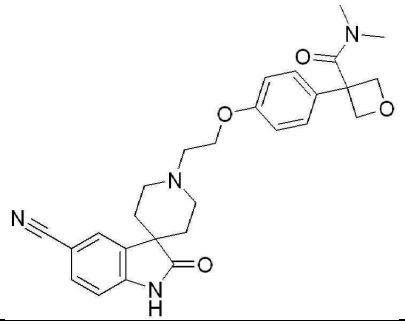
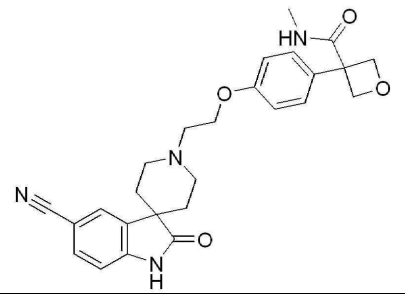
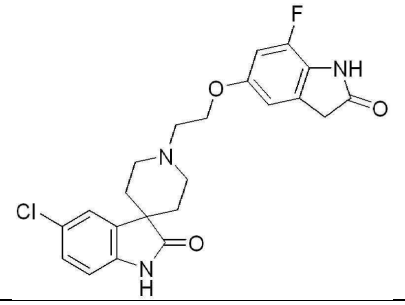
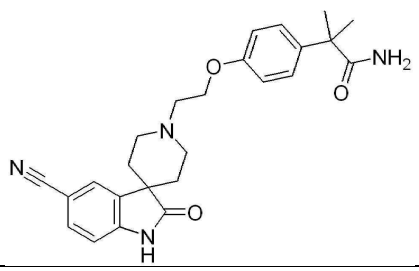
221		1'-(2-{3-[(1*S* 또는 1*R*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
222		1'-(2-{3-[(1*R* 또는 1*S*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
223		5-클로로-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
224		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
225		5-클로로-1'-[2-(4-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
226		1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]-*N*-메틸사이클로프로페인-1-카복스아마이드

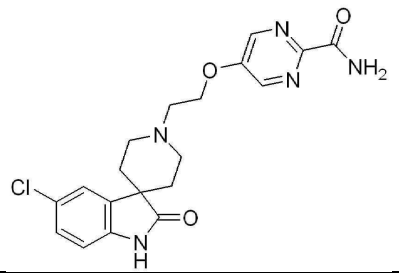
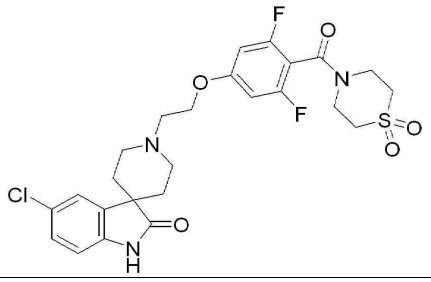
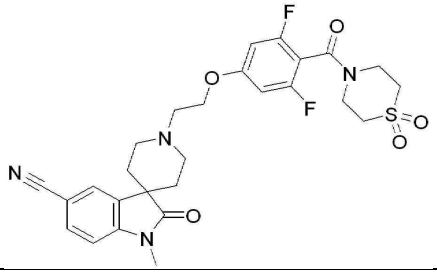
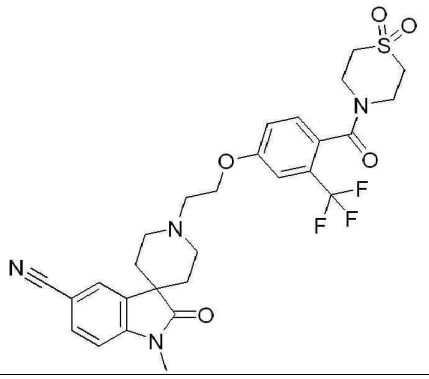
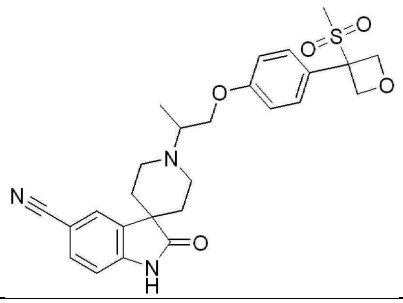
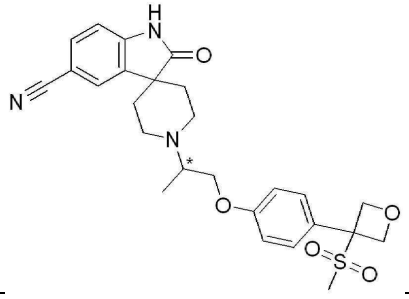
227		1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]-*N*,*N*-다이메틸사이클로프로페인-1-카복스아마이드
228		1'-[2-(4-{[1-(아제티딘-1-카보닐)사이클로프로필]설폰일}페녹시)에틸]-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
229		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로-*N*-메틸벤즈아마이드
230		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로-*N*,*N*-다이메틸벤즈아마이드
231		5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(모폴린-4-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
232		4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]-1λ^{6}-싸이오모폴린-1,1-다이온

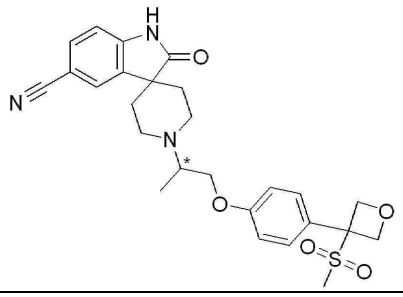
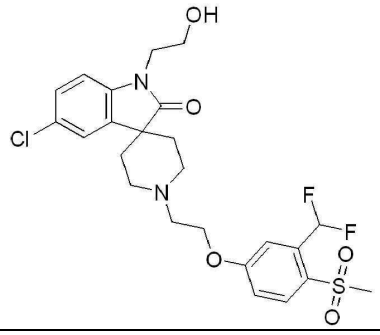
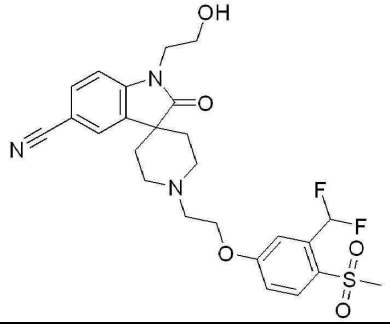
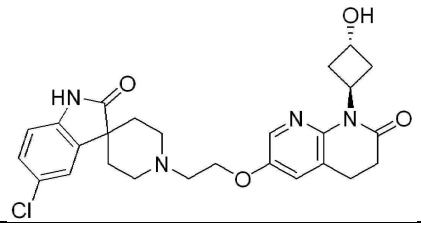
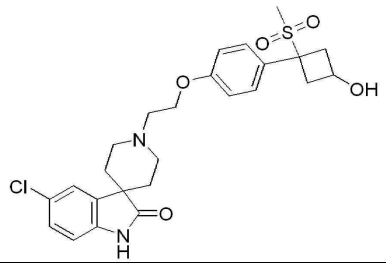
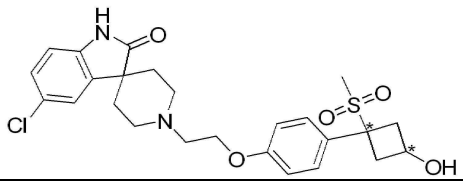
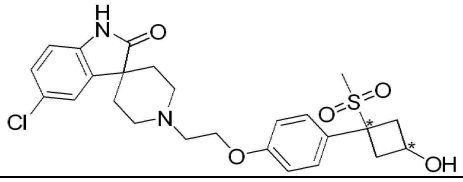
233		5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(3-메테인설폰일아제티딘-1-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
234		1'-{2-[4-(아제티딘-1-카보닐)-3-플루오로페녹시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
235		5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
236		1'-{2-[4-(3-아미노아제티딘-1-카보닐)-3-플루오로페녹시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
237		*N*-{1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]아제티딘-3-일}메테인설폰아마이드
238		4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤즈아마이드

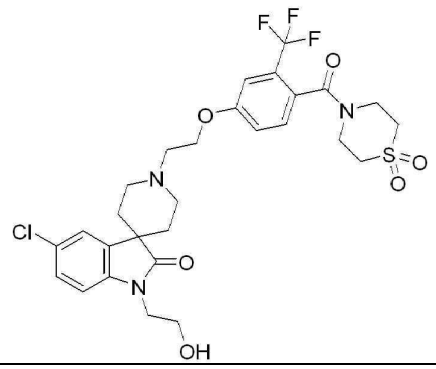
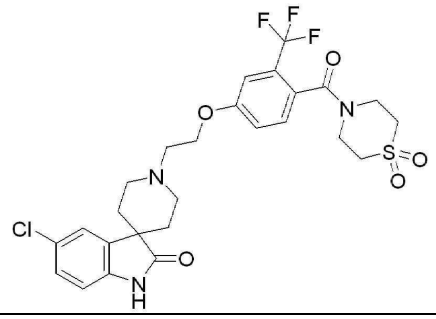
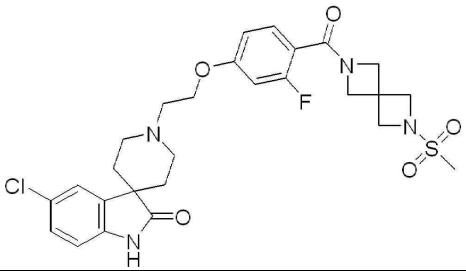
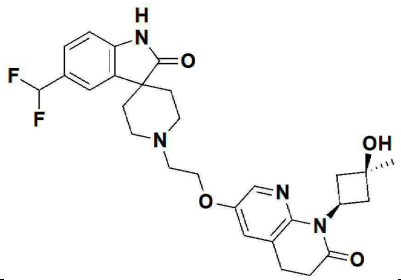
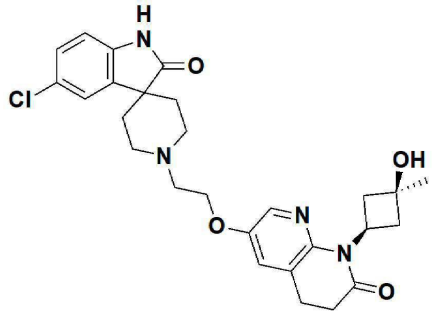
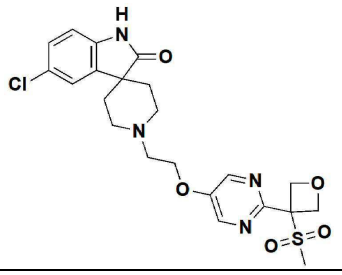
239		6-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]-2λ^{6}-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인-2,2-다이온
240		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-(1,1-다이옥소-1λ^{6}-싸이안-4-일)-2-플루오로벤즈아마이드
241		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-(1,1-다이옥소-1λ^{6}-싸이올란-3-일)-2-플루오로벤즈아마이드
242		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-[(3*S*) 또는 (3*R*)-1,1-다이옥소-1λ^{6}-싸이올란-3-일]-2-플루오로벤즈아마이드
243		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-[(3*R*) 또는 (3*S*)-1,1-다이옥소-1λ^{6}-싸이올란-3-일]-2-플루오로벤즈아마이드
244		5-클로로-1'-{2-[4-(3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
245		6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드

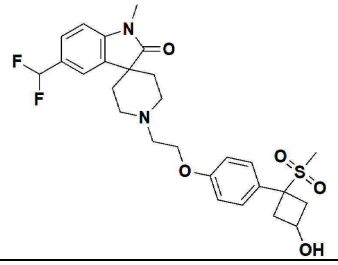
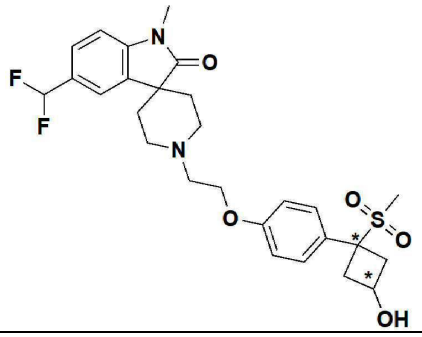
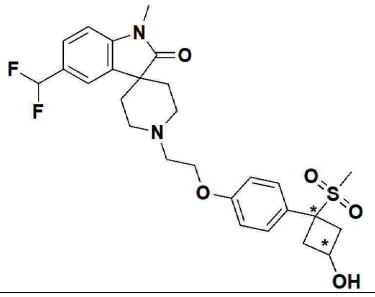
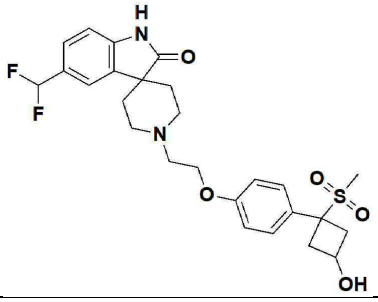
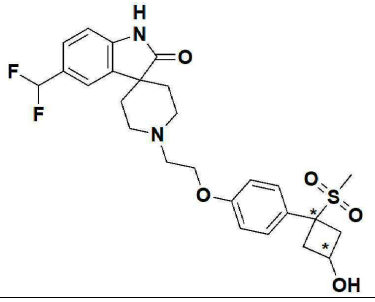
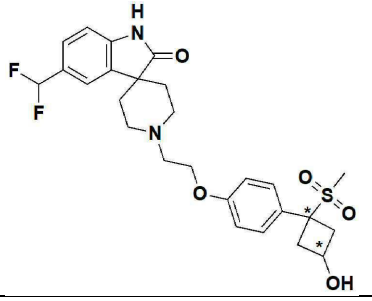
246		6-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드
247		5-클로로-1'-[2-({3-메틸-2-옥소-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
248		5-클로로-1'-{2-[(6-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]설폰일}피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
249		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤즈아마이드
250		4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤즈아마이드
251		1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

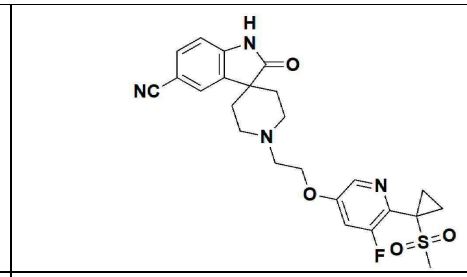
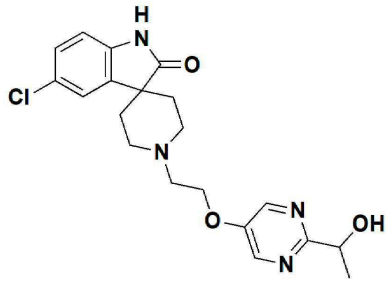
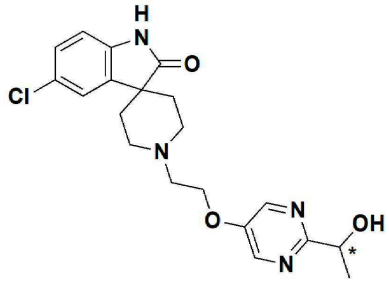
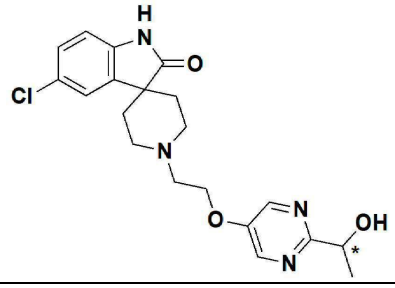
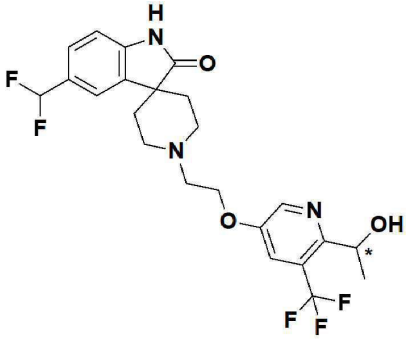
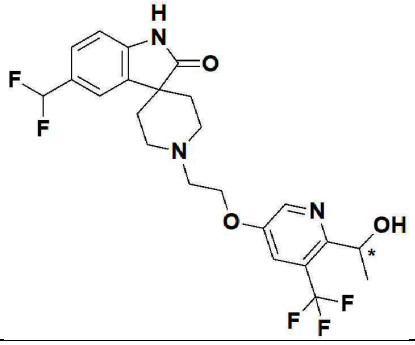
252		1'-(2-{4-[3-(3-플루오로아제티딘-1-카보닐)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
253		1'-(2-{4-[3-(아제티딘-1-카보닐)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
254		3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*,*N*-다이메틸옥세테인-3-카복스아마이드
255		3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸옥세테인-3-카복스아마이드
256		5-클로로-1'-{2-[(7-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
257		2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로판아마이드

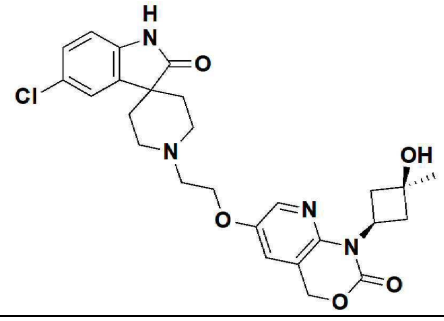
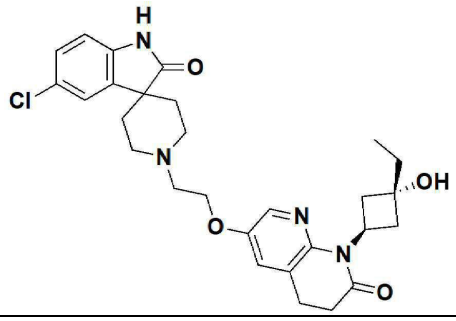
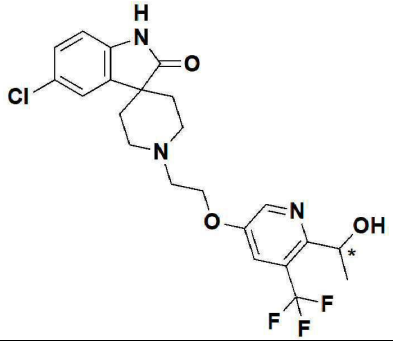
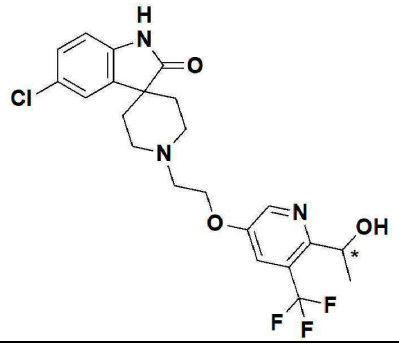
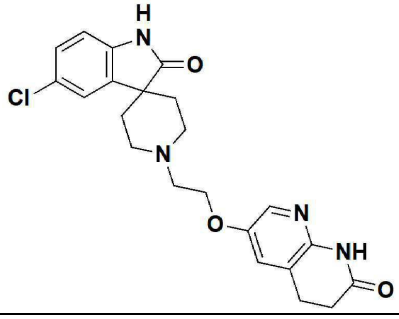
258		5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리미딘-2-카복스아마이드
259		4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조일]-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온
260		1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3,5-다이플루오로페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
261		1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
262		1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
263		(*S*) 또는 (*R*)-1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

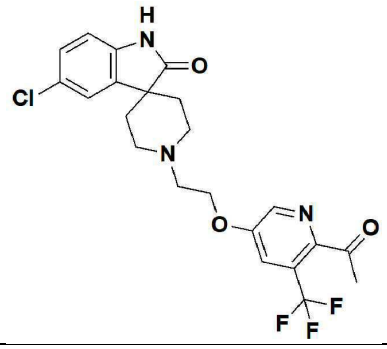
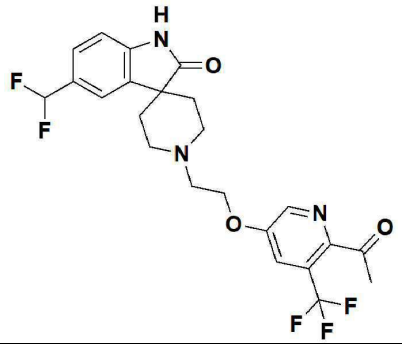
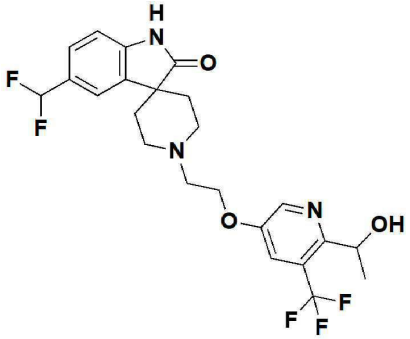
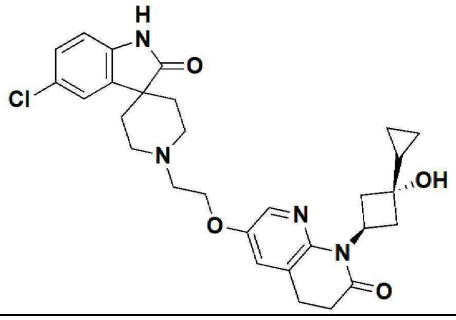
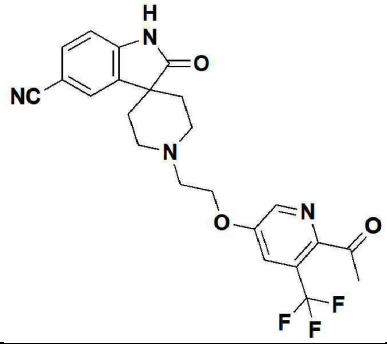
264		(*R*) 또는 (*S*)-1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
265		5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1-(2-하이드록시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
266		1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
267		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
268		5-클로로-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
269		5-클로로-1'-(2-{4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
270		5-클로로-1'-(2-{4-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

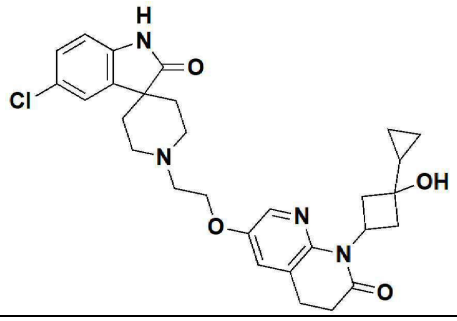
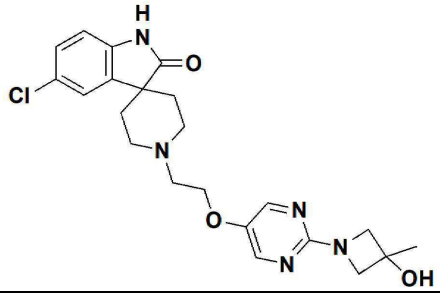
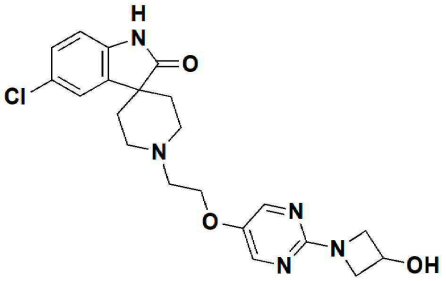
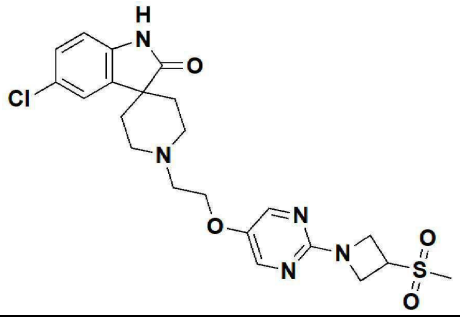
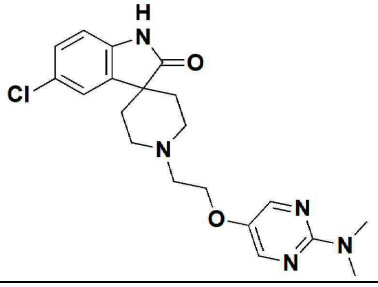
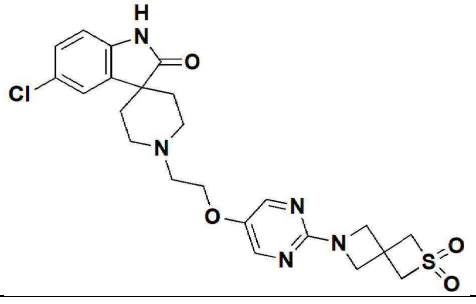
271		4-(4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)벤조일)-1λ^{6}-싸이오모폴린-1,1-다이온
272		4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조일]-1λ^{6}-싸이오모폴린-1,1-다이온
273		5-클로로-1'-[2-(3-플루오로-4-{6-메테인설폰일-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보닐}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
274		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
275		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
276		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

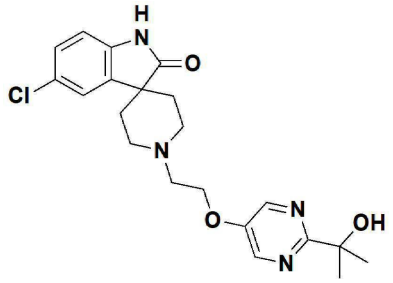
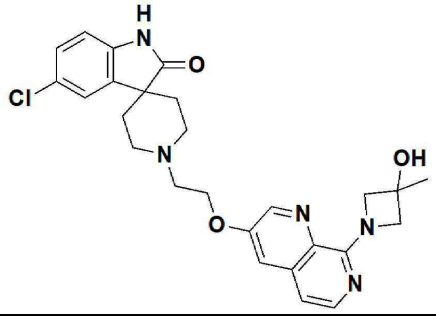
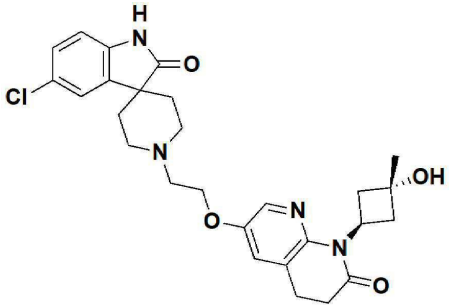
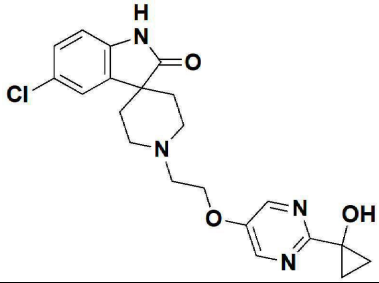
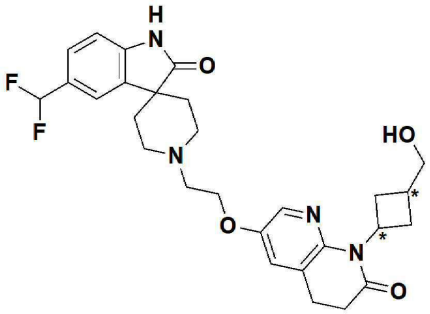
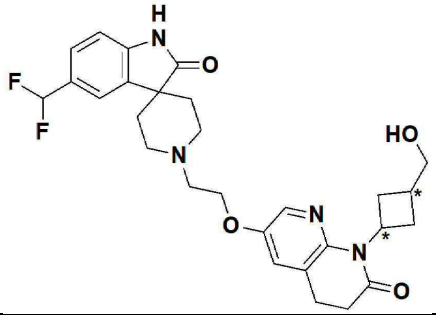
277		5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
278		5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-1'-(2-{4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
279		5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-1'-(2-{4-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
280		5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
281		5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
282		5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{4-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

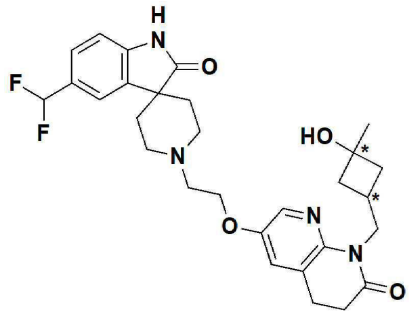
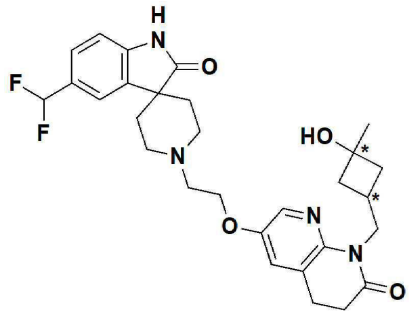
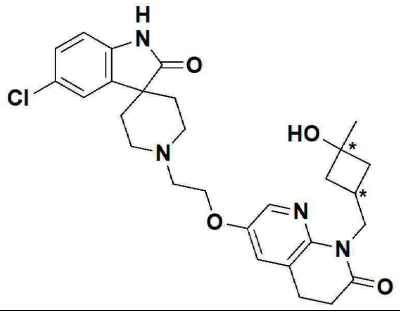
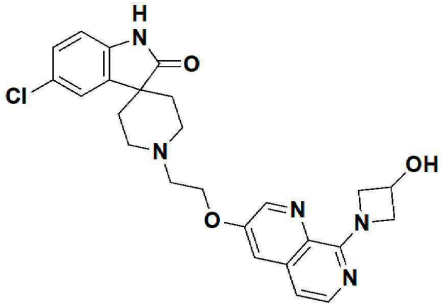
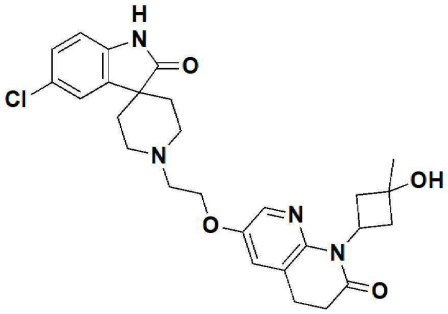
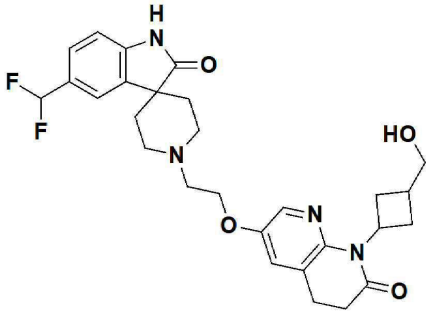
283		1'-(2-{[5-플루오로-6-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
284		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
285		5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
286		5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
287		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({6-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
288		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({6-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

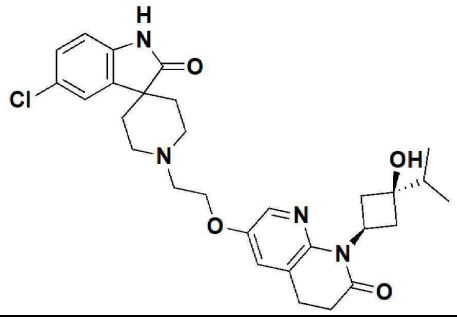
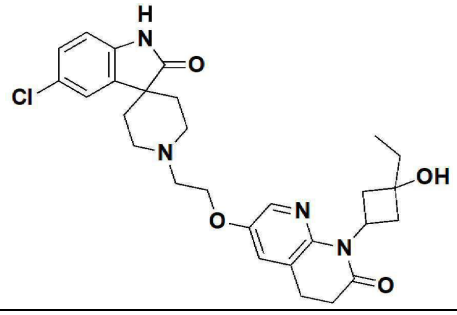
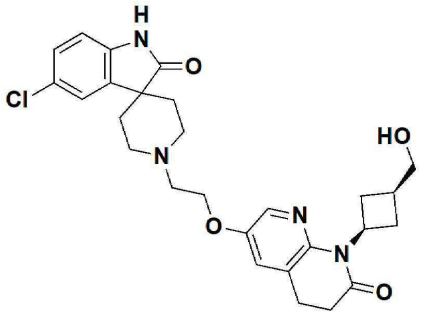
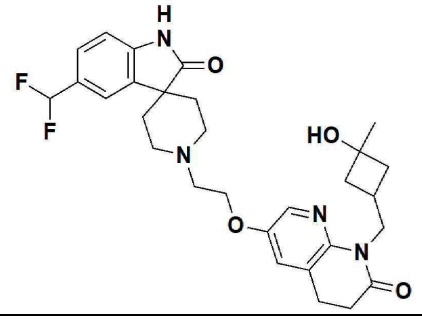
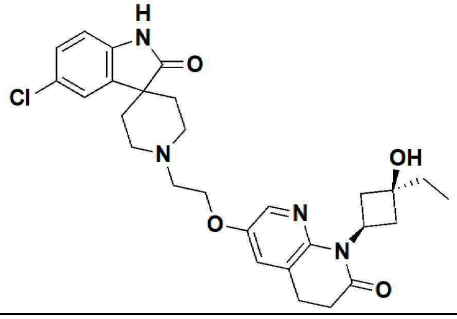
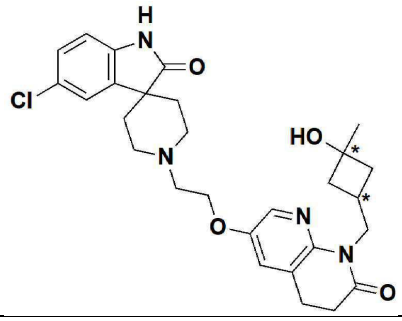
289		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*][1,3]옥사진-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
290		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
291		5-클로로-1'-[2-({6-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
292		5-클로로-1'-[2-({6-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
293		5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

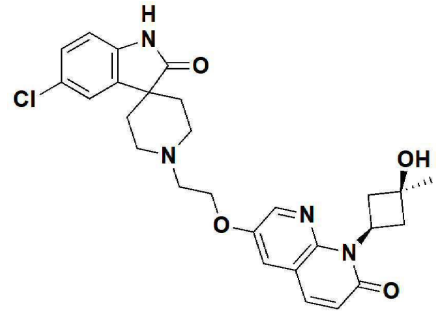
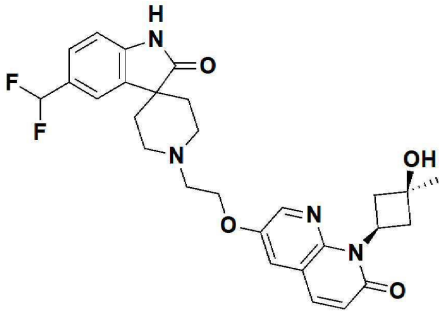
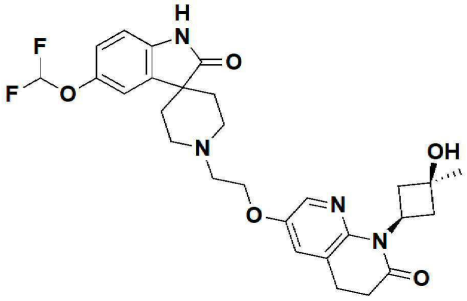
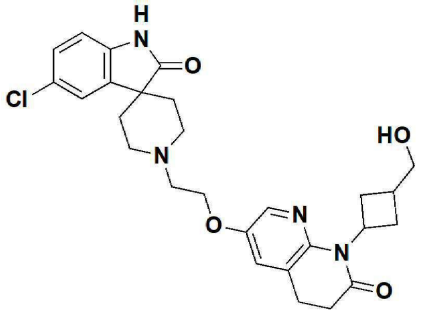
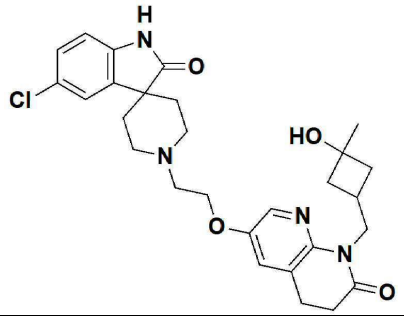
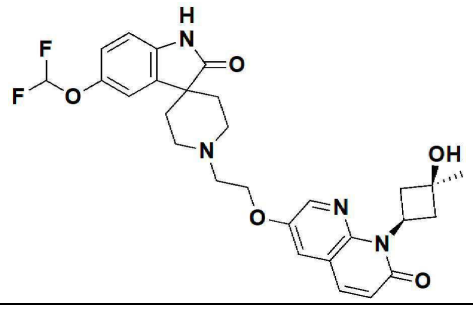
294		1'-(2-{[6-아세틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
295		1'-(2-{[6-아세틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-5-(다이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
296		5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
297		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
298		1'-(2-{[6-아세틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

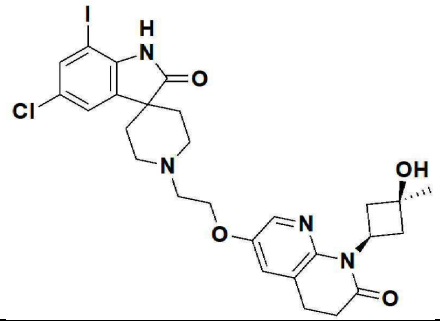
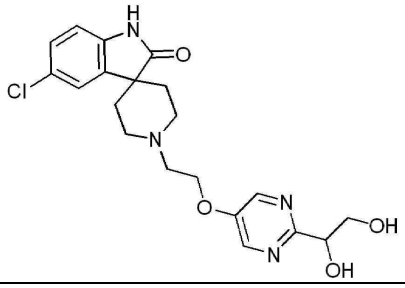
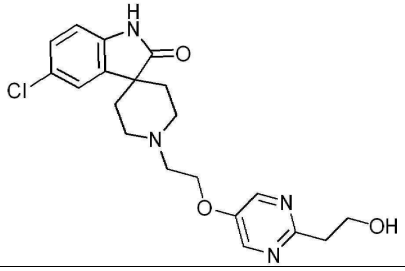
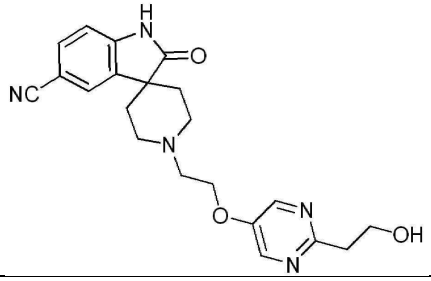
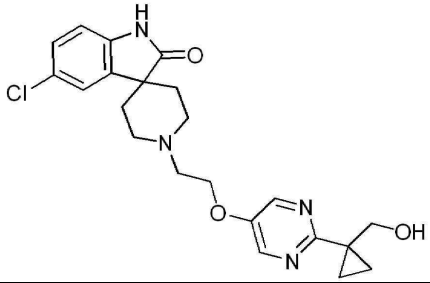
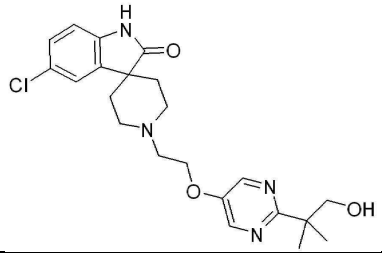
299		5-클로로-1'-(2-{[8-(3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
300		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
301		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
302		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-메테인설폰일아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
303		5-클로로-1'-(2-{[2-(다이메틸아미노)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
304		6-[5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리미딘-2-일]-2λ^{6}-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인-2,2-다이온

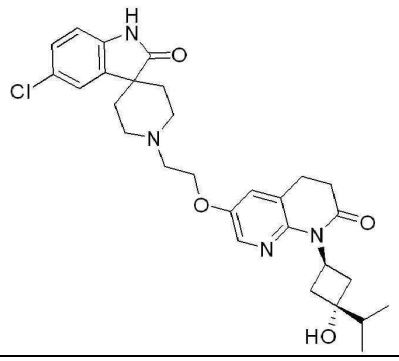
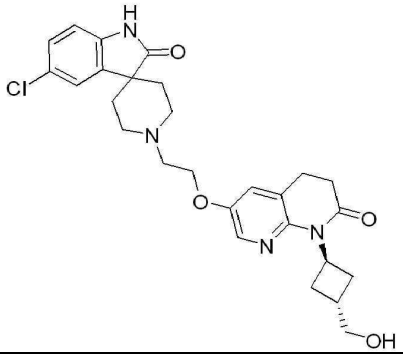
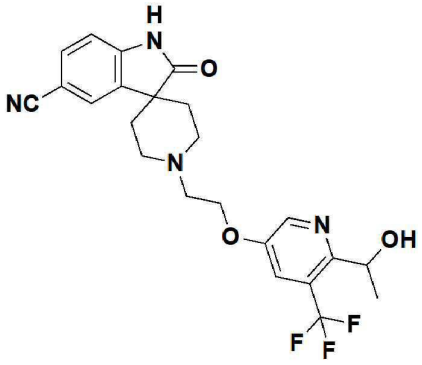
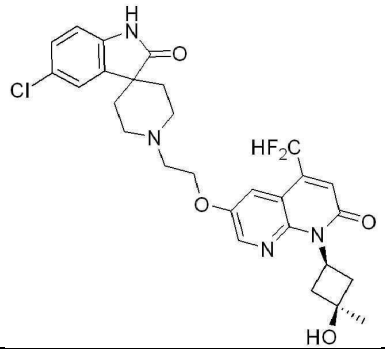
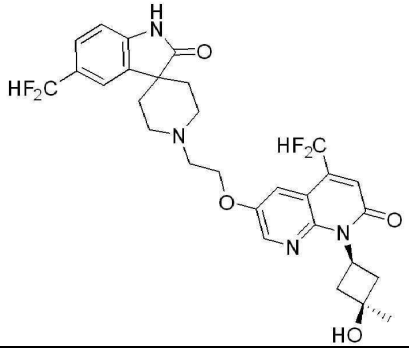
305		5-클로로-1'-(2-{[2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
306		5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
307		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
308		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
309		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스) 또는 (트랜스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
310		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스) 또는 (시스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

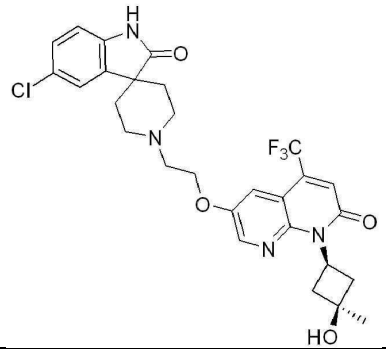
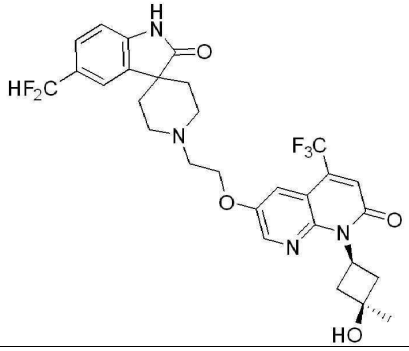
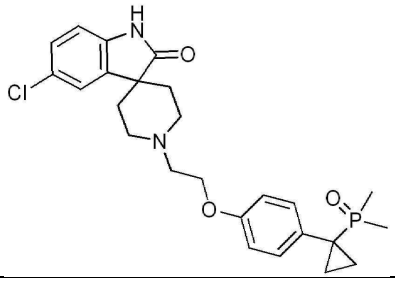
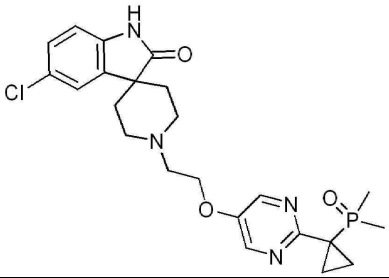
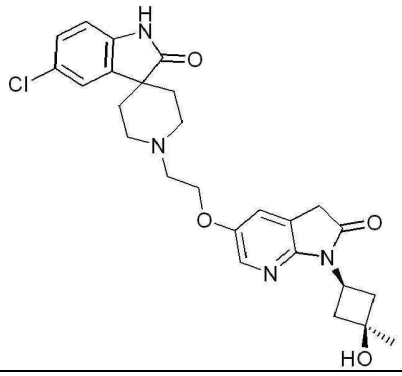
311		5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
312		5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
313		5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
314		5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
315		5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
316		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

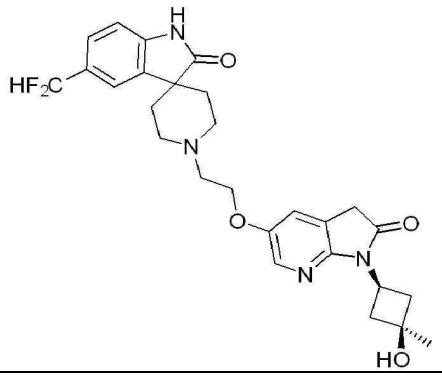
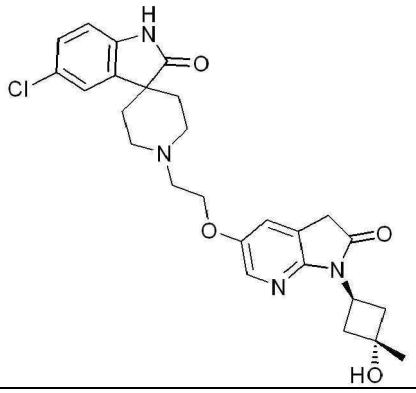
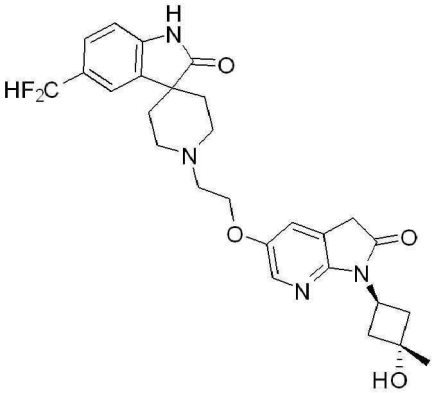
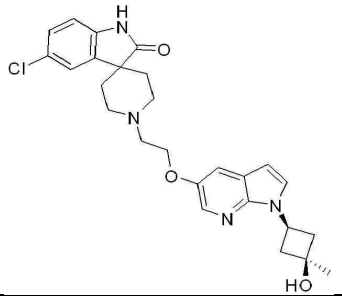
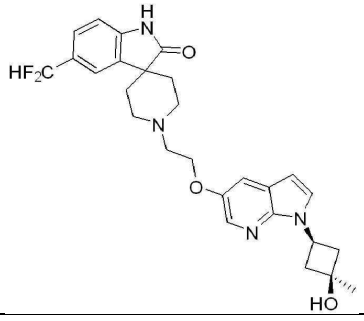
317		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-(프로판-2-일)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
318		5-클로로-1'-(2-{[8-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
319		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
320		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({8-[(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)메틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
321		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
322		5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

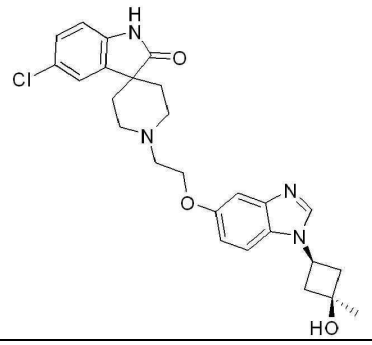
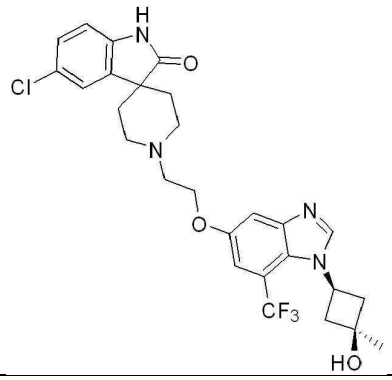
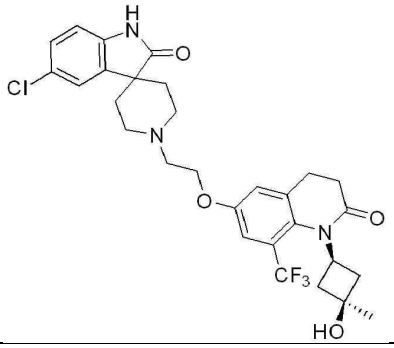
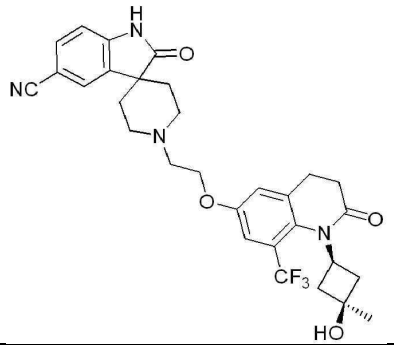
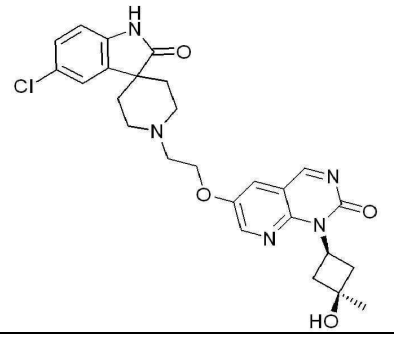
323		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
324		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
325		5-(다이플루오로메톡시)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
326		5-클로로-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
327		5-클로로-1'-[2-({8-[(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)메틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
328		5-(다이플루오로메톡시)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

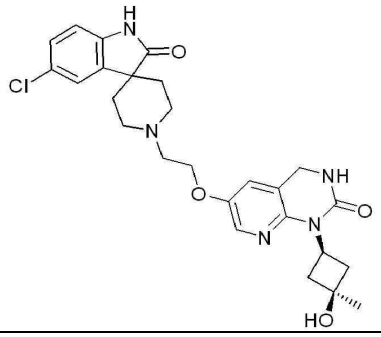
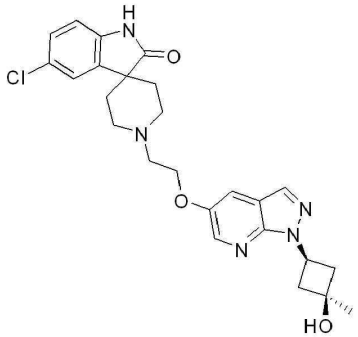
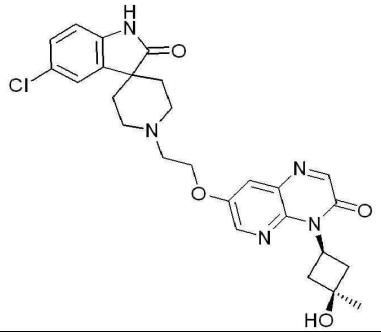
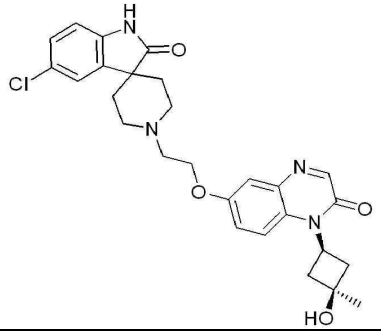
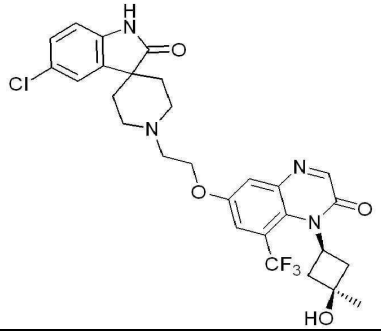
329		5-클로로-7-아이오도-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
330		5-클로로-1'-(2-{[2-(1,2-다이하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
331		5-클로로-1'-(2-{[2-(2-하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
332		1'-(2-{[2-(2-하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
333		5-클로로-1'-[2-({2-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
334		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

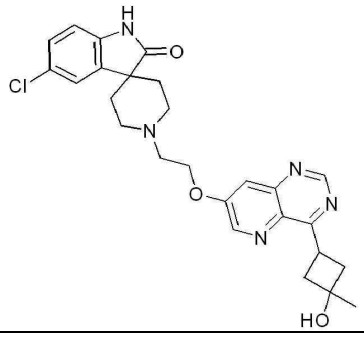
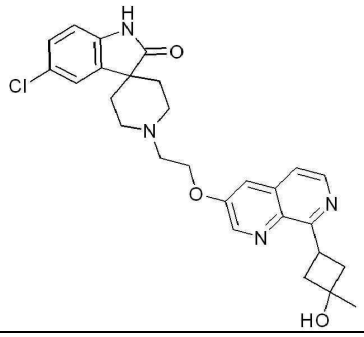
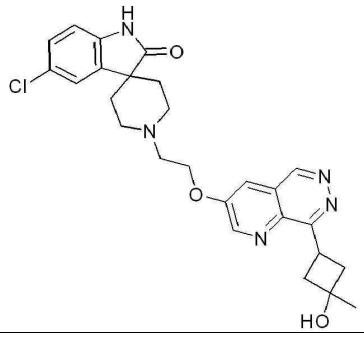
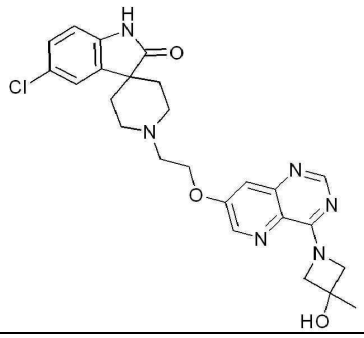
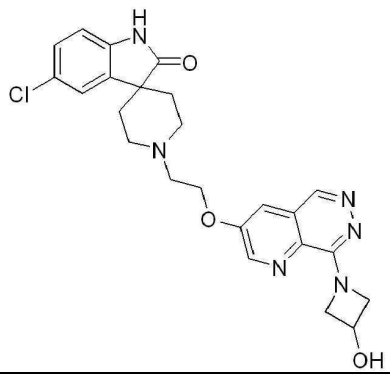
335		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시-3-(프로판-2-일)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
336		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
338		1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
339		5-클로로-1'-(2-{[5-(다이플루오로메틸)-7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
340		5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[5-(다이플루오로메틸)-7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

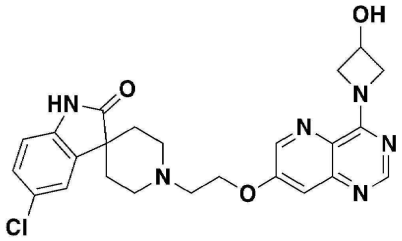
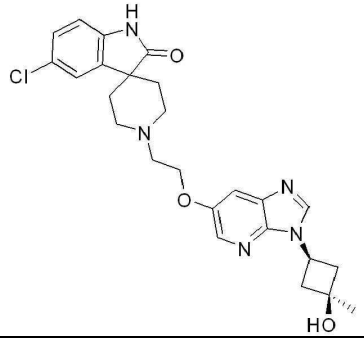
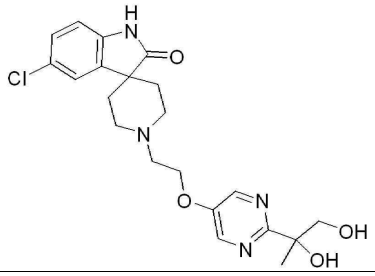
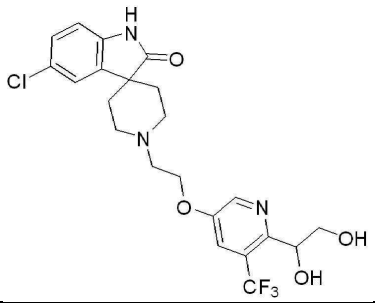
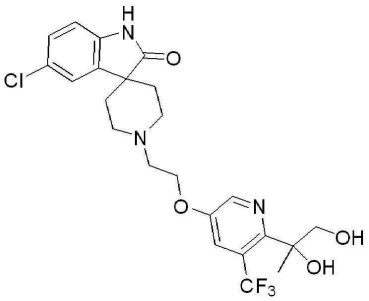
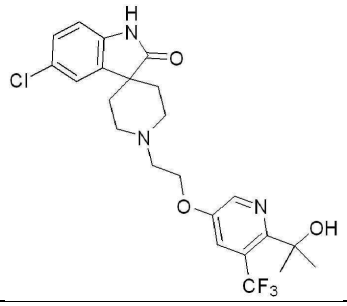
341		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
342		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
343		5-클로로-1'-(2-{4-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
344		5-클로로-1'-[2-({2-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
345		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

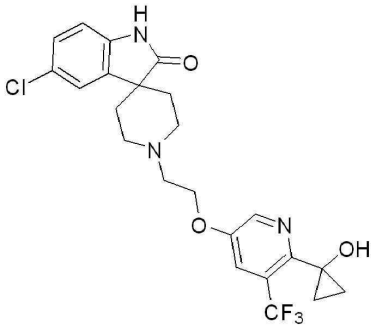
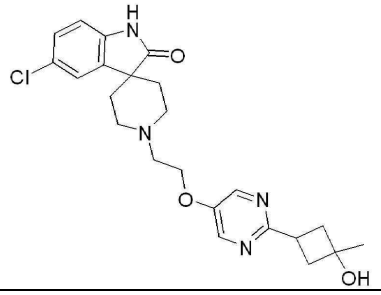
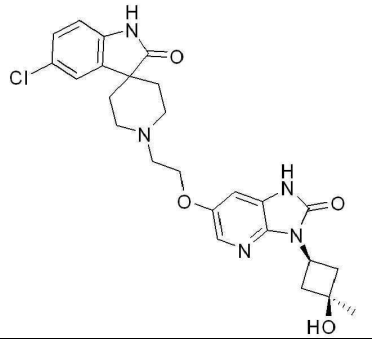
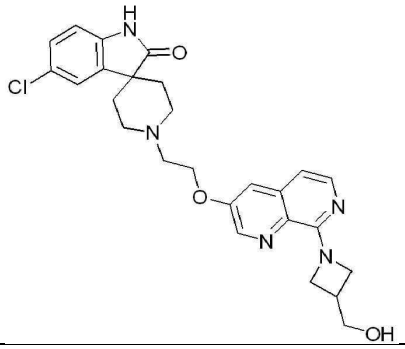
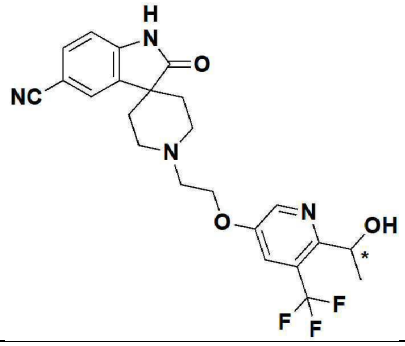
346		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
347		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
348		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({2-옥소-1-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
349		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
350		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

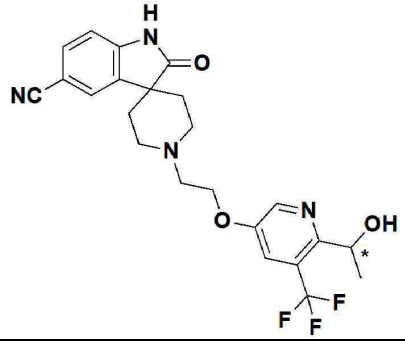
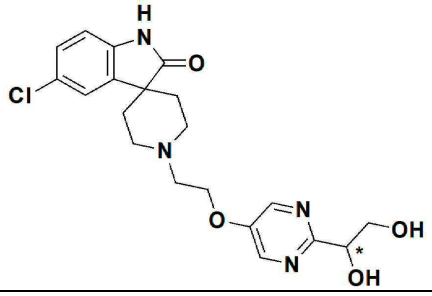
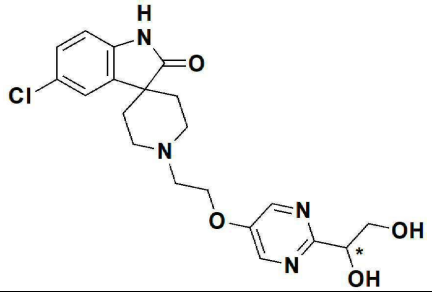
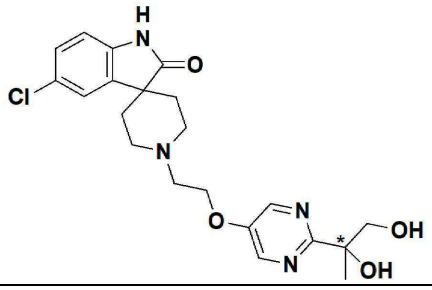
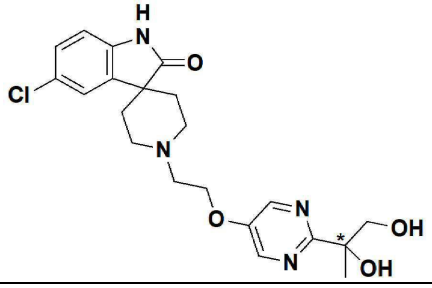
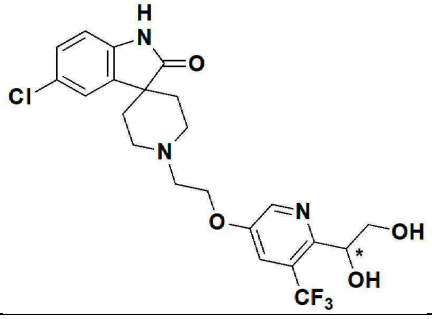
351		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
352		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
353		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
354		2-옥소-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
355		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

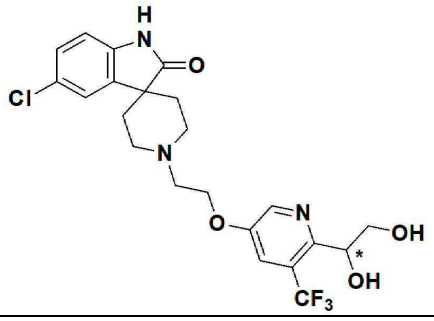
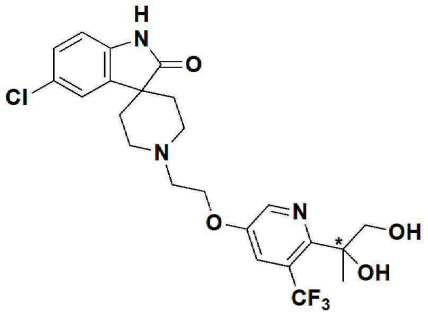
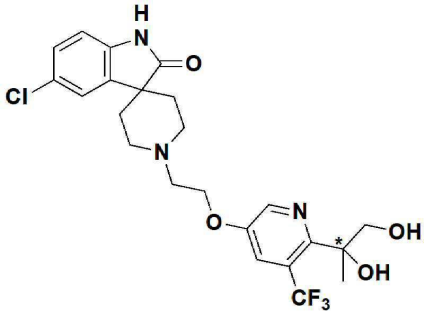
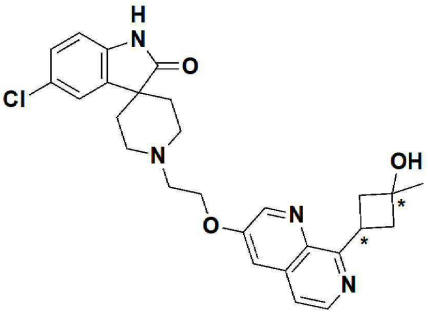
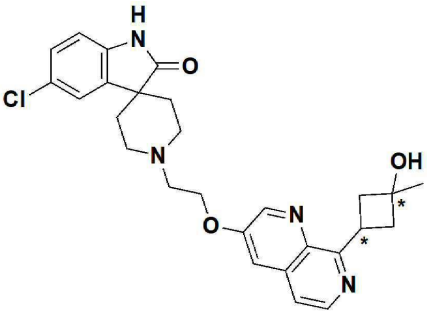
356		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
357		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
358		5-클로로-1'-[2-({3-옥소-4-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*,4*H*-피리도[2,3-*b*]피라진-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
359		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로퀴녹살린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
360		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로퀴녹살린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

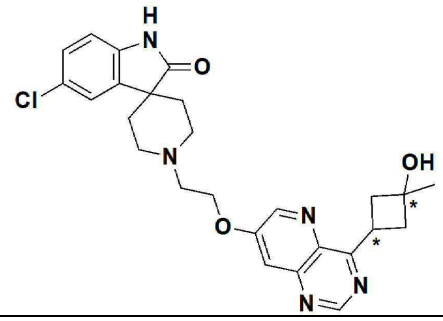
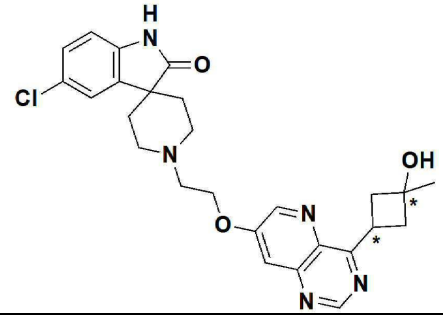
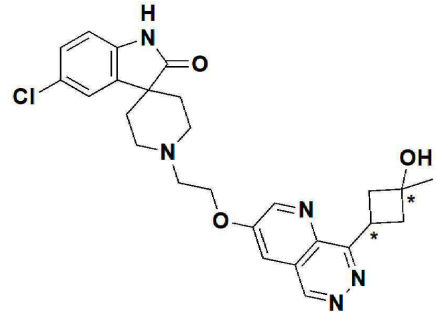
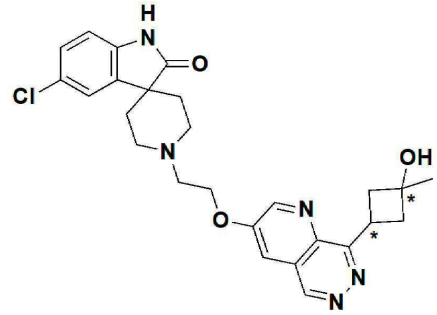
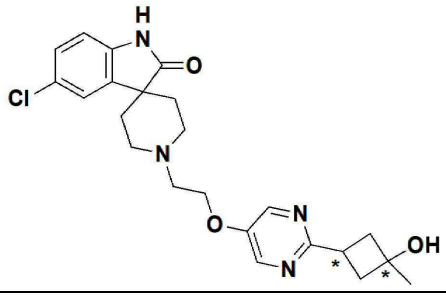
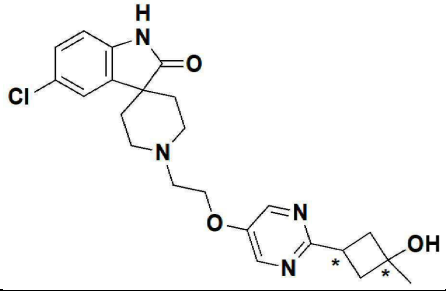
361		5-클로로-1'-(2-{[4-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
362		5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
363		5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리도[2,3-*d*]피리다진-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
364		5-클로로-1'-(2-{[4-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
365		5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리도[2,3-*d*]피리다진-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

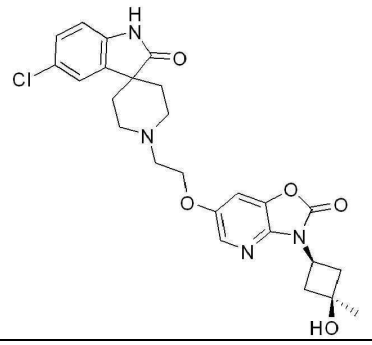
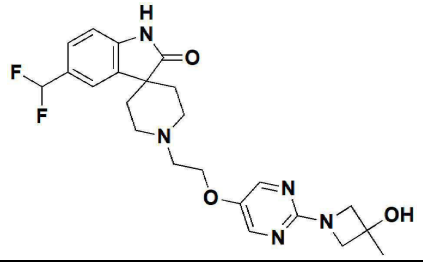
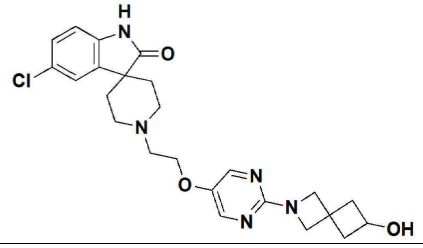
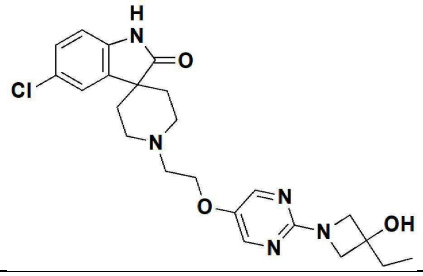
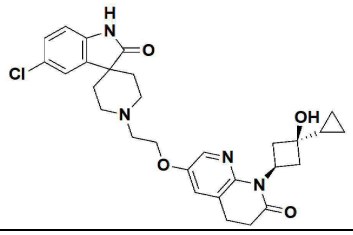
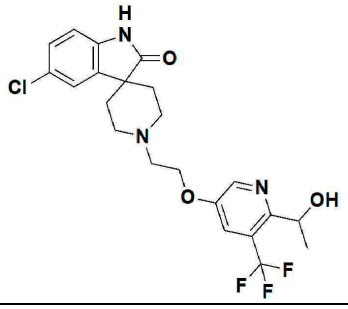
366		5-클로로-1'-(2-{[4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
367		5-클로로-1'-[2-({3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
368		5-클로로-1'-(2-{[2-(1,2-다이하이드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
369		5-클로로-1'-(2-((6-(1,2-다이하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)에틸)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온
370		5-클로로-1'-(2-{[6-(1,2-다이하이드록시프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
371		5-클로로-1'-(2-{[6-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

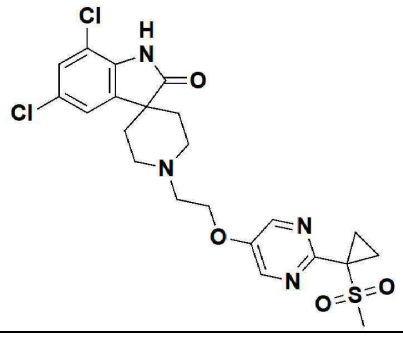
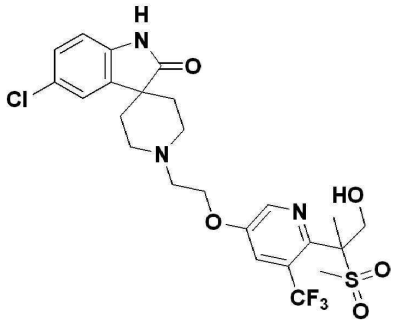
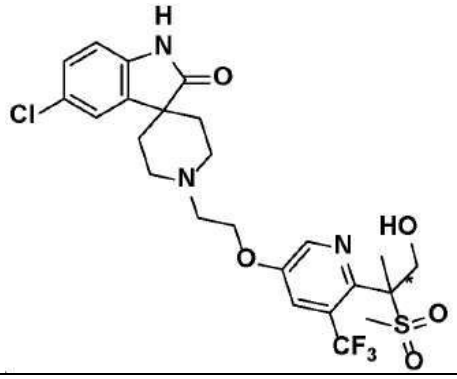
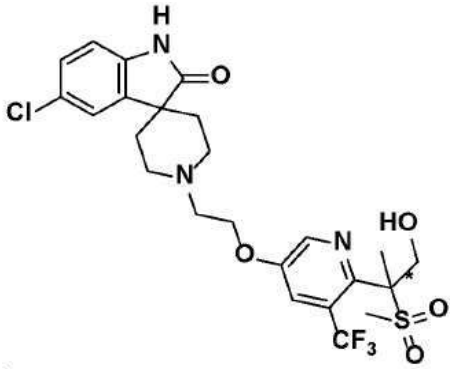
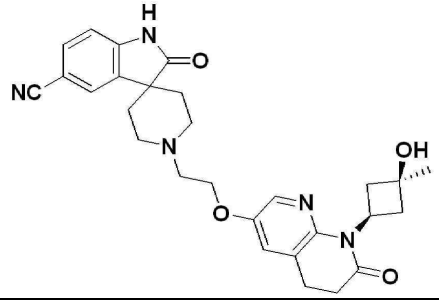
372		5-클로로-1'-(2-{[6-(1-하이드록시사이클로프로필)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
373		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
374		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
375		5-클로로-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]-1,7-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
376		1'-[2-({6-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

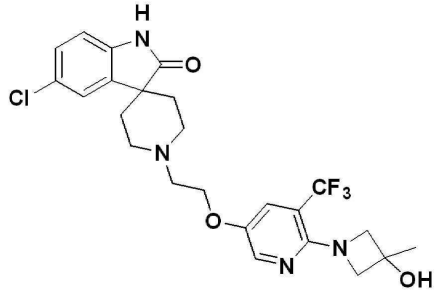
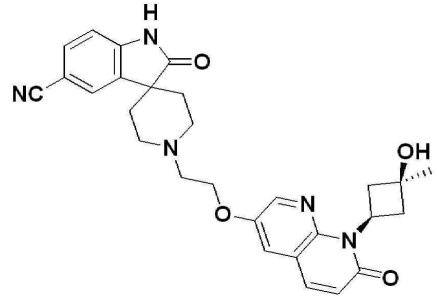
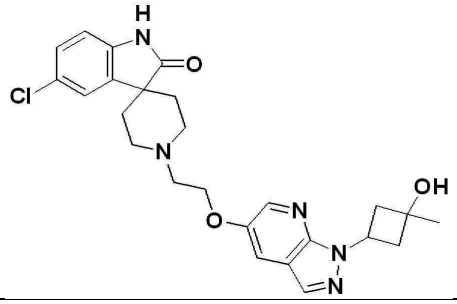
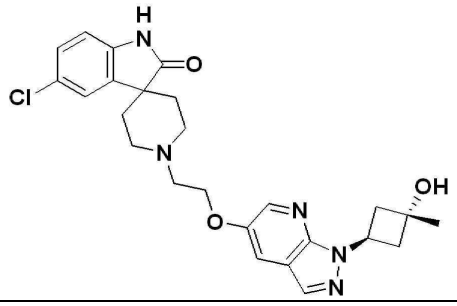
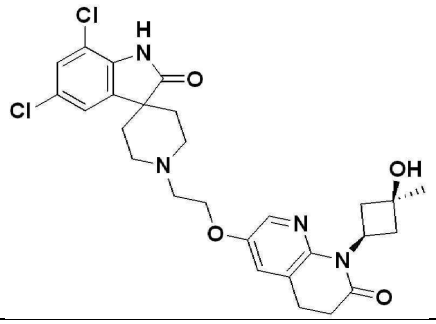
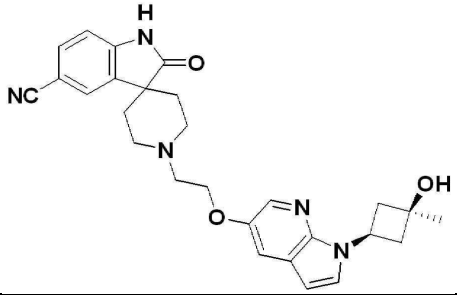
377		1'-[2-({6-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
378		5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
379		5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
380		5-클로로-1'-[2-({2-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1,2-다이하이드록시프로판-2-일]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
381		5-클로로-1'-[2-({2-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1,2-다이하이드록시프로판-2-일]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
382		5-클로로-1'-[2-({6-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1,2-다이하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

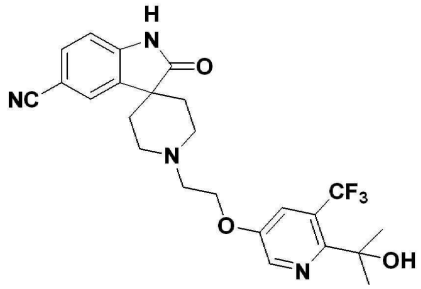
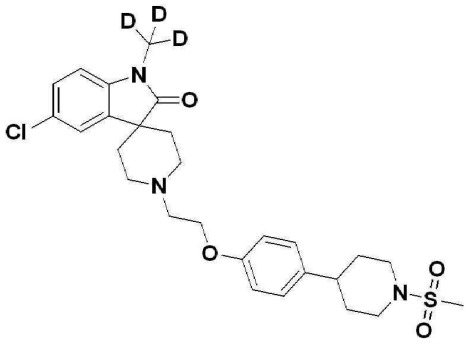
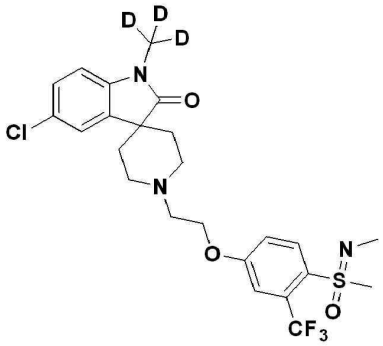
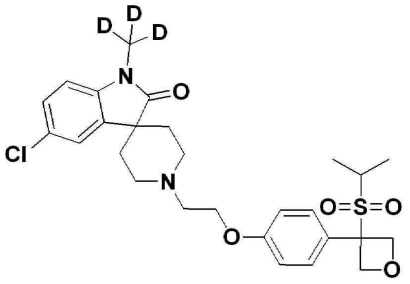
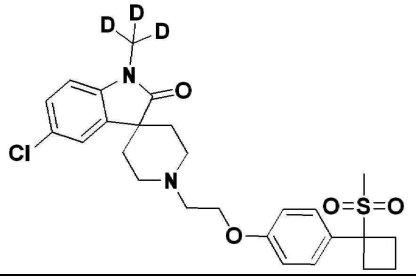
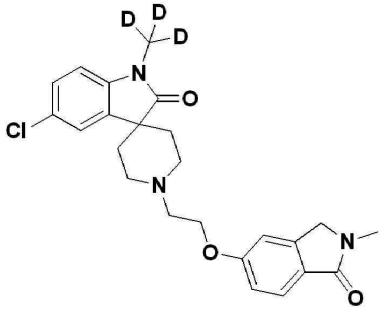
383		5-클로로-1'-[2-({6-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1,2-다이하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
384		5-클로로-1'-[2-({6-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1,2-다이하이드록시프로판-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
385		5-클로로-1'-[2-({6-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1,2-다이하이드록시프로판-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
386		5-클로로-1'-[2-({8-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,7-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
387		5-클로로-1'-[2-({8-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,7-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

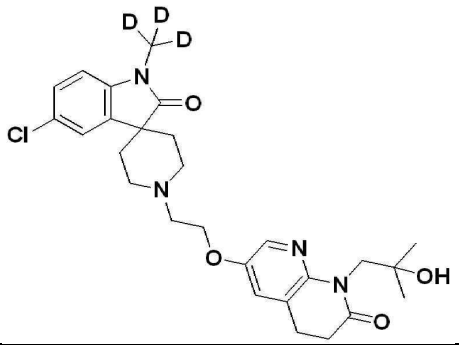
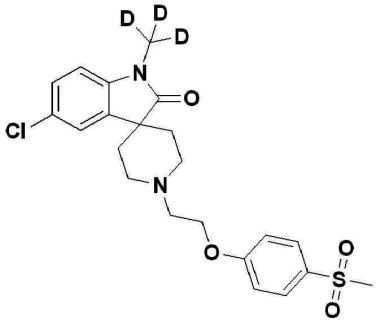
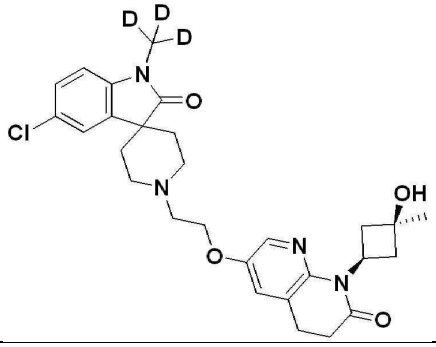
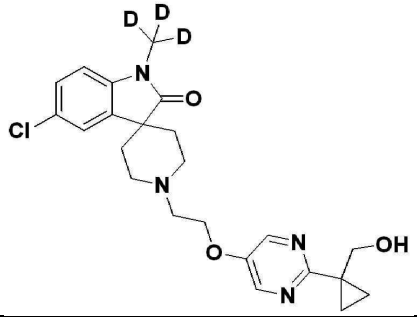
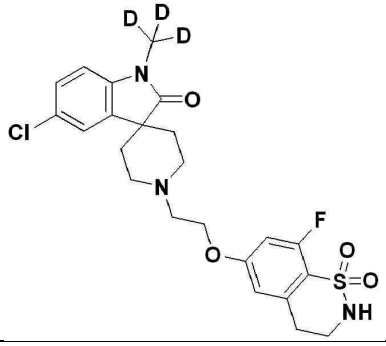
388		5-클로로-1'-[2-({4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
389		5-클로로-1'-[2-({4-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
390		5-클로로-1'-[2-({8-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리도[2,3-*d*]피리다진-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
391		5-클로로-1'-[2-({8-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리도[2,3-*d*]피리다진-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
392		5-클로로-1'-[2-({2-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
393		5-클로로-1'-[2-({2-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

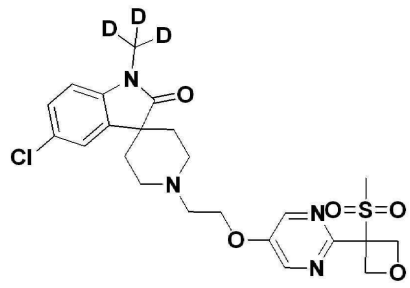
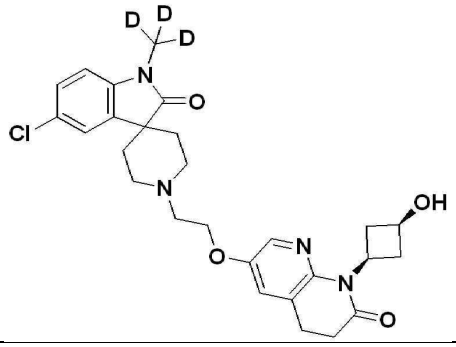
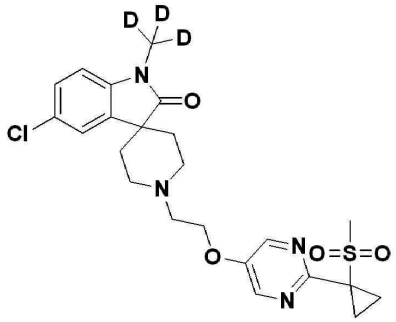
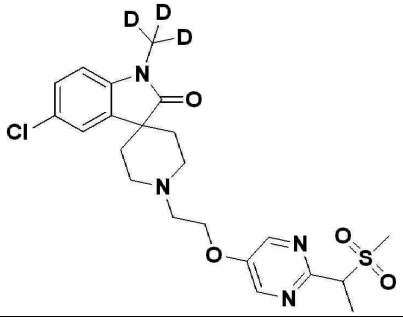
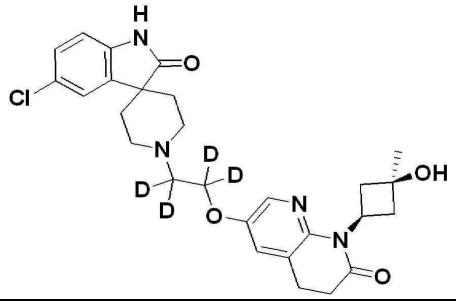
394		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-2*H*,3*H*-[1,3]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
395		5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
396		5-클로로-1'-{2-[(2-{6-하이드록시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
397		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-에틸-3-하이드록시아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
398		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
399		5-클로로-1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

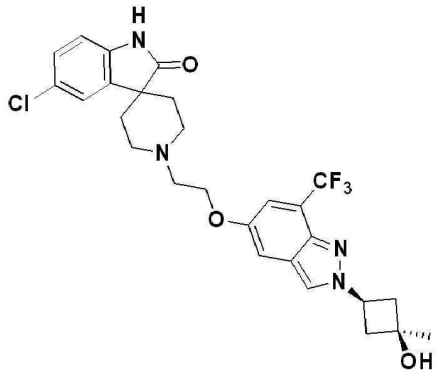
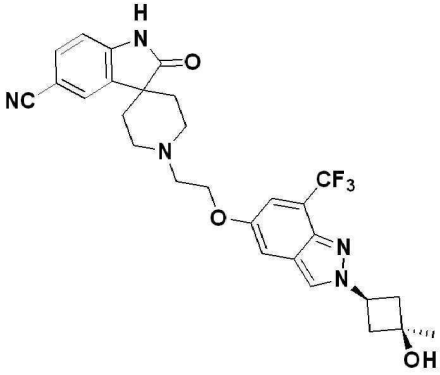
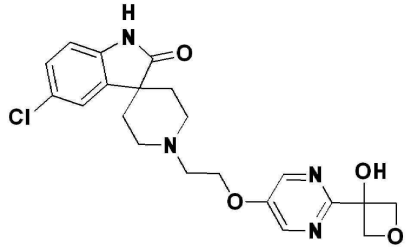
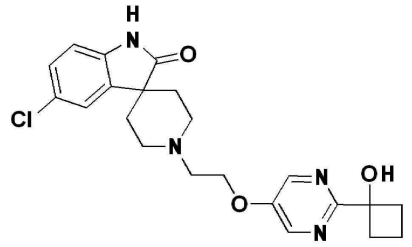
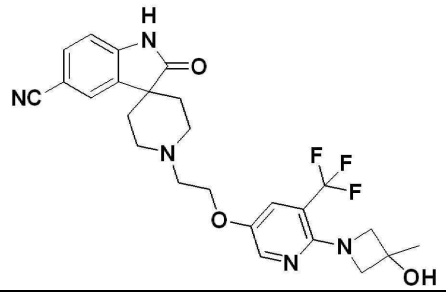
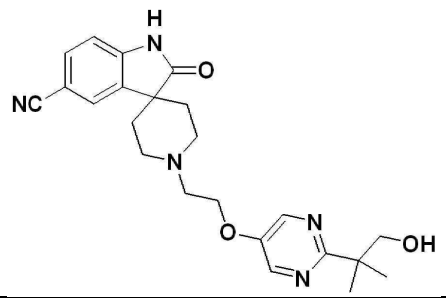
400		5,7-다이클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
401		5-클로로-1'-(2-{[6-(1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
402		5-클로로-1'-[2-({6-[(2*S* 또는 2*R*)-1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
403		5-클로로-1'-[2-({6-[(2*R* 또는 2*S*)-1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
404		2-옥소-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

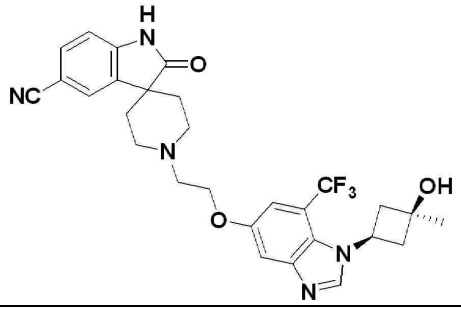
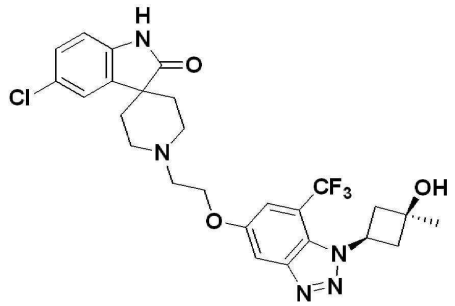
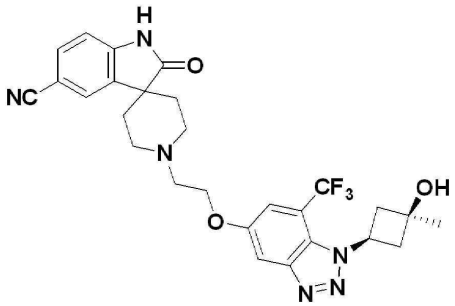
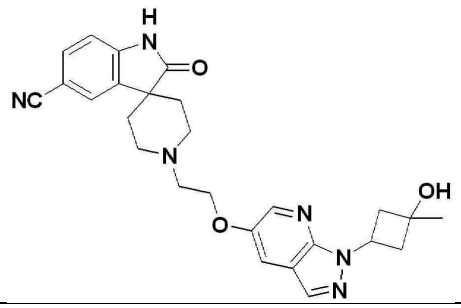
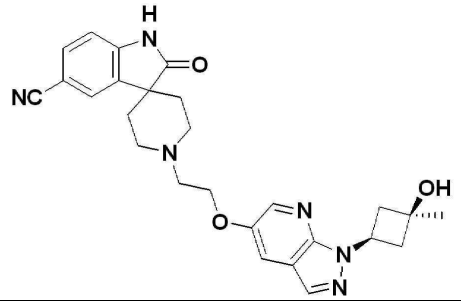
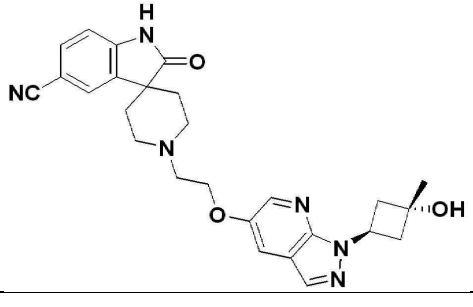
405		5-클로로-1'-(2-{[6-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
406		2-옥소-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
407		5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
408		5-클로로-1'-[2-({1-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
409		5,7-다이클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
410		2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

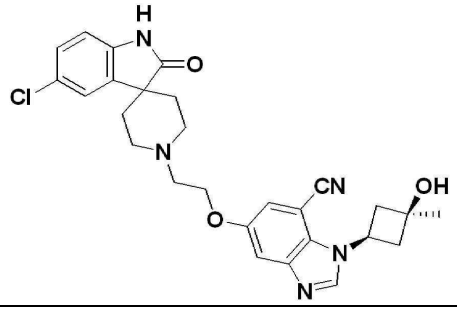
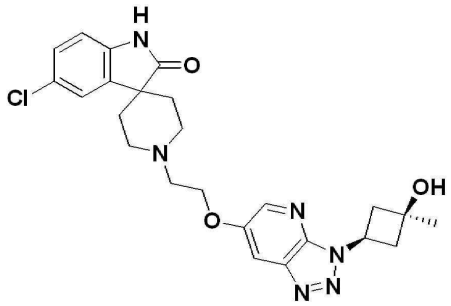
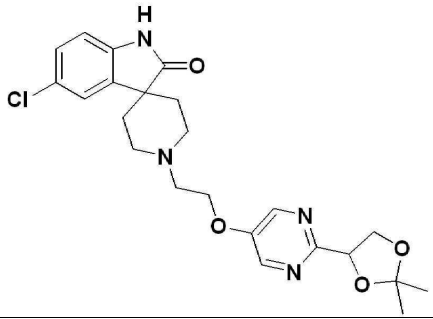
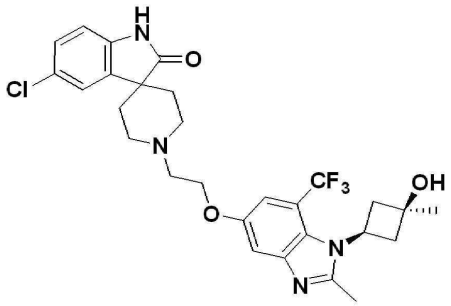
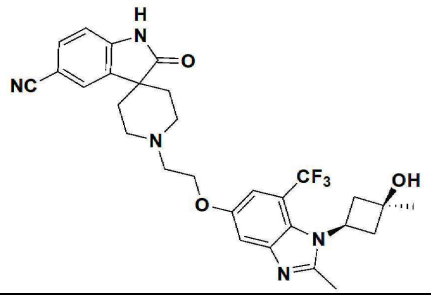
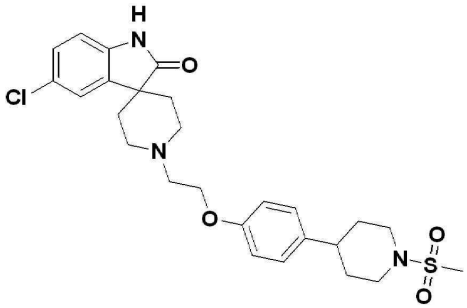
411		1'-(2-{[6-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
412		5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페녹시]에틸}-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
413		5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^{6}-설판일]-3-(트라이플루오로메틸)페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
414		5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-(2-{4-[3-(프로페인-2-설폰일)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
415		5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
416		5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

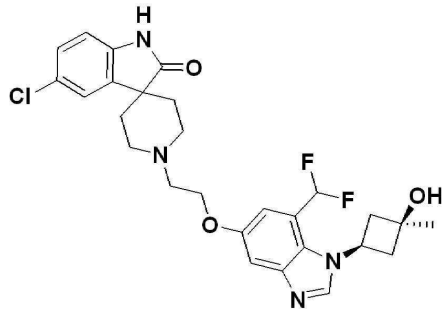
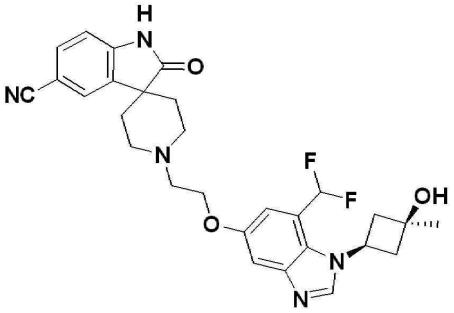
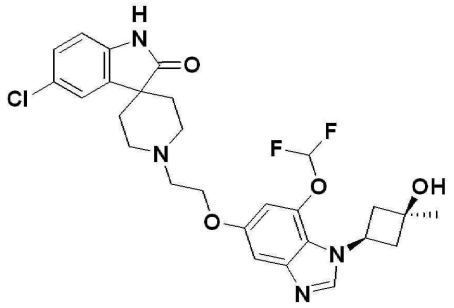
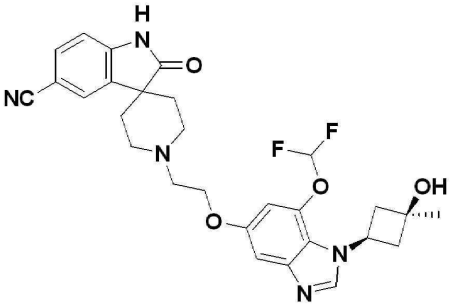
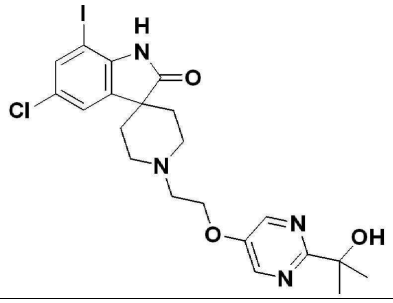
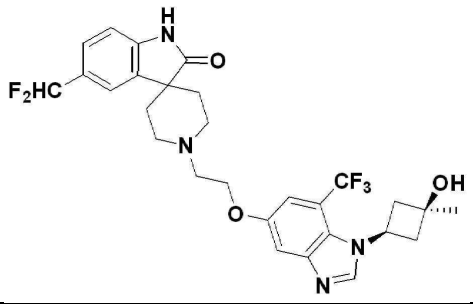
417		5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
418		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
419		5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
420		5-클로로-1'-[2-({2-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
421		6-{2-[5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-1,1-다이온

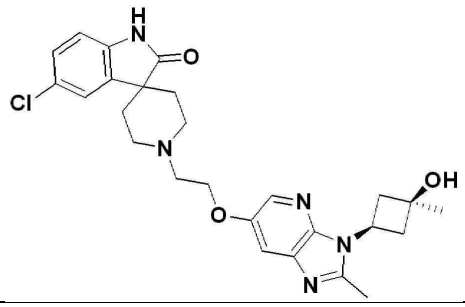
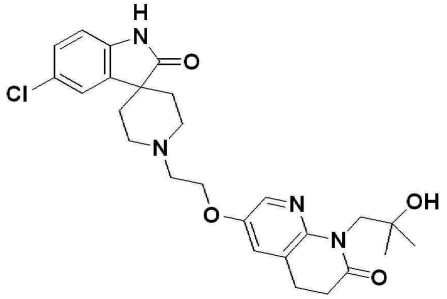
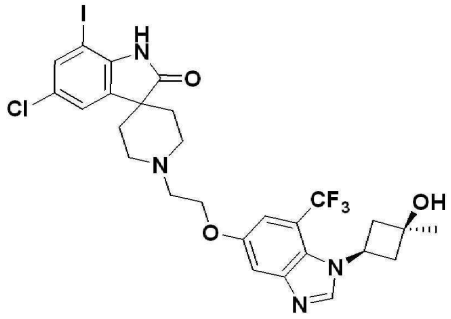
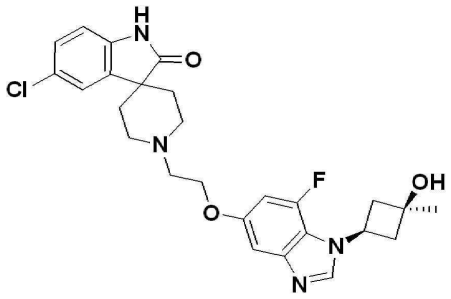
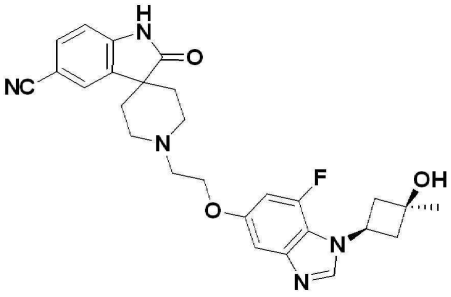
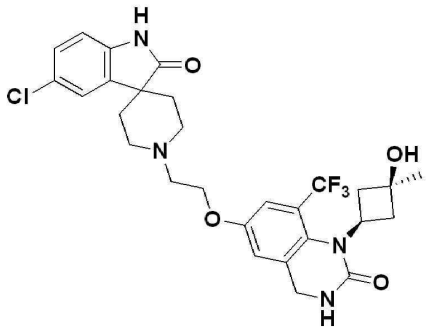
422		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
423		5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
424		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
425		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
426		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

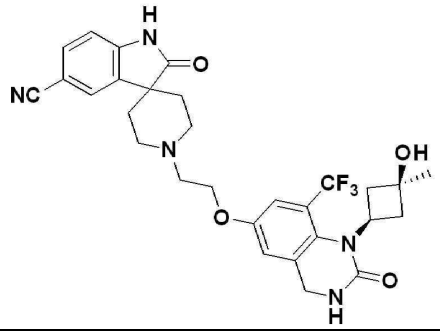
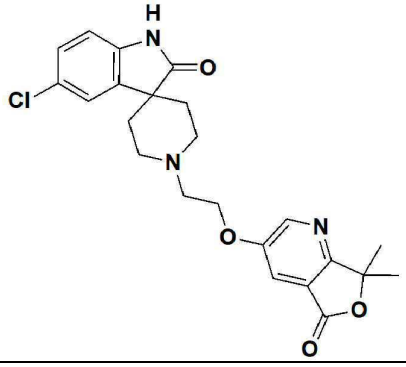
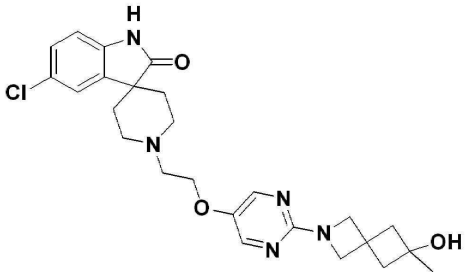
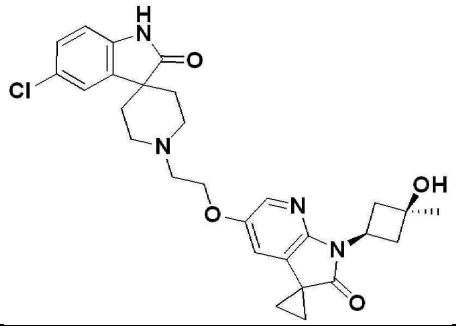
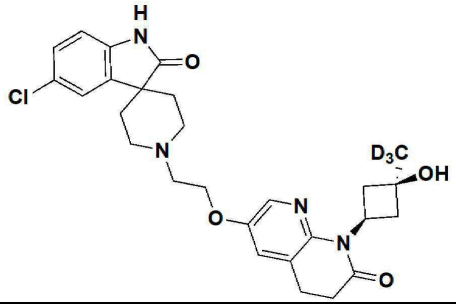
427		5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
428		2-옥소-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
429		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
430		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시사이클로뷰틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
431		1'-(2-{[6-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
432		1'-(2-{[2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

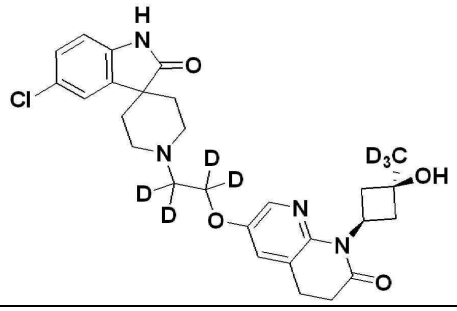
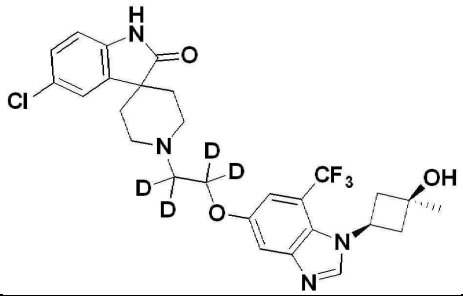
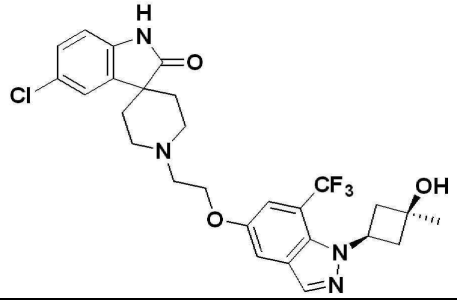
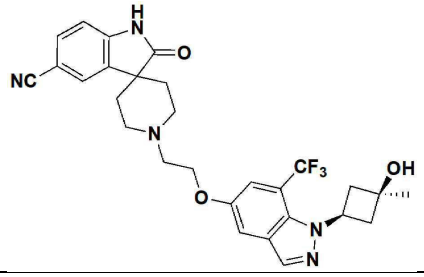
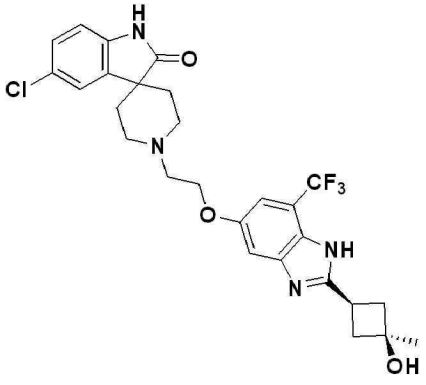
433		2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
434		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3- 벤조트라이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
435		2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3- 벤조트라이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
436		1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3- 메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*] 피리딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
437		2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일} 옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
438		1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3- 메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*] 피리딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴

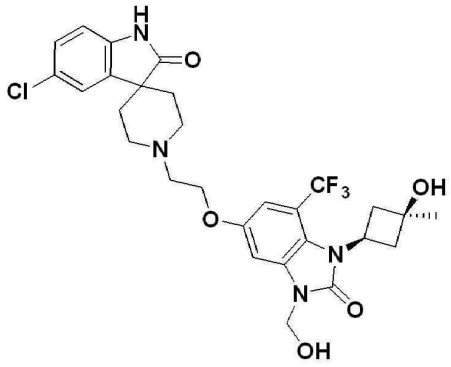
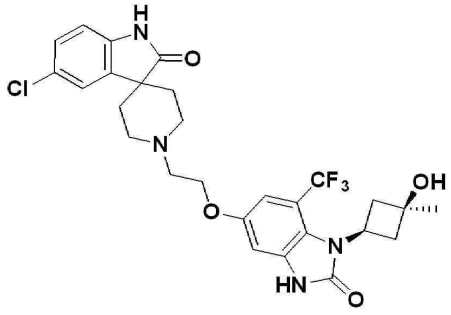
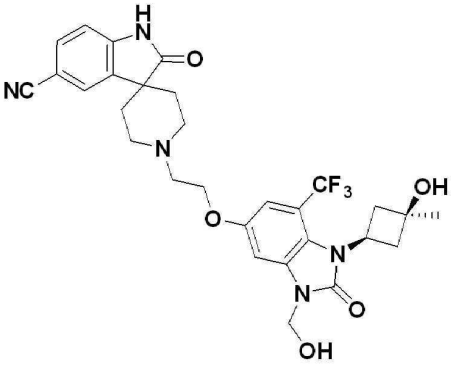
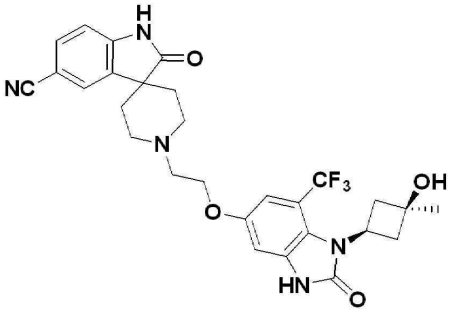
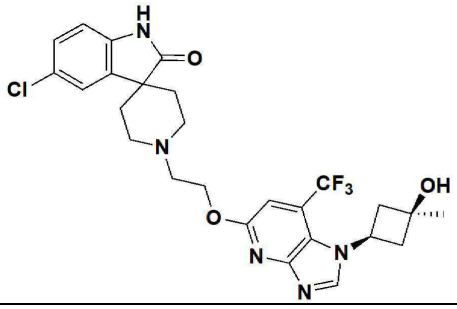
439		5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴
440		5-클로로-1'-[2-({3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
441		5-클로로-1'-(2-{[2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
442		5-클로로-1'-[2-({2-메틸-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
443		1'-[2-({2-메틸-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
444		5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

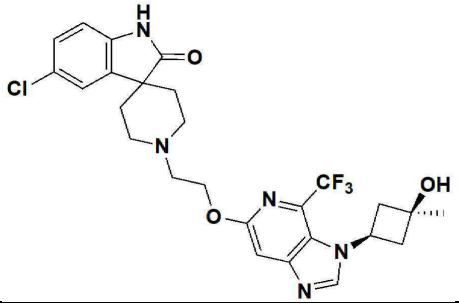
445		5-클로로-1'-(2-{[7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
446		1'-(2-{[7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
447		5-클로로-1'-(2-{[7-(다이플루오로메톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
448		1'-(2-{[7-(다이플루오로메톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
449		5-클로로-1'-(2-{[2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-7-아이오도-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
450		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

451		5-클로로-1'-[2-({2-메틸-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
452		5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
453		5-클로로-7-아이오도-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
454		5-클로로-1'-[2-({7-플루오로-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
455		1'-[2-({7-플루오로-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
456		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

457		2-옥소-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
458		5-클로로-1'-[2-({7,7-다이메틸-5-옥소-5*H*,7*H*-퓨로[3,4-*b*]피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
459		5-클로로-1'-{2-[(2-{6-하이드록시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
460		5-클로로-1'-(2-{2'-옥소-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-5'-일옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
461		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-($^{2}H_3$)메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

462		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-($^{2}H_3$)메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
463		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
464		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
465		2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
466		5-클로로-1'-[2-({2-[(1r,3s)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

467		5-클로로-1'-(2-{[3-(하이드록시메틸)-2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
468		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온
469		1'-(2-{[3-(하이드록시메틸)-2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴
470		2-옥소-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4’-피페리딘]-5-카보나이트릴
471		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

472		5-클로로-1'-(2-{3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-3*H*-1,3,5- 트라이아자인덴-6-일옥시}에틸)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온

[1140] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 다음으로 이루어진 군에서 선택된다:

[1141] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1142] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1143] 5-브로모-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1144] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1145] 1'-{2-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1146] 5-브로모-1-(2-하이드록시에틸)-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1147] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1148] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1149] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1150] 1'-{2-[(2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1151] 1'-{2-[(2-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1152] 1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1153] 1-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[아제페인-4,3'-인돌]-2'-온;

[1154] 1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1155] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1156] 5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1157] 1'-[2-(4-다이플루오로메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1158] 1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1159] 1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1160] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1161] 5-클로로-1'-{2-[4-(사이클로프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1162] 5,7-다이클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1163] 1-메틸-1'-{2-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1164] 1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1165] 1-메틸-1'-{2-[4-(5-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1166] 1-메틸-1'-[2-(퀴녹살린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1167] 1-메틸-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1168] 5-(2-{1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,3-다이하이드로-1람다6-벤조싸이오펜-1,1-다이온;

[1169] 5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1170] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1171] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(옥세탄-3-일)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1172] 7-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1173] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1174] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1175] 5-클로로-1'-(2-{[1-(프로판-2-일)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1176] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-메테인설폰일프로필)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1177] 5-클로로-1'-{2-[(6-메테인설폰일피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1178] 5-클로로-1'-{2-[(2-메테인설폰일-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1179] 5-클로로-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1180] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1181] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1182] 5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1183] 1-메틸-1'-{2-[4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1184] 1-메틸-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1185] 1-메틸-1'-{2-[(3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1186] 5-클로로-1'-[2-(3-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1187] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1188] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-7-카보나

이트릴;

[1189] 5-클로로-1'-(2-{4-[(3-하이드록시사이클로뷰틸)설폰일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1190] 5-클로로-1'-(2-{[1-(옥세탄-3-일)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1191] 5-클로로-1'-{2-[4-(2-하이드록시에테인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1192] 5-클로로-1'-{1-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]프로판-2-일}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1193] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-5-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1194] 5-클로로-1'-[2-(퀴녹살린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1195] 5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1196] 1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1197] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1198] 5-클로로-1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1199] 5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1200] 5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1201] 5-클로로-1'-{2-[(1-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1202] 1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1203] 5-클로로-1'-[2-(1*H*-인다졸-5-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1204] 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복스아마이드;

[1205] 1'-{2-[(2-아세틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1206] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일-3-메틸페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1207] 5-클로로-1'-[2-(4-다이플루오로메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1208] 1'-[2-(4-다이플루오로메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1209] *N*-{2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]에틸}-*N*-메틸아세트아마이드;

[1210] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1211] 1'-[2-(4-메테인설폰일-3-메틸페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이

트릴;

[1212] 1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1213] 5-클로로-1'-{2-[(2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1214] 5-클로로-1'-(2-{4-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1215] 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드;

[1216] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1217] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,3-다이하이드로-1람다6-벤조싸이오펜-1,1-다이온;

[1218] 1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1219] 1'-{2-[(2-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1220] 5-클로로-1'-(2-{4-[(3-하이드록시사이클로뷰틸)설폰일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1221] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1222] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-2-카복스아마이드;

[1223] 1'-(2-{4-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1224] 1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1225] 5-클로로-1'-[2-(2-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1226] 2-옥소-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1227] 1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1228] 5-클로로-1'-(2-{[1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1229] 5-클로로-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1230] 1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1231] 1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1232] 5-클로로-1'-{1-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]프로판-2-일}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1233] 5-클로로-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1234] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1235] 1'-{1-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1236] 5-클로로-1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1237] 5-클로로-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1238] 5-클로로-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1239] *N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드;

[1240] *N*-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드;

[1241] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메테인설폰일벤조나이트릴;

[1242] 5-클로로-1'-(2-{[1-(2,2-다이플루오로에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1243] 1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1244] 5-클로로-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1245] 메틸 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트;

[1246] 1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1247] 5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1-(2-하이드록시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1248] 1'-(2-{[1-(2,2-다이플루오로에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1249] 5-클로로-1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1250] 2-옥소-1'-{2-[(1,3,3-트라이메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1251] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤즈아마이드;

[1252] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤즈아마이드;

[1253] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리딘-2-카복스아마이드;

[1254] 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2람다6,1-벤조싸이아진-2,2-다이온;

[1255] *N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]메테인설폰아마이드;

[1256] 1'-{2-[(1-메틸-2,2-다이옥소-3,4-다이하이드로-1*H*-2람다6,1-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1257] 5-클로로-1'-(2-{[1-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1258] 5-클로로-1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1259] 1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1260] 5-클로로-1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1261] 5-클로로-1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1262] 5-클로로-1'-[2-(4-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1263] 1'-[2-(3-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1264] 1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1265] 5-클로로-1'-{2-[(8-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1266] 1'-{2-[(8-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1267] 1'-[2-(4-메테인설폰일-3,5-다이메틸페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1268] 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1269] 2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1270] 6-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드;

[1271] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1272] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일-3,5-다이메틸페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1273] 5-클로로-1'-{2-[(3-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1274] 2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1275] 2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1276] 1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1277] 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1278] 1'-{2-[(3-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1279] 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1280] 1'-{2-[4-(1-사이아노-1-메틸에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1281] 2-옥소-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1282] 5-클로로-1'-{2-[(6-메테인설폰일-5-메틸피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1283] 1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1284] 1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1285] 5-클로로-1'-[2-({3-메틸-2-옥소-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1286] 1'-{2-[(6-메테인설폰일-5-메틸피리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1287] 5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-람다6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1288] 1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-람다6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1289] 1'-{2-[(8-아세틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1290] 1'-{2-[(8-아세틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1291] 5-클로로-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1292] 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1293] 1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1294] 5-클로로-1'-[2-(3-클로로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1295] 1'-[2-(3-클로로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1296] 5-클로로-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1297] 5-클로로-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로

[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1298] 2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1299] 1'-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1300] 2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1301] 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1302] 2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1303] 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1304] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메틸벤즈아마이드;

[1305] 5-클로로-1'-{2-[(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1306] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로-*N*,*N*-다이메틸벤즈아마이드;

[1307] 5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(모폴린-4-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1308] 4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]-1람다6-싸이오모폴린-1,1-다이온;

[1309] 1'-[2-(4-{[1-(아제티딘-1-카보닐)사이클로프로필]설폰일}페녹시)에틸]-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1310] 5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(3-메테인설폰일아제티딘-1-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1311] 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1람다6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온;

[1312] 1'-{2-[(2-메틸-1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1람다6,2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1313] 1'-{2-[4-(아제티딘-1-카보닐)-3-플루오로페녹시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1314] 5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1315] 5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1316] 1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1317] 1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1318] *N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드;

[1319] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로-*N*-메틸벤즈아마이드;

[1320] 1-(2-하이드록시에틸)-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1321] *N*-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드;

[1322] 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]-*N*-메틸사이클로프로페인-1-카복스아마이드;

[1323] 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1324] 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]-*N*,*N*-다이메틸사이클로프로페인-1-카복스아마이드;

[1325] 1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1326] 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이하이드록시에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1327] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*,*N*-다이메틸피리딘-2-카복스아마이드;

[1328] 4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤즈아마이드;

[1329] 1'-{2-[4-(3-아미노아제티딘-1-카보닐)-3-플루오로페녹시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1330] 5-클로로-1'-[2-({6-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1331] 5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1332] 5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1333] 5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1334] 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1335] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1336] 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1337] *N*-{1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]아제티딘-3-일}메테인설폰아마이드;

[1338] 1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1339] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸벤즈아마이드;

[1340] 1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-람다6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페

리딘]-5-카보나이트릴;

[1341] 1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1342] 5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-람다6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1343] 5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1344] 5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-람다6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1345] 1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-람다6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1346] 1'-[2-(4-{[다이메틸(옥소)-람다6-설판일리덴]아미노}페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1347] 1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1348] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1349] 1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1350] 1'-{2-[3-(다이플루오로메톡시)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1351] 5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메톡시)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1352] 5-클로로-1'-{2-[(6-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]설폰일}피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1353] 1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1354] 1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1355] 1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1356] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1357] 1'-{2-[(7-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1358] 1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1359] 1'-{2-[4-(4-메테인설폰일옥산-4-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1360] 5-클로로-1'-{2-[4-(4-메테인설폰일옥산-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1361] 1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페

리딘]-5-카보나이트릴;

[1362] 5-클로로-1'-(2-{3-옥소-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-5-일옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1363] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1364] *N*-(4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)페닐)메테인설폰아마이드;

[1365] 1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1366] 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-3,4-다이하이드로-2*H*-1람다6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온;

[1367] 2-옥소-1'-{2-[(1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1368] 5-클로로-1'-{2-[(1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1369] 5-클로로-1'-{2-[(7-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1370] 1'-{2-[(1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1람다6,2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1371] 5-클로로-1'-[2-({2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1372] 3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸옥세테인-3-카복스아마이드;

[1373] 3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*,*N*-다이메틸옥세테인-3-카복스아마이드;

[1374] 2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1람다6-싸이올레인-1,1-다이온;

[1375] 2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1람다6-싸이올레인-1,1-다이온;

[1376] 1'-[2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1377] 1'-(2-{4-[3-(아제티딘-1-카보닐)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1378] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리미딘-2-카복스아마이드;

[1379] 2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1람다6-싸이올레인-1,1-다이온;

[1380] 1'-(2-{4-[3-(에테인설폰일)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1381] 2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로판아마이드;

[1382] 1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1람다6-싸이올란-2-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페

리딘]-5-카보나이트릴;

[1383] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤즈아마이드;

[1384] 1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1385] 1'-[2-({2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1386] 1'-(2-{4-[3-(3-플루오로아제티딘-1-카보닐)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1387] 4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤즈아마이드;

[1388] 5-클로로-1'-[2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1389] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1390] *N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-(2-하이드록시에틸)메테인설폰아마이드;

[1391] 6-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]-2람다6-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인-2,2-다이온;

[1392] 5-클로로-1'-[2-(3-플루오로-4-{6-메테인설폰일-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보닐}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1393] 4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조일]-1람다6-싸이오모폴린-1,1-다이온;

[1394] 5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시에틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1395] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1396] 1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1람다6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3,5-다이플루오로페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1397] 4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조일]-1람다6-싸이오모폴린-1,1-다이온;

[1398] 1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1람다6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1399] 1'-(2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1400] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1401] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1402] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1403] 4-(4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}

-2-(트라이플루오로메틸)벤조일)-1람다6-싸이오모폴린-1,1-다이온;

[1404] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-(1,1-다이옥소-1람다6-싸이올란-3-일)-2-플루오로벤즈아마이드;

[1405] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1406] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1407] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-(1,1-다이옥소-1람다6-싸이안-4-일)-2-플루오로벤즈아마이드;

[1408] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-(1,1-다이옥소-1람다6-싸이올란-3-일)-2-플루오로벤즈아마이드;

[1409] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-(1,1-다이옥소-1람다6-싸이올란-3-일)-2-플루오로벤즈아마이드;

[1410] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1411] 5-(다이플루오로메톡시)-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1412] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1413] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1414] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1415] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1416] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*][1,3]옥사진-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1417] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1418] 5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1419] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1420] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1421] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1422] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1423] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1424] 5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[(7-옥소-8-{[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-

1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1425] 5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-8-{[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1426] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1427] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1428] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1429] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-(프로판-2-일)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1430] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1431] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1432] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({8-[(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)메틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1433] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1434] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1435] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1436] 5-(다이플루오로메톡시)-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1437] 5-클로로-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1438] 5-클로로-1'-[2-({8-[(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)메틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1439] 5-(다이플루오로메톡시)-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1440] 5-클로로-7-아이오도-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1441] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-(프로판-2-일)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1442] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1443] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1444] 1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1445] 5-클로로-1'-(2-{[5-(다이플루오로메틸)-7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로

-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1446] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[5-(다이플루오로메틸)-7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1447] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1448] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1449] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1450] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({2-옥소-1-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1451] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1452] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({2-옥소-1-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1453] 5-클로로-1'-[2-({1-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1454] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({1-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1455] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1456] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1457] 5-클로로-1'-[2-({1-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1458] 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-4-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*,4*H*-피리도[2,3-*b*]피라진-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1459] 5-클로로-1'-(2-{[4-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1460] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1461] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리도[2,3-*d*]피리다진-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1462] 5-클로로-1'-(2-{[4-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1463] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리도[2,3-*d*]피리다진-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1464] 5-클로로-1'-(2-{[4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1465] 5-클로로-1'-[2-({3-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1466] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-3-[3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥

시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1467] 5-클로로-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]-1,7-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1468] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-2*H*,3*H*-[1,3]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1469] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1470] 5-클로로-1'-{2-[(2-{6-하이드록시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1471] 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-에틸-3-하이드록시아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1472] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1473] 5-클로로-1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1474] 5,7-다이클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1475] 5-클로로-1'-(2-{[6-(1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1476] 5-클로로-1'-(2-{[6-(1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1477] 5-클로로-1'-(2-{[6-(1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1478] 1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1479] 5-클로로-1'-(2-{[6-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1480] 1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1481] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1482] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1483] 5,7-다이클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1484] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1485] 1'-(2-{[6-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1486] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페녹시]에틸}-1-(2H3)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1487] 5-클로로-1-(2H3)메틸-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-람다6-설판일]-3-(트라이플루오로메틸)페녹시}에틸)-

1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1488] 5-클로로-1-(2H3)메틸-1'-(2-{4-[3-(프로페인-2-설폰일)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1489] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1-(2H3)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1490] 5-클로로-1-(2H3)메틸-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1491] 5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1-(2H3)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1492] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2H3)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1493] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1-(2H3)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1494] 5-클로로-1'-[2-({2-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1-(2H3)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1495] 6-{2-[5-클로로-1-(2H3)메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2*H*-1람다6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온;

[1496] 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-(2H3)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1497] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1-(2H3)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1498] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-(2H3)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1499] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-(2H3)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1500] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}(1,1,2,2-2H4)에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1501] 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1502] 1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1503] 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1504] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시사이클로뷰틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1505] 1'-(2-{[6-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1506] 1'-(2-{[2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1507] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1508] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-5-

일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1509] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1510] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1511] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1512] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1513] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴;

[1514] 5-클로로-1'-(2-{[3-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1515] 5-클로로-1'-(2-{[2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1516] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1517] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1518] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1519] 5-클로로-1'-(2-{[7-(다이플루오로메틸)-1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1520] 1'-(2-{[7-(다이플루오로메틸)-1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1521] 5-클로로-1'-(2-{[7-(다이플루오로메톡시)-1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1522] 1'-(2-{[7-(다이플루오로메톡시)-1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1523] 5-클로로-1'-(2-{[2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-7-아이오도-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1524] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1525] 5-클로로-1'-(2-{[3-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-2-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1526] 5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1527] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-7-아이오도-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1528] 5-클로로-1'-(2-{[7-플루오로-1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1529] 1'-(2-{[7-플루오로-1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-

다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1530] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-2-옥소-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1531] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-2-옥소-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-6-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1532] 5-클로로-1'-[2-({7,7-다이메틸-5-옥소-5*H*,7*H*-퓨로[3,4-*b*]피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1533] 5-클로로-1'-{2-[(2-{6-하이드록시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1534] 5-클로로-1'-{2-[1'-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-2'-옥소-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-5'-일옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1535] 5-클로로-1'-[2-({8-[3-하이드록시-3-(2H3)메틸사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1536] 5-클로로-1'-[2-({8-[3-하이드록시-3-(2H3)메틸사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)(1,1,2,2-2H4)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1537] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}(1,1,2,2-2H4)에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1538] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1539] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1540] 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1541] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-3-(하이드록시메틸)-2-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1542] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-2-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1543] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-3-(하이드록시메틸)-2-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1544] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-2-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1545] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온; 및

[1546] 5-클로로-1'-(2-{3-[(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-3*H*-1,3,5-트라이아자인덴-6-일옥시}에틸)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온.

[1547] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 다음으로 이루어진 군에서 선택된다:

[1548] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1549] 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S*)-1-메테인설폰일에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1550] 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R*)-1-메테인설폰일에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-

3,4'-피페리딘]-2-온;

[1551] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1552] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1553] 5-(다이플루오로메톡시)-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1554] 5,7-다이클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1555] 7-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1556] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-7-카보나이트릴;

[1557] 5-클로로-1'-[(2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1558] 5-클로로-1'-[(2*S*)-2-(4-메테인설폰일페녹시)프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1559] 1'-[(2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1560] 1'-[(2*S*)-2-(4-메테인설폰일페녹시)프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1561] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-메테인설폰일프로필)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1562] 5-클로로-1'-(2-{[1-(옥세탄-3-일)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1563] 5-클로로-1'-(2-{[1-(프로판-2-일)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1564] 5-클로로-1'-[2-(4-{[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1565] 5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1566] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1567] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1568] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1569] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(옥세탄-3-일)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1570] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1571] 5-브로모-1-(2-하이드록시에틸)-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1572] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1573] 1-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[아제페인-4,3'-인돌]-2'-온;

[1574] 5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1575] 1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1576] 1-메틸-1'-{2-[(3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1577] 1-메틸-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1578] 1-메틸-1'-{2-[4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1579] 5-(2-{1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,3-다이하이드로-1λ^6-벤조싸이오펜-1,1-다이온;

[1580] 1-메틸-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1581] 1-메틸-1'-[2-(퀴녹살린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1582] 1-메틸-1'-{2-[4-(5-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1583] 1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1584] 1-메틸-1'-{2-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1585] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1586] 5-클로로-1'-(2-{4-[(1*S*)-1-메테인설폰일에틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1587] 5-클로로-1'-(2-{4-[(1*R*)-1-메테인설폰일에틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1588] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1589] 1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1590] 5-클로로-1'-{2-[4-(사이클로프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1591] 1'-[2-(4-다이플루오로메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1592] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤즈아마이드;

[1593] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤즈아마이드;

[1594] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리딘-2-카복스아마이드;

[1595] 5-클로로-1'-[2-(2-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1596] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메틸벤즈아마이드;

[1597] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메테인설폰일벤조나이트릴;

[1598] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*,*N*-다이메틸피리딘-2-카복스아마이드;

[1599] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸벤즈아마이드;

[1600] 5-클로로-1'-{2-[(1-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1601] 5-클로로-1'-{2-[(2-메테인설폰일-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1602] 1'-{2-[(2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1603] 1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1604] 1'-{2-[(2-아세틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1605] 1'-{2-[(2-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1606] 1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1607] 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복스아마이드;

[1608] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-2-카복스아마이드;

[1609] 5-클로로-1'-[2-(퀴녹살린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1610] 5-클로로-1'-[2-(3-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1611] 5-클로로-1'-{2-[(6-메테인설폰일피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1612] 5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1613] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-5-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1614] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1615] 5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1616] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1617] 1'-{2-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1618] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1619] 5-브로모-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-``온;

[1620] 1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1621] 1'-[2-(3-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1622] *N*-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드;

[1623] *N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드;

[1624] 1'-[2-(4-{[다이메틸(옥소)-λ^6-설판일리덴]아미노}페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1625] 5-클로로-1'-{2-[(8-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스

파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1626] 1'-{2-[(8-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1627] 1'-{2-[(8-아세틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1628] 1'-{2-[(8-아세틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1629] 5-클로로-1'-{2-[(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1630] 2-옥소-1'-{2-[(1,3,3-트라이메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1631] 1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1632] 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1633] 5-클로로-1'-[2-({1-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1634] 5-클로로-1'-[2-(1*H*-인다졸-5-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1635] 5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1636] 5-클로로-1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1637] 1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1638] 메틸 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트;

[1639] 5-클로로-1'-(2-{4-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1640] 1'-(2-{4-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1641] 5-클로로-1'-{2-[(2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1642] 1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1643] 2-옥소-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1644] 5-클로로-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1645] *N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-(2-하이드록시에틸)메테인설폰아마이드;

[1646] 5-클로로-1'-(2-{[1-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1647] 1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1648] 1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1649] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1650] 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^{6},1-벤조싸이아진-2,2-다이온;

[1651] 1'-{2-[(1-메틸-2,2-다이옥소-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^{6},1-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1652] 1'-(2-{[1-(2,2-다이플루오로에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1653] 5-클로로-1'-(2-{[1-(2,2-다이플루오로에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1654] 1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1655] 5-클로로-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1656] 1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1657] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일-3-메틸페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1658] 1'-[2-(4-메테인설폰일-3-메틸페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1659] 5-클로로-1'-[2-(4-다이플루오로-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1660] 1'-[2-(4-다이플루오로메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1661] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1662] 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1663] (*S*)-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1664] (*R*)-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1665] 2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1666] (*S*)-2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1667] (*R*)-2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1668] 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1669] (*S*)-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1670] (*R*)-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1671] 2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1672] (*S*)-2-옥소-1'-(2-((3-옥소-1,2,3,5,6,10b-헥사하이드로피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일)옥시)에틸)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1673] (*R*)-2-옥소-1'-(2-((3-옥소-1,2,3,5,6,10b-헥사하이드로피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일)옥시)에틸)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1674] *N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드;

[1675] *N*-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드;

[1676] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일-3,5-다이메틸페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1677] 1'-[2-(4-메테인설폰일-3,5-다이메틸페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1678] 5-클로로-1'-{2-[(3-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1679] 1'-{2-[(3-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1680] 1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1681] (*S*)-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1682] (*R*)-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1683] 5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1684] 1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1685] (*S*)-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1686] (*R*)-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1687] 1'-{2-[(6-메테인설폰일-5-메틸피리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1688] 5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1689] (*S*)-5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1690] (*R*)-5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1691] 2-옥소-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1692] 5-클로로-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1693] 5-클로로-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1694] 5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1695] (*S*)-5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1696] (*R*)-5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1697] 1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1698] (*S*)-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1699] (*R*)-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1700] 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온;

[1701] 1'-{2-[(2-메틸-1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1702] 5-클로로-1'-[2-(3-클로로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1703] 1'-[2-(3-클로로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1704] 1'-{2-[4-(1-사이아노-1-메틸에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1705] 5-클로로-1'-[2-({6-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1706] 1-(2-하이드록시에틸)-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1707] 5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1708] 5-클로로-1'-{2-[(6-메테인설폰일-5-메틸피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1709] 5-클로로-1'-(2-{[1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1710] 5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메톡시)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1711] 1'-{2-[3-(다이플루오로메톡시)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1712] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1713] 1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1714] 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-1,1-다이온;

[1715] 1'-{2-[(1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1716] 1'-{2-[(7-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1717] 2-옥소-1'-{2-[(1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1718] 5-클로로-1'-{2-[(1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1719] 5-클로로-1'-[2-({2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1720] 1'-[2-({2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1721] 1'-(2-{4-[3-(에테인설폰일)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1722] 2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1λ^{6}-싸이올레인-1,1-다이온;

[1723] (*S*)-2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1λ^{6}-싸이올레인-1,1-다이온;

[1724] (*R*)-2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1λ^{6}-싸이올레인-1,1-다이온;

[1725] 1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^{6}-싸이올란-2-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1726] 5-클로로-1'-(2-{3-옥소-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-5-일옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1727] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1728] 1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1729] 5-클로로-1'-[2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1730] 1'-[2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1731] 1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1732] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1733] *N*-(4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)페닐)메테인설폰아마이드;

[1734] 1'-{2-[4-(4-메테인설폰일옥산-4-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1735] 5-클로로-1'-{2-[4-(4-메테인설폰일옥산-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1736] 1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1737] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1738] 1'-(2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1739] 5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시에틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1740] *N*-{2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]에틸}-*N*-메틸아세트아마이드;

[1741] 1'-{2-[(2-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1742] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1743] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,3-다이하이드로-1λ^6-벤조싸이오펜-1,1-다이온;

[1744] 5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1745] 5-클로로-1'-{2-[4-(2-하이드록시에테인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1746] 5-클로로-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1747] 클로로-1'-[(2*S*)-1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1748] 클로로-1'-[(2*R*)-1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1749] 1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1750] (*S*)-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1751] (*R*)-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1752] 5-클로로-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1753] 5-클로로-1'-[(2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1754] 5-클로로-1'-[(2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1755] 5-클로로-1'-[(2*R*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1756] 5-클로로-1'-[(2*R*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1757] 5-클로로-1'-[(2*S*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1758] 5-클로로-1'-[(2*S*)-1-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1759] 1'-[(2*S*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]프로판-2-일]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1760] 1'-[(2*S*)-1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1761] *N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]메테인설폰아마이드;

[1762] 5-클로로-1'-[2-(4-{[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1763] 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이하이드록시에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1764] 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1765] 5-클로로-1'-(2-{3-[(1*S*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1766] 5-클로로-1'-(2-{3-[(1*R*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1767] 1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1768] 1'-(2-{3-[(1*S*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1769] 1'-(2-{3-[(1*R*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1770] 5-클로로-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1771] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1772] 5-클로로-1'-[2-(4-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1773] 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]-*N*-메틸사이클로프로페인-1-카복스아마이드;

[1774] 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]-*N*,*N*-다이메틸사이클로프로페인-1-카복스아마이드;

[1775] 1'-[2-(4-{[1-(아제티딘-1-카보닐)사이클로프로필]설폰일}페녹시)에틸]-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1776] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로-*N*-메틸벤즈아마이드;

[1777] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로-*N*,*N*-다이메틸벤즈아마이드;

[1778] 5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(모폴린-4-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1779] 4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온;

[1780] 5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(3-메테인설폰일아제티딘-1-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1781] 1'-{2-[4-(아제티딘-1-카보닐)-3-플루오로페녹시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1782] 5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1783] 1'-{2-[4-(3-아미노아제티딘-1-카보닐)-3-플루오로페녹시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1784] *N*-{1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]아제티딘-3-일}메테인설폰아마이드;

[1785] 4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤즈아마이드;

[1786] 6-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]-2λ^6-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인-2,2-다이온;

[1787] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이안-4-일)-2-플루오로벤즈아마이드;

[1788] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이올란-3-일)-2-플루오로벤즈아마이드;

[1789] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-[(3*S*)-1,1-다이옥소-1λ^6-싸이올란-3-일]-2-플루오로벤즈아마이드;

[1790] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-[(3*R*)-1,1-다이옥소-1λ^6-싸이올란-3-일]-2-플루오로벤즈아마이드;

[1791] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1792] 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드;

[1793] 6-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드;

[1794] 5-클로로-1'-[2-({3-메틸-2-옥소-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1795] 5-클로로-1'-{2-[(6-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]설폰일}피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1796] 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤즈아마이드;

[1797] 4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤즈아마이드;

[1798] 1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1799] 1'-(2-{4-[3-(3-플루오로아제티딘-1-카보닐)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1800] 1'-(2-{4-[3-(아제티딘-1-카보닐)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1801] 3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*,*N*-다이메틸옥세테인-3-카복스아마이드;

[1802] 3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸옥세테인-3-카복스아마이드;

[1803] 5-클로로-1'-{2-[(7-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1804] 2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로판아마이드;

[1805] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리미딘-2-카복스아마이드;

[1806] 4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조일]-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온;

[1807] 1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3,5-다이플루오로페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1808] 1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1809] 1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1810] (*S*)-1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1811] (*R*)-1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1812] 5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1-(2-하이드록시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1813] 1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1814] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1815] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1816] 5-클로로-1'-(2-{4-[(시스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1817] 5-클로로-1'-(2-{4-[(트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1818] 4-(4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)벤조일)-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온;

[1819] 4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조일]-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온;

[1820] 5-클로로-1'-[2-(3-플루오로-4-{6-메테인설폰일-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보닐}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1821] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1822] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1823] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*][1,3]옥사진-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1824] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1825] 5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1826] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1827] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1828] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1829] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1830] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1831] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1832] 5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이

드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1833] 5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1834] 5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1835] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1836] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1837] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1838] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-(프로판-2-일)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1839] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1840] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1841] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({8-[(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)메틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1842] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1843] 5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1844] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1845] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1846] 5-(다이플루오로메톡시)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1847] 5-클로로-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1848] 5-클로로-1'-[2-({8-[(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)메틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1849] 5-(다이플루오로메톡시)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1850] 5-클로로-7-아이오도-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1851] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시-3-(프로판-2-일)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1852] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1853] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이

하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1854] 1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1855] 5-클로로-1'-(2-{[5-(다이플루오로메틸)-7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1856] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[5-(다이플루오로메틸)-7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1857] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1858] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1859] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1860] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1861] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1862] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({2-옥소-1-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1863] 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1864] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1865] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1866] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1867] 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1868] 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-4-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*,4*H*-피리도[2,3-*b*]피라진-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1869] 5-클로로-1'-(2-{[4-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1870] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1871] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리도[2,3-*d*]피리다진-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1872] 5-클로로-1'-(2-{[4-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1873] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리도[2,3-*d*]피리다진-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1874] 5-클로로-1'-(2-{[4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스

파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1875] 5-클로로-1'-[2-({3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1876] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1877] 5-클로로-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]-1,7-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1878] 1'-[2-({6-[(1*S*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1879] 1'-[2-({6-[(1*R*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1880] 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1881] 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1882] 5-클로로-1'-[2-({2-[(2*S*)-1,2-다이하이드록시프로판-2-일]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1883] 5-클로로-1'-[2-({2-[(2*R*)-1,2-다이하이드록시프로판-2-일]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1884] 5-클로로-1'-[2-({6-[(1*S*)-1,2-다이하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1885] 5-클로로-1'-[2-({6-[(1*R*)-1,2-다이하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1886] 5-클로로-1'-[2-({6-[(2*S*)-1,2-다이하이드록시프로판-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1887] 5-클로로-1'-[2-({6-[(2*R*)-1,2-다이하이드록시프로판-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1888] 5-클로로-1'-[2-({8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,7-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1889] 5-클로로-1'-[2-({8-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,7-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1890] 5-클로로-1'-[2-({4-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1891] 5-클로로-1'-[2-({4-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1892] 5-클로로-1'-[2-({8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리도[2,3-*d*]피리다진-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1893] 5-클로로-1'-[2-({8-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리도[2,3-*d*]피리다진-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1894] 5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1895] 5-클로로-1'-[2-({2-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로

스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1896] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-2*H*,3*H*-[1,3]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1897] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1898] 5-클로로-1'-{2-[(2-{6-하이드록시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1899] 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-에틸-3-하이드록시아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1900] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1901] 5-클로로-1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1902] 5,7-다이클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1903] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1,2-다이하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1904] 5-클로로-1'-[2-({2-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1905] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1906] 5-클로로-1'-(2-{[5-(다이플루오로메틸)-7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1907] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[5-(다이플루오로메틸)-7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1908] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1909] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1910] 5-클로로-1'-(2-{4-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1911] 5-클로로-1'-[2-({2-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1912] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(1r,3s)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1913] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1914] 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1915] 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1916] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트

라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1917] 2-옥소-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1918] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(1r,3s)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1919] 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1920] 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-4-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*,4*H*-피리도[2,3-*b*]피라진-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1921] 5-클로로-1'-[2-({3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1922] 5-클로로-1'-(2-{[6-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1923] 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1924] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1925] 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R* 또는 1*S*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1926] 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S* 또는 1*R*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1927] 5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1928] 5-클로로-1'-[2-({2-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1929] 5-클로로-1'-(2-{[6-(1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1930] 5-클로로-1'-[2-({6-[(2*S* 또는 2*R*)-1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1931] 5-클로로-1'-[2-({6-[(2*R* 또는 2*S*)-1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1932] 2-옥소-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1933] 5-클로로-1'-(2-{[6-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1934] 2-옥소-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1935] 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1936] 5-클로로-1'-[2-({1-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1937] 5,7-다이클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나

프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1938] 2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1939] 1'-(2-{[6-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1940] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페녹시]에틸}-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1941] 5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^{6}-설판일]-3-(트라이플루오로메틸)페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1942] 5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-(2-{4-[3-(프로페인-2-설폰일)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1943] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1944] 5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1945] 5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1946] 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1947] 5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1948] 5-클로로-1'-[2-({2-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1949] 6-{2-[5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-1,1-다이온;

[1950] 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1951] 5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1952] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1953] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1954] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘

-3-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_{4}$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1955] 5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1956] 2-옥소-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1957] 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1958] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시사이클로뷰틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1959] 1'-(2-{[6-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1960] 1'-(2-{[2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1961] 2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1962] 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1963] 2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1964] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1965] 2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1966] 1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1967] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴;

[1968] 5-클로로-1'-[2-({3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1969] 5-클로로-1'-(2-{[2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1970] 5-클로로-1'-[2-({2-메틸-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1971] 1'-[2-({2-메틸-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1972] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1973] 5-클로로-1'-(2-{[7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1974] 1'-(2-{[7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1975] 5-클로로-1'-(2-{[7-(다이플루오로메톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1976] 1'-(2-{[7-(다이플루오로메톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1977] 5-클로로-1'-(2-{[2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-7-아이오도-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1978] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1979] 5-클로로-1'-[2-({2-메틸-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1980] 5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1981] 5-클로로-7-아이오도-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1982] 5-클로로-1'-[2-({7-플루오로-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1983] 1'-[2-({7-플루오로-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1984] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1985] 2-옥소-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1986] 5-클로로-1'-[2-({7,7-다이메틸-5-옥소-5*H*,7*H*-퓨로[3,4-*b*]피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1987] 5-클로로-1'-{2-[(2-{6-하이드록시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1988] 5-클로로-1'-(2-{2'-옥소-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-5'-일옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1989] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-($^{2}H_3$)메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1990] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-($^{2}H_3$)메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1991] 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1992] 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1993] 2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1994] 5-클로로-1'-[2-({2-[(1r,3s)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1995] 5-클로로-1'-(2-{[3-(하이드록시메틸)-2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1996] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[1997] 1'-(2-{[3-(하이드록시메틸)-2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1998] 2-옥소-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4' -피페리딘]-5-카보나이트릴;

[1999] 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온;

[2000] 5-클로로-1'-(2-{3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-3*H*-1,3,5-트라이아자인덴-6-일옥시}에틸)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온,

[2001] 또는 이들의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2002] 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 동위원소로 표지된 형태, 예컨대 본원에 상술한 특정 화합물들 중 임의의 화합물의 중수소 또는 삼중수소 형태(적어도 하나의 수소가 적어도 하나의 중수소 또는 삼중수소로 대체된 형태)가 또한 포함된다. 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 혼합물이 또한 포함되고 기재된다. 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 전구약물이 또한 본원에 포함된다.

[2003] 비제한적인 예시로서, 화학식 II, 화학식 I', 또는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예가 제공되되, 임의의 하나 이상의 H 원자가 중수소로 대체된다. 예를 들어, 화학식 II, 화학식 I', 또는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예가 제공되되, L^1은 C_{1-6}알킬렌이고, 여기서 C_{1-6}알킬렌의 하나 이상의 H 원자가 중수소로 대체된다. 예를 들어, 화학식 II, 화학식 I', 또는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예가 제공되되, L^1은 $-(CD_2)_{1-6}-$이다. 화학식 II, 화학식 I', 또는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예의 일부 구현예에서, L^1은 $-(CD_2)-(CD_2)-$이다.

[2004] 일부 구현예에서, 화학식 II, 화학식 I', 또는 화학식 I의 화합물은 중수소로 대체된 하나 이상의 수소 원자를 함유하되, 중수소는 자연 존재비보다 많은 양으로 존재한다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이, 원자를 어떤 위치에서 중수소로 지정한 경우 중수소의 존재비가 중수소의 자연 존재비보다 현저히 큰 것을 나타낸다. 달리 명시하지 않는 한, 어떤 위치가 구체적으로 'H' 또는 '수소'로 지정되는 경우, 해당 위치는 자연 존재비 동위원소 조성으로 수소가 있는 것으로 이해된다. 또한, 달리 명시하지 않는 한, 어떤 위치가 구체적으로 'D' 또는 '중수소'로 지정되는 경우, 해당 위치는 중수소의 자연 존재비보다 현저히 큰 존재비, 예를 들어, 중수소의 자연 존재비(약 0.015%)보다 적어도 3,000배 큰 존재비에서 중수소가 있는 것으로 이해된다(즉, 용어 'D' 또는 '중수소'는 적어도 약 45%의 중수소 혼입을 나타낸다).

[2005] 표 1 및 위의 단락 목록에 포함된 화합물명을 ChemDraw® 소프트웨어 버전 18.1.0.458, ChemDraw® 소프트웨어 버전 18.0.0.231, 또는 Collaborative Drug Discovery Inc.(CDD) CDD Vault update #3을 이용해서 생성하였다.

[2006] **조성물**

[2007] 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 II, 화학식 I, 화학식 I' 의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, (i) 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 II, 화학식 I, 화학식 I' 의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[2008] 적합한 약학적으로 허용되는 부형제는, 예를 들어, 충전제, 희석제, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매, 침투 촉

진제, 가용화제 및 보조제[adjuvant]를 포함할 수 있다. 다양한 물질은 결합제, 붕해제, 코팅, 압축/캡슐화 보조제, 크림 또는 로션, 활택제, 비경구 투여용 용액, 씹을 수 있는 정제용 물질, 감미제 또는 향미제, 현탁제/겔화제, 또는 습식 과립화제로서 사용되는 임의의 물질을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 부형제라는 용어에 포함될 수 있다. 적합한 부형제의 예는 당업자에게 잘 알려져 있다. 이러한 조성물은 약학 분야에 공지된 방식으로 제조된다. 본원에 참조로서 포함된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Academic Press, 23rd ed. (2020)]을 참조한다.

[2009] 약학적 조성물은 단회 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 약학적 조성물은, 예를 들어, 경구, 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로를 포함하는 다양한 방법으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 동맥내 주사에 의해, 또는 흡입제로서, 정맥내로, 복강내로, 비경구로, 근육내로, 피하로, 경구로, 또는 국소로 투여될 수 있다.

[2010] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 일반적으로 허용되는 경구 조성물, 예컨대, 정제, 코팅 정제, 경질 또는 연질 기제 내 겔 캡슐제, 유제 또는 현탁제의 형태로 개체에게 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조를 위해 사용될 수 있는 담체의 예는 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아레이트 또는 이의 염 등이다. 연질 기제를 갖는 겔 캡슐제에 대해 허용되는 담체는, 예를 들어, 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 또한, 약학적 제형은 보존제, 가용화제, 안정화제, 재습윤화제, 유화제, 감미제, 염료, 조절제, 삼투압 조절을 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 항산화제를 함유할 수 있다.

[2011] 본원에 기재된 화합물의 구체적 용량 수준은 다양한 인자, 예컨대, 개체의 연령, 체중 및 성별뿐만 아니라 투여 경로 및 기타 인자에 따라 달라진다. 일부 구현예에서, 투여량은 개체 체중의 킬로그램당 본원에 기재된 화합물의 밀리그램 수(mg/kg)로서 표현된다. 약 0.1mg/kg 내지 100 내지 150mg/kg의 투여량이 적절할 수 있다.

[2012] 화합물은, 일부 변형예에서 개체 수명의 지속 기간 동안일 수 있는 원하는 기간 또는 지속 기간, 예컨대 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월 이상 동안 유효 투여 요법에 따라 개체에게 투여될 수 있다.

[2013] **치료 방법**

[2014] 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량에 세포를 노출시키는 것을 포함하는, 세포에서 APOL1을 조절하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 세포를 노출시키는 것을 포함하는, 세포에서 APOL1을 조절하는 방법이 본원에 제공된다. 본원에 상술한 특정 화합물들 중 임의의 화합물의 중수소 또는 삼중수소 형태(적어도 하나의 수소가 적어도 하나의 중수소 또는 삼중수소로 대체된 형태)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 동위원소로 표지된 형태가 또한 포함된다.

[2015] 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량에 세포를 노출시키는 것을 포함하는 세포에서 APOL1을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 세포를 노출시키는 것을 포함하는, 세포에서 APOL1을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[2016] 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 APOL1을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 APOL1을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[2017] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 10 μM 미만, 1 μM 미만, 0.5 μM 미만, 또는 0.1 μM 미만의 농도에서 APOL1을 억제한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 1 내지 10 μM, 0.01 내지 1 μM, 또는 0.01 내지 10 μM의 농도에서 APOL1을 억제한다.

[2018] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 APOL1의 과발현이 야기하는 세포사를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 10 μM 미만, 1 μM 미만, 0.5 μM 미만, 또는 0.1 μM 미만의 농도에서 APOL1의 과발현이 야기하는 세포사를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 1 내지 10 μM, 0.01 내지 1 μM, 또는 0.01 내지 10 μM의 농도에서 APOL1의 과발현이 야기하는 세포사를 감소시킨다.

[2019] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 EC_{50}이 1 μM 미만, 0.5 μM 미만, 또는 0.1 μM 미만이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 EC_{50}이 1 내지 10 μM, 0.01 내지 1 μM, 또는 0.01 내지 10 μM이다.

[2020] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 AC_{50}이 1 μM 미만, 0.5 μM 미만, 또는 0.1 μM 미만이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 AC_{50}이 1 내지 10 μM, 0.01 내지 1 μM, 또는 0.01 내지 10 μM이다. 일부 구현예에서, AC_{50} 값은 APOL1을 억제함으로써 칼슘 유입을 방지하는 화합물의 능력을 나타낸다.

[2021] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 양이온 통로를 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 칼슘 통로를 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 칼슘 수송을 감소시킨다.

[2022] 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[2023] 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 신장 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 신장 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[2024] 일부 구현예에서, 개체는 만성 신장 질환을 앓는다. 일부 구현예에서, 개체는 고혈압으로 인한 신장 질환을 앓는다. 일부 구현예에서, 신장 질환, 장애, 또는 병태는 APOL1-매개 신장 질환, 장애, 또는 병태이다. 일부 구현예에서, 신장 질환, 장애, 또는 병태는 초점분절사구체경화증[focal segmental glomerulosclerosis, FSGS], 고혈압으로 인한 신장 질환, 바이러스성 신장병증, COVID-19 관련 신장병증, 인간 면역결핍 바이러스 관련 신장병증[human immunodeficiency virus-associated nephropathy, HIVAN], 겸상 적혈구 신장병증, 루푸스 신염 및 당뇨병성 신장 질환으로 이루어진 군에서 선택된다.

[2025] 또한, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을, APOL1-매개 장애, 예컨대 자간전증 및 패혈증의 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 개체는 유전적으로 APOL1-매개 장애가 발병하기 쉽다.

[2026] 또한, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I'의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 신장 이식 수용자에게 투여하는 것을 포함하는, 신장 이식 수용자에서 진행성 신장 동종이식 손실의 발생을 지연시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 신장 이식 수용자는 고위험 APOL1 유전자형 공여자에게서 신장을 받는다. 일부 구현예에서, 신장 이식 수용자는 신장 이식을 받기 전에 일정 기간

동안 화합물의 치료 유효량을 투여받는다. 일부 구현예에서, 신장 이식 수용자는 신장 이식을 받은 후에 화합물의 치료 유효량을 투여받는다.

[2027] 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 신장 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되되, 개체에는 APOL1 돌연변이가 있다. 또한, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 신장 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되되, 개체에는 APOL1 돌연변이가 있다.

[2028] 본원에 제공된 화합물은 또한 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태가 발생할 위험에 있는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, APOL1-매개 질환, 장애 또는 병태의 발생을 지연시키는 방법에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태는 자간전증 또는 패혈증이고, 개체는 두 개의 APOL1 위험 대립유전자를 갖는다. 일부 구현예에서, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환이고, 개체는 G1 및 G2 APOL1 위험 대립유전자의 임의의 이원 조합물을 갖는다. 일부 구현예에서, 만성 신장 질환은 초점분절사구체경화증[FSGS], 고혈압으로 인한 신장 질환, 인간 면역결핍 바이러스 관련 신장병증[HIVAN], 고혈압으로 인한 신장 질환, 겸상 적혈구 신장병증, 바이러스성 신장병증, COVID-19 관련 신장병증, 루푸스 신염, 당뇨병성 신장 질환, 또는 APOL1-관련 신장병증이다. 본원에 제공된 바와 같은 화합물은 또한 고위험 APOL1 유전자형 공여자에게서 신장 이식을 받은 적이 있는 개체에서 진행성 신장 동종이식 손실의 발생을 지연시키는 방법에서 사용될 수 있다.

[2029] 일부 구현예에서, 개체는 APOL1에 기능획득[gain-of-function] 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 APOL1 위험 대립유전자를 갖는다. 일부 구현예에서, APOL1 위험 대립유전자는 과오[missense] 변이체이다. 일부 구현예에서, APOL1 위험 대립유전자는 G1 변이체이다. 일부 구현예에서, G1 변이체는 $G1^{G}$(p.S342 G) 또는 $G1^{M}$(p.I384 M)이다. 일부 구현예에서, APOL1 위험 대립유전자는 G2 변이체이다. 일부 구현예에서, G2 변이체는 NYK388-389K이다. 일부 구현예에서, APOL1 위험 변이체는 APOL1 단백질의 혈청 저항성-관련[serum resistance-associated, SRA] 결합 도메인에서의 돌연변이다. 일부 구현예에서, 개체는 두 개의 APOL1 위험 대립유전자를 갖는다.

[2030] 또한, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 APOL1을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[2031] 또한, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 신부전을 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 화합물은 조직 괴사를 방지한다. 일부 구현예에서, 화합물은 세포자멸사를 방지한다. 일부 구현예에서, 화합물은 염증을 감소시킨다.

[2032] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 신장 질환의 하나 이상의 증상을 감소시키거나 제거한다. 일부 구현예에서, 화합물은 구역, 구토, 식욕상실, 피로 및 쇠약, 수면 문제, 빈뇨 문제, 근육통 및 경련, 부종, 가려움, 흉통, 숨참 및/또는 고혈압을 감소시킨다.

[2033] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 신장 손상 속도 및/또는 신장 손상의 진행을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 신부전 진행률을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 신장 손상을 반전시킨다. 일부 구현예에서, 화합물은 투석에 대한 필요를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 투석에 대한 필요를 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 또는 적어도 1년 지연시킨다.

[2034] 일부 구현예에서, 화합물은 신장 이식의 비율을 감소시키거나 신장 이식에 대한 필요를 지연시킨다. 예를 들어,

일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 신장 이식에 대한 필요를 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 또는 적어도 1년 지연시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 신장 이식에 대한 필요를 제거한다.

[2035] 일부 구현예에서, 개체는 1기, 2기, 3A기, 3B기, 4기, 또는 5기 만성 신장 질환을 앓는다. 일부 구현예에서, 신장 기능은 추정 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate, eGFR] 신장 기능 검사를 이용해서 평가된다.

[2036] 본원에 제공된 화합물 및 이 화합물을 포함하는 조성물은 또한 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단백뇨를 지연 또는 예방하는 방법에서 사용될 수 있다. 일 양태에서, 본원의 방법은 소변 내 단백질, 예컨대 단백뇨를 예방하거나 감소시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 단백뇨를 예방한다. 일부 구현예에서, 방법은 단백뇨를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 알부민뇨를 예방한다. 일부 구현예에서, 방법은 알부민뇨를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 방법은 소변 알부민을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 소변 알부민은 적어도 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90% 이상 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민은 적어도 약 50% 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민은 적어도 약 60% 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민은 적어도 약 70% 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민은 적어도 약 80% 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민은 적어도 약 90% 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민의 감소는 용량 의존적이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 소변 알부민/크레아틴 비를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 소변 알부민/크레아틴 비는 적어도 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90% 이상 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민/크레아틴 비는 적어도 약 50% 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민/크레아틴 비는 적어도 약 60% 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민/크레아틴 비는 적어도 약 70% 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민/크레아틴 비는 적어도 약 80% 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민/크레아틴 비는 적어도 약 90% 감소된다. 일부 구현예에서, 소변 알부민/크레아틴 비의 감소는 용량 의존적이다. 일부 구현예에서, 감소 및/또는 비는 본원에 상술한 검정에 따라 측정된다. 전술한 방법들 중 임의의 방법에서, 개체는 이러한 방법을 필요로 하는 개체, 예컨대 APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태를 앓는 개체다. 일부 구현예에서, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태는 신장 질환이다. 일부 구현예에서, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환이다. 일부 구현예에서, 개체는 고혈압으로 인한 신장 질환을 앓는다. 일부 구현예에서, 신장 질환, 장애, 또는 병태는 초점분절사구체경화증[FSGS], 고혈압으로 인한 신장 질환, 바이러스성 신장병증, COVID-19 관련 신장병증, 인간 면역결핍 바이러스 관련 신장병증[HIVAN], 겸상 적혈구 신장병증, 루푸스 신염 및 당뇨병성 신장 질환으로 이루어진 군에서 선택된다.

[2037] 일부 구현예에서, 투여는 경구 투여다.

[2038] **키트**

[2039] 본 개시는 본 발명의 방법을 수행하기 위한 키트를 추가로 제공한다. 키트는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 적합한 패키징을 포함할 수 있다. 키트는 본원에 기재된 임의의 화합물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 일 양태에서, 키트는 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 본원에 기재된 질환 또는 장애의 치료에서 이 화합물을 사용하기 위한 라벨 및/또는 설명서를 포함한다. 키트는 화합물의 단위 제형을 포함할 수 있다.

[2040] (i) 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 또한, (i) 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 및 (ii) APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

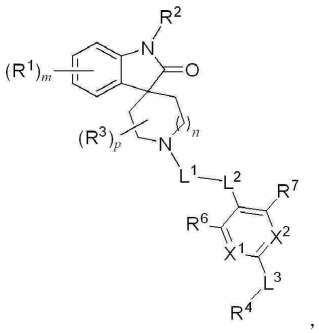
[2041] 또한 제조 물품이 제공되되, 이 제조 물품은, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 적합한 용기에 포함한다. 또한, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입

체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 적합한 용기에 포함하는 제조 물품이 본원에 제공된다. 용기는 바이알, 단지, 앰플, 사전충진형 주사기[preloaded syringe], 또는 정맥내 백(bag)일 수 있다.

[2042] **열거된 구현예**

[2043] 구현예 1A. 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염:

[2044] [화학식 I]

[2045] 
,

[2046] 화학식 I에서,

[2047] m은 0 내지 4의 정수이고,

[2048] n은 0 내지 2의 정수이고,

[2049] p는 0 내지 10의 정수이고,

[2050] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 -C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[2051] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2052] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2053] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[2054] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

[2055] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2056] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6}알킬이고,

[2057] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[2058] L^2는 O 또는 N(R^x)이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이고,

[2059] (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[2060] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[2061] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2062] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2063] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2064] R^4는:

[2065] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[2066] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[2067] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[2068] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[2069] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[2070] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 옥소로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[2071] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

[2072] (viii) -CN이다.

[2073] 또는

[2074] (2) L^3은 부재하고,

[2075] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2076] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[2077] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2078] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[2079] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2080] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2081] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[2082] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2083] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[2084] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬, 또는

[2085] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

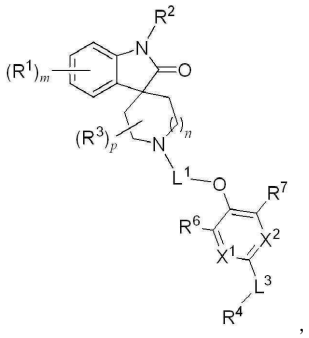
[2086] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

[2087] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2088] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[2089] 구현예 2A. 구현예 1A에 있어서, L^2는 O여서, 화합물은 하기 화학식 I-A의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염이 되는,

[2090] [화학식 I-A]

[2091] 

,

[2092] 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2093] 구현예 3A. 구현예 1A 또는 구현예 2A에 있어서, *n*은 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2094] 구현예 4A. 구현예 1A 내지 3A 중 어느 하나에 있어서, R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되, R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고, R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

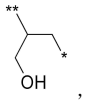
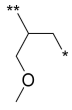
[2095] 구현예 5A. 구현예 1A 내지 4A 중 어느 하나에 있어서, *m*은 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2096] 구현예 6A. 구현예 1A 내지 5A 중 어느 하나에 있어서, R^1은 할로, -CN, 또는 $-C_{1-6}$알킬이되, R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2097] 구현예 7A. 구현예 1A 내지 6A 중 어느 하나에 있어서, p는 0 또는 1인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2098] 구현예 8A. 구현예 1A 내지 7A 중 어느 하나에 있어서, R^3은 C_{1-6}알킬인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2099] 구현예 9A. 구현예 1A 내지 8A 중 어느 하나에 있어서, L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되, C_{1-6}알킬은 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2100] 구현예 10A. 구현예 1A 내지 9A 중 어느 하나에 있어서, L^1은 ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되되, 각각의 L^1에 대해서, *는 L^2에 대한 부착점을 나타내고, **는 분자의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2101] 구현예 11A. 구현예 1A 내지 10A 중 어느 하나에 있어서, L^2는 O인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

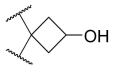
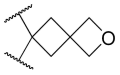
[2102] 구현예 12A. 구현예 1A 내지 11A 중 어느 하나에 있어서, L^3은 부재하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2103] 구현예 13A. 구현예 1A 내지 12A 중 어느 하나에 있어서, L^3은 -O-, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[2104] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2105] L^3의 C_{3-10}사이클로알킬 구성원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2106] L^3의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2107] 구현예 14A. 구현예 1A 내지 11A 및 13A 중 어느 하나에 있어서, L^3은 -O-,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2108] 구현예 15A. 구현예 1A 내지 14A 중 어느 하나에 있어서, R^4는 $S(O)_2$-R^a, 5-10원 헤테로아릴, $-N(R^d)_2$, $-NS(O)-(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-C(O)-N(R^e)_2$, 3-6원 헤테로사이클릴, $-S(O)(N-C_{1-3}$알킬$)-(C_{1-3}$알킬), 또는 -CN이되,

[2109] R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2110] 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 옥소 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2111] 구현예 16A. 구현예 15A에 있어서, R^a는 C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-10원 헤테로사이클릴이되,

[2112] R^a의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[2113] R^a의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, $C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되되, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2114] R^a의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2115] 구현예 17A. 구현예 15A에 있어서, 각각의 R^d는 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고, R^a는 C_{1-6}알킬인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2116] 구현예 18A. 구현예 15A에 있어서, 각각의 R^e는 독립적으로, H, C_{1-6}알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-6원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2117] 구현예 19A. 구현예 15A에 있어서, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, $-NH_2$, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되되, R^a는 C_{1-6}알킬인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2118] 구현예 20A. 구현예 1A 내지 19A 중 어느 하나에 있어서, 각각의 X^1 및 X^2는 $C(R^5)$인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2119] 구현예 21A. 구현예 1A 내지 19A 중 어느 하나에 있어서, X^1 및 X^2 중 하나는 N이고 나머지 하나는 $C(R^5)$인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2120] 구현예 22A. 구현예 1A 내지 19A 중 어느 하나에 있어서, X^1 및 X^2 중 하나는 CR^5이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^b로 임의로 치환된 5-10원 헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2121] 구현예 23A. 구현예 22A에 있어서, R^b는 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴이되, R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고, R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2122] 구현예 24A. 구현예 1A 내지 19A 중 어느 하나에 있어서, X^1 및 X^2 중 하나는 CR^5이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^c로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴을 형성하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2123] 구현예 25A. 구현예 24A에 있어서, R^c는 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$,

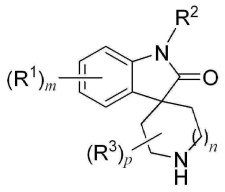
$-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴이되, R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고, R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2124] 구현예 26A. 구현예 1A 내지 25A 중 어느 하나에 있어서, R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2125] 구현예 27A. 구현예 1A에 있어서, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염은 표 1의 화합물 1-273에서 선택되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2126] 구현예 29A. 구현예 1A의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법으로서, 하기 화학식 I'-A의 화합물을 하기 화학식 I'-B의 화합물과 반응시켜 구현예 1의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는 방법:

[2127] [화학식 I'-A]

[2128] 

[2129] 화학식 I'-A에서,

[2130] m은 0 내지 4의 정수이고,

[2131] n은 0 내지 2의 정수이고,

[2132] p는 0 내지 10의 정수이고,

[2133] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 $-C_{1-6}$알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[2134] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2135] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

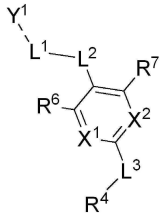
[2136] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[2137] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

[2138] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2139] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6}알킬이고,

[2140] [화학식 I'-B]

[2141] 

[2142] 화학식 I'-B에서,

[2143] 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고,

[2144] Y^1은 할로, 옥소, 또는 설포네이트 에스터이고,

[2145] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[2146] L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이고,

[2147] (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[2148] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[2149] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2150] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2151] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2152] R^4는:

[2153] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[2154] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[2155] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[2156] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[2157] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[2158] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 옥소로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[2159] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

[2160] (viii) -CN이다.

[2161] 또는

[2162] (2) L^3은 부재하고,

[2163] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 C(R^5)이고,

[2164] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[2165] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2166] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, 또는 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2167] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2168] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2169] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2170] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2171] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[2172] (i) 하나 이상의 할로, -OH, -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬, 또는 -N(C_{1-6}알킬)-C(O)-C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬, 또는

[2173] (ii) 하나 이상의 -OH, -C(O)$_2$-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, 또는 -C(O)-C_{3-10}헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

[2174] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

[2175] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2176] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[2177] 구현예 30A. 구현예 29A에 있어서, 구현예 1의 화합물은

[2178] a) 무기 염기의 존재하에 화학식 I'-B의 할로젠화 알킬 또는 설포네이트 에스터 화합물과 화학식 I'-A의 아민의 알킬화 반응; 또는

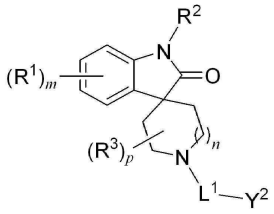
[2179] b) 화학식 I'-A의 아민과 화학식 I'-B의 케톤의 환원성 아미노화 반응을 포함하는 단계에 의해 제조되는, 방법.

[2180] 구현예 31A. 구현예 30A에 있어서, 무기 염기는 탄산 포타슘 및 탄산수소 소듐으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

[2181] 구현예 32A. 구현예 30A에 있어서, 환원성 아미노화 반응은 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드, 타이타늄 테트라아이오프로폭사이드 및 아세트산의 작용하에 진행되는, 방법.

[2182] 구현예 33A. 구현예 1A의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법으로서, 하기 화학식 I'-C의 화합물을 하기 화학식 I'-D의 화합물과 반응시켜 구현예 1의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는 방법:

[2183] [화학식 I'-C]

[2184] 

[2185] 화학식 I'-C에서,

[2186] m은 0 내지 4의 정수이고,

[2187] n은 0 내지 2의 정수이고,

[2188] p는 0 내지 10의 정수이고,

[2189] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 -C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[2190] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2191] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2192] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[2193] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

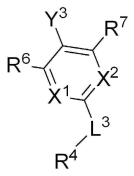
[2194] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2195] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6}알킬이고,

[2196] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[2197] Y^2는 할로, -OH 또는 NH_2이다.

[2198] [화학식 I'-D]

[2199] 

[2200] 화학식 I'-D에서,

[2201] Y^3은 -OH 또는 NH(R^x)이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이고,

[2202] (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[2203] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[2204] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2205] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2206] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 C(R^5)이고,

[2207] R^4는:

[2208] (i) -S(O)$_2$-R^a;

[2209] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[2210] (iii) -N(R^d)$_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 -S(O)$_2$-R^a이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, -N(R^d)$_2$;

[2211] (iv) -NS(O)-(C_{1-6}알킬)$_2$로서, R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, -NS(O)-(C_{1-6}알킬)$_2$;

[2212] (v) -C(O)-N(R^e)$_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, NH-S(O)$_2$-R^a, 또는 -S(O)$_2$-R^a로 임의로 치환되는, -C(O)-N(R^e)$_2$;

[2213] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 옥소로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[2214] (vii) -S(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_{1-6}알킬);

[2215] (viii) -CN이다.

[2216] 또는

[2217] (2) L^3은 부재하고,

[2218] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 C(R^5)이고,

[2219] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[2220] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2221] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, 또는 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2222] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2223] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2224] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[2225] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2226] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[2227] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬, 또는

[2228] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

[2229] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

[2230] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2231] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[2232] 구현예 34A. 구현예 33A에 있어서, 구현예 1의 화합물은

[2233] a) 미츠노부형 반응 조건하에 화학식 I'-C의 알코올 화합물과 화학식 I'-D의 페놀 화합물 또는 헤테로환식 변이체의 커플링 반응; 또는

[2234] b) 촉매의 존재하에 화학식 I'-C의 할로젠화 알킬 화합물과 화학식 I'-D의 페놀 또는 아민 화합물의 반응을 포함하는 단계에 의해 제조되는, 방법.

[2235] 구현예 35A. 구현예 34A에 있어서, 미츠노부형 반응 조건은 트라이페닐포스핀 및 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트의 존재하에 화학식 I'-C의 알코올 화합물과 화학식 I'-D의 페놀 화합물 또는 헤테로환식 변이체의 커플링 반응을 포함하는, 방법.

[2236] 구현예 36A. 구현예 34A에 있어서, 촉매는 산화은 또는 탄산 포타슘인, 방법.

[2237] 구현예 37A. 약학적 조성물로서, (i) 구현예 1A 내지 28A 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[2238] 구현예 38A. 세포에서 APOL1을 조절하는 방법으로서, 세포를 구현예 1A 내지 28A 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 조성물, 또는 구현예 37A의 약학적 조성물에 노출시키는 것을 포함하는 방법.

[2239] 구현예 39A. 세포에서 APOL1을 억제하는 방법으로서, 세포를 구현예 1A 내지 28A 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 조성물, 또는 구현예 37A의 약학적 조성물에 노출시키는 것을 포함하는 방법.

[2240] 구현예 40A. APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료가 필요한 개체에서 이를 치료하는 방법으로서, 개체에게 구현예 1A 내지 28A 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구현예 37A의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는

방법.

[2241] 구현예 41A. 구현예 40A에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환, 초점분절사구체경화증[focal segmental glomerulosclerosis, FSGS], 고혈압으로 인한 신장 질환, 인간 면역결핍 바이러스 관련 신장병증[human immunodeficiency virus-associated nephropathy, HIVAN], 겸상 적혈구 신장병증, 루푸스 신염, 당뇨병성 신장 질환, APOL1-관련 신장병증, 바이러스성 신장병증, COVID-19 관련 신장병증, 자간전증 및 패혈증으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

[2242] 구현예 42A. 구현예 40A 또는 구현예 41A에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태는 신장 질환인, 방법.

[2243] 구현예 43A. 구현예 40A 내지 42A 중 어느 하나에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환[chronic kidney disease, CKD]인, 방법.

[2244] 구현예 44A. APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 발병을 지연시키는 방법으로서, 구현예 1A 내지 28A 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구현예 37A의 약학적 조성물을 APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태가 발병할 위험이 있는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

[2245] 구현예 45A. 구현예 44A에 있어서, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태는 신장 질환인, 방법.

[2246] 구현예 46A. 구현예 44A 또는 구현예 45A에 있어서, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환인, 방법.

[2247] 구현예 47A. 구현예 44A에 있어서, APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환, 초점분절사구체경화증[FSGS], 고혈압으로 인한 신장 질환, 인간 면역결핍 바이러스 관련 신장병증[HIVAN], 겸상 적혈구 신장병증, 루푸스 신염, 당뇨병성 신장 질환, APOL1-관련 신장병증, 바이러스성 신장병증, COVID-19 관련 신장병증, 자간전증 및 패혈증으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

[2248] 구현예 48A. 구현예 40A 내지 47A 중 어느 하나에 있어서, 개체에는 APOL1 돌연변이가 있는, 방법.

[2249] 구현예 49A. 구현예 48A에 있어서, APOL1 돌연변이는 기능 획득 돌연변이인, 방법.

[2250] 구현예 50A. 구현예 40A 내지 49A 중 어느 하나에 있어서, 구현예 1A 내지 28A 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구현예 37A의 약학적 조성물의 치료 유효량이 투여되는, 방법.

[2251] 구현예 51A. 키트로서, (i) 구현예 1A 내지 28A 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 구현예 37A의 약학적 조성물, 및 (ii) APOL1-매개 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

[2252] 구현예 52A. 구현예 51A에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태는 신장 질환인, 키트.

[2253] 구현예 53A. 구현예 51A 또는 52A에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환[CKD]인, 키트.

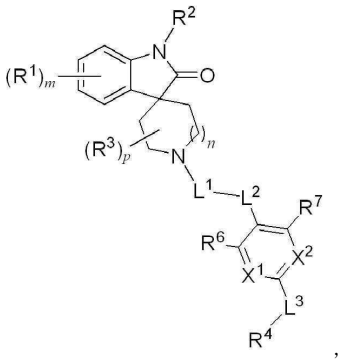
[2254] 구현예 54A. 구현예 51A 내지 53A 중 어느 하나에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태는 만성 신장 질환, 초점분절사구체경화증[FSGS], 고혈압으로 인한 신장 질환, 인간 면역결핍 바이러스 관련 신장병증[HIVAN], 겸상 적혈구 신장병증, 루푸스 신염, 당뇨병성 신장 질환, APOL1-관련 신장병증, 바이러스성 신장병증, COVID-19 관련 신장병증, 자간전증 및 패혈증으로 이루어진 군에서 선택되는, 키트.

[2255] 구현예 55A. 구현예 51A 내지 54A 중 어느 하나에 있어서, 개체에는 APOL1 돌연변이가 있는, 키트.

[2256] 구현예 56A. 구현예 55A에 있어서, APOL1 돌연변이는 기능 획득 돌연변이인, 방법.

[2257] 구현예 1B. 하기 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염:

[2258] [화학식 I']

[2259] 

,

[2260] 화학식 I' 에서,

[2261] m은 0 내지 4의 정수이고,

[2262] n은 0 내지 2의 정수이고,

[2263] p는 0 내지 10의 정수이고,

[2264] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[2265] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2266] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2267] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[2268] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

[2269] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2270] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6}알킬이고,

[2271] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[2272] L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이고,

[2273] (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[2274] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[2275] C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2276] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2277] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2278] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2279] R^4는:

[2280] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[2281] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[2282] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[2283] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[2284] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[2285] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[2286] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

[2287] (viii) -CN;

[2288] (ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 6의 정수인, $-(CH_2)_qOH$;

[2289] (x) $-C(O)-C_{1-6}$알킬; 또는

[2290] (xi) $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다.

[2291] 또는

[2292] (2) L^3은 부재하고,

[2293] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2294] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[2295] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2296] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[2297] R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[2298] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2299] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[2300] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2301] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2302] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2303] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2304] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[2305] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[2306] (i) 하나 이상의 할로, -OH, -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬, 또는 -N(C_{1-6}알킬)-C(O)-C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬,

[2307] (ii) 하나 이상의 -OH, -C(O)$_2$-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, 또는 -C(O)-C_{3-10}헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

[2308] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

[2309] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2310] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[2311] 구현예 15B. 구현예 1B에 있어서, R^4는 S(O)$_2$-R^a, 5-10원 헤테로아릴, -N(R^d)$_2$, -NS(O)-(C_{1-3}알킬)$_2$, -C(O)-N(R^e)$_2$, 3-6원 헤테로사이클릴, -S(O)(N-C_{1-3}알킬)-(C_{1-3}알킬), -CN, 또는 -OH이되,

[2312] R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2313] 3-6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 옥소 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2314] 구현예 23B. 구현예 1B에 있어서, X^1 및 X^2 중 하나는 CR^5이고, X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^b로 임의로 치환된 5-10원 헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2315] 구현예 24B. 구현예 23B에 있어서, R^b는 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴이되, R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, 또는 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

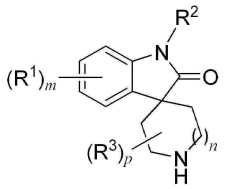
[2316] 구현예 25B. 구현예 24B에 있어서, R^c는 할로, C_{1-6}알킬, -C(O)-C_{1-6}알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}알킬), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)$_2$, -S(O)$_2$-R^a, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴이되, R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -S(O)$_2$-C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염.

[2317] **제조 방법**

[2318] 본 개시는 본 발명의 화합물들을 제조하는 방법들을 추가로 제공한다. 일부 양태에서, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I', I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

[2319] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법으로서, 하기 화학식 I'-A의 화합물을 하기 화학식 I'-B의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는 방법:

[2320] [화학식 I'-A]

[2321] 

[2322] 화학식 I'-A에서,

[2323] m은 0 내지 4의 정수이고,

[2324] n은 0 내지 2의 정수이고,

[2325] p는 0 내지 10의 정수이고,

[2326] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 -C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[2327] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2328] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

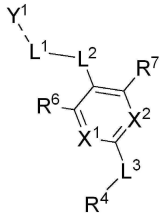
[2329] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[2330] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, -NH_2, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

[2331] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2332] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6}알킬이고,

[2333] [화학식 I'-B]

[2334] 

[2335] 화학식 I'-B에서,

[2336] 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고,

[2337] Y^1은 할로, 옥소, 또는 설포네이트 에스터이고,

[2338] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[2339] L^2는 O 또는 $N(R^x)$이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이고,

[2340] (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[2341] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[2342] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2343] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2344] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2345] R^4는:

[2346] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[2347] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[2348] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[2349] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[2350] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[2351] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 옥소로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[2352] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬); 또는

[2353] (viii) -CN이다.

[2354] 또는

[2355] (2) L^3은 부재하고,

[2356] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2357] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[2358] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2359] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[2360] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2361] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2362] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[2363] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2364] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[2365] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬, 또는

[2366] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

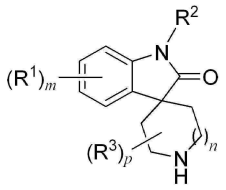
[2367] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

[2368] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2369] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[2370] 일부 구현예에서, 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법으로서, 하기 화학식 I'-A'의 화합물을 하기 화학식 I'-B'의 화합물과 반응시켜 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는 방법:

[2371] [화학식 I'-A']



[2372]

[2373] 화학식 I'-A'에서,

[2374] m은 0 내지 4의 정수이고,

[2375] n은 0 내지 2의 정수이고,

[2376] p는 0 내지 10의 정수이고,

[2377] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 -C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[2378] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2379] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

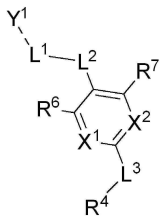
[2380] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[2381] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, -NH_2, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

[2382] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2383] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6}알킬이고,

[2384] [화학식 I'-B']



[2385]

[2386] 화학식 I'-B'에서,

[2387] 파선은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고,

[2388] Y^1은 할로, 옥소, 또는 설포네이트 에스터이고,

[2389] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[2390] L^2는 O 또는 N(R^x)이되, R^x는 H 또는 C_{1-6}알킬이고,

[2391] (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[2392] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[2393] C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2394] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2395] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2396] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2397] R^4는:

[2398] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[2399] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[2400] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[2401] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[2402] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[2403] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[2404] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

[2405] (viii) -CN;

[2406] (ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 6의 정수인, $-(CH_2)_qOH$;

[2407] (x) $-C(O)-C_{1-6}$알킬; 또는

[2408] (xi) $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다.

[2409] 또는

[2410] (2) L^3은 부재하고,

[2411] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2412] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[2413] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2414] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[2415] R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[2416] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2417] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[2418] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2419] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[2420] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2421] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2422] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[2423] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[2424] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬,

[2425] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

[2426] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

[2427] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2428] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[2429] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은,

[2430] a) 무기 염기의 존재하에 화학식 I'-B의 할로젠화 알킬 또는 설포네이트 에스터 화합물과 화학식 I'-A의 아민의 알킬화 반응; 또는

[2431] b) 화학식 I'-A의 아민과 화학식 I'-B의 케톤의 환원성 아미노화 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다.

[2432] 일부 구현예에서, 화학식 I'의 화합물은,

[2433] a) 무기 염기의 존재하에 화학식 I'-B'의 할로젠화 알킬 또는 설포네이트 에스터 화합물과 화학식 I'-A'의 아민의 알킬화 반응; 또는

[2434] b) 화학식 I'-A'의 아민과 화학식 I'-B'의 케톤의 환원성 아미노화 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다.

[2435] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은, 무기 염기의 존재하에 화학식 I'-B의 할로젠화 알킬 또는 설포네이트 에스터 화합물과 화학식 I'-A의 아민의 알킬화 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 무기 염기는 탄산 포타슘 및 탄산수소 소듐으로 이루어진 군에서 선택된다.

[2436] 일부 구현예에서, 화학식 I'의 화합물은, 무기 염기의 존재하에 화학식 I'-B'의 할로젠화 알킬 또는 설포네이트 에스터 화합물과 화학식 I'-A'의 아민의 알킬화 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 무기 염기는 탄산 포타슘 및 탄산수소 소듐으로 이루어진 군에서 선택된다.

[2437] 일부 구현예에서, 화학식 I'-B의 설포네이트 에스터 화합물은 메실레이트 또는 토실레이트다. 일부 구현예에서, 화학식 I'-B의 설포네이트 에스터 화합물은 메실레이트 또는 CH_3SO_3-이다. 일부 구현예에서, 화학식 I'-B의 설포네이트 에스터 화합물은 토실레이트 또는 $CH_3C_6H_4SO_3$-이다.

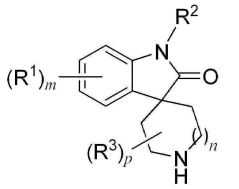
[2438] 일부 구현예에서, 화학식 I'-B'의 설포네이트 에스터 화합물은 메실레이트 또는 토실레이트다. 일부 구현예에서, 화학식 I'-B'의 설포네이트 에스터 화합물은 메실레이트 또는 CH_3SO_3-이다. 일부 구현예에서, 화학식 I'-B'의 설포네이트 에스터 화합물은 토실레이트 또는 $CH_3C_6H_4SO_3$-이다.

[2439] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은, 화학식 I'-A의 아민과 화학식 I'-B의 케톤의 환원성 아미노화 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 환원성 아미노화 반응은 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드, 타이타늄 테트라아이오프로폭사이드 및 아세트산의 작용하에 진행된다.

[2440] 일부 구현예에서, 화학식 I'의 화합물은, 화학식 I'-A'의 아민과 화학식 I'-B'의 케톤의 환원성 아미노화 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 환원성 아미노화 반응은 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드, 타이타늄 테트라아이오프로폭사이드 및 아세트산의 작용하에 진행된다.

[2441] 본 개시는 또한 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이 이해된다. 예를 들어, 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 II'-A의 화합물을 하기 화학식 II'-B의 화합물과 반응시켜 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계에 의해 제조될 수 있다.

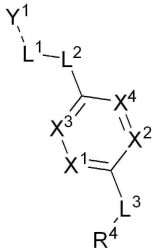
[2442] [화학식 II'-A]

[2443] 

,

[2444] 화학식 II'-A에서, m, n, p, R^1, 및 R^2는 화학식 II의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[2445] [화학식 II'-B]

[2446] 

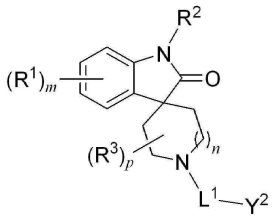
,

[2447] 화학식 II'-B에서, Y^1은 할로, 옥소, 또는 설포네이트 에스터이고, L^1, L^2, L^3, R^4, X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 화학식 II의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[2448] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법은, 하기 화학식 I'-C의 화합물을 하기 화학식 I'-D의 화

합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함한다.

[2449] [화학식 I'-C]

[2450] 

[2451] 화학식 I'-C에서,

[2452] m은 0 내지 4의 정수이고,

[2453] n은 0 내지 2의 정수이고,

[2454] p는 0 내지 10의 정수이고,

[2455] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 -C_{1-6}알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[2456] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2457] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2458] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[2459] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

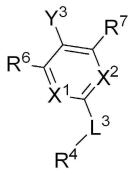
[2460] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2461] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6}알킬이고,

[2462] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[2463] Y^2는 할로, -OH 또는 $-NH_2$이다.

[2464] [화학식 I'-D]

[2465] 

[2466] 화학식 I'-D에서,

[2467] Y^3은 -OH 또는 -NH(R^x)이되, 각각의 R^x는 독립적으로 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

[2468] 그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[2469] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[2470] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2471] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2472] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2473] R^4는:

[2474] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[2475] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[2476] (iii) $N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $N(R^d)_2$;

[2477] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, R^d의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[2478] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[2479] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 옥소로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[2480] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

[2481] (viii) -CN이다.

[2482] 또는

[2483] (2) L^3은 부재하고,

[2484] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2485] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[2486] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2487] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, 또는 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[2488] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2489] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬), $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알

킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2490] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[2491] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2492] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[2493] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬, 또는

[2494] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

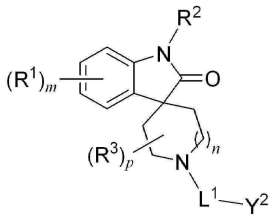
[2495] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

[2496] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2497] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[2498] 일부 구현예에서, 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법은, 하기 화학식 I'-C'의 화합물을 하기 화학식 I'-D'의 화합물과 반응시켜 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함한다.

[2499] [화학식 I'-C']

[2500] 

[2501] 화학식 I'-C'에서,

[2502] m은 0 내지 4의 정수이고,

[2503] n은 0 내지 2의 정수이고,

[2504] p는 0 내지 10의 정수이고,

[2505] R^1은, 존재하는 경우, 각각의 경우에 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6}알콕시, 또는 $-C_{1-6}$알킬로 이루어진 군에서 선택되되,

[2506] R^1의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2507] R^1의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2508] R^2는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 3-15원 헤테로사이클릴이되,

[2509] R^2의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의로 치환되고,

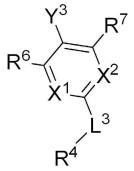
[2510] R^2의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2511] R^3은, 존재하는 경우, C_{1-6}알킬이고,

[2512] L^1은 C_{1-6}알킬렌이되, L^1의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알콕시로 추가로 임의로 치환되고,

[2513] Y^2는 할로, -OH 또는 $-NH_2$이다.

[2514] [화학식 I'-D']

[2515] 

[2516] 화학식 I'-D' 에서,

[2517] Y^3은 -OH 또는 $NH(R^x)$이되, 각각의 R^x는 독립적으로 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

[2518] 그리고 (1)이나 (2) 중 어느 하나이다.

[2519] (1) L^3은 부재하거나 O, C_{3-10}사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬렌이되,

[2520] C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2521] L^3의 C_{1-6}알킬렌은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2522] 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고,

[2523] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2524] R^4는:

[2525] (i) $-S(O)_2-R^a$;

[2526] (ii) 5-20원 헤테로아릴로서, R^4의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되는 5-20원 헤테로아릴;

[2527] (iii) $-N(R^d)_2$로서, R^d는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 $-S(O)_2-R^a$이되, R^d의 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-N(R^d)_2$;

[2528] (iv) $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, $-NS(O)-(C_{1-6}$알킬$)_2$;

[2529] (v) $-C(O)-N(R^e)_2$로서, R^e는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 3-10원 헤테로고리이되, 3-10원 헤테로고리는 하나 이상의 옥소로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^e는 이들이 부착되는 N과 함께, 3-10원 헤테로사이클릴을 형성하되, 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, 옥소, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, 또는 $-S(O)_2-R^a$로 임의로 치환되는, $-C(O)-N(R^e)_2$;

[2530] (vi) 하나 이상의 C_{1-6}알킬, -OH, 옥소 또는 $-S(O)_2R^a$로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴;

[2531] (vii) $-S(O)-N(C_{1-6}$알킬$)-(C_{1-6}$알킬);

[2532] (viii) -CN;

[2533] (ix) $-(CH_2)_qOH$로서, q는 0 내지 6의 정수인, $-(CH_2)_qOH$; 또는

[2534] (x) $-C(O)-C_{1-6}$알킬;

[2535] (xi) $-P(O)(C_{1-6}$알킬$)_2$이다.

[2536] 또는

[2537] (2) L^3은 부재하고,

[2538] X^1 및 X^2 중 하나는 N 또는 $C(R^5)$이고,

[2539] X^1 및 X^2 중 나머지 하나는 N 또는 C인데, R^4와 이들이 부착되는 원자와 함께, 5-10원 헤테로사이클릴 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하되,

[2540] 5-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되되, R^b는 각각의 경우에 독립적으로, -OH, 할로, 옥소, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2541] R^b의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로, OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 C_{3-10}사이클로알킬로 임의로 치환되고,

[2542] R^b의 C_{1-6}알킬의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-6}알킬 또는 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[2543] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH, C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2544] R^b의 C_{3-10}사이클로알킬의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[2545] 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^c로 임의로 치환되되, R^c는 각각의 경우에 독립적으로, 할로, C_{1-6}알킬, $-C(O)-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-S(O)_2-R^a$, C_{3-10}사이클로알킬, 및 3-10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되,

[2546] R^c의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환되고,

[2547] R^c의 C_{3-10}사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2548] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 -OH 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환되고,

[2549] R^c의 3-10원 헤테로사이클릴의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 추가로 임의로 치환되고,

[2550] R^a는 각각의 경우에 독립적으로,

[2551] (i) 하나 이상의 할로, -OH, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)-C(O)-C_{1-6}$알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬,

[2552] (ii) 하나 이상의 -OH, $-C(O)_2-C_{1-6}$알킬, $-C(O)-NH(C_{1-6}$알킬$)$, $-C(O)-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 또는 $-C(O)-C_{3-10}$헤테로사이클릴, 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬로서, C_{1-6}알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는, C_{3-10}사이클로알킬, 또는

[2553] (iii) 하나 이상의 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이고,

[2554] R^5는 각각의 경우에 독립적으로, H, 할로, -CN, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이되, R^5의 C_{1-6}알킬은 하나 이상의 할로 또는 -OH로 임의로 치환되고, R^5의 C_{1-6}알콕시는 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고,

[2555] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 할로이다.

[2556] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은,

[2557] a) 미츠노부형 반응 조건하에 화학식 I'-C의 알코올 화합물과 화학식 I'-D의 페놀 화합물 또는 헤테로환식 변이체의 커플링 반응; 또는

[2558] b) 촉매의 존재하에 화학식 I'-C의 할로젠화 알킬 화합물과 화학식 I'-D의 페놀 또는 아민 화합물의 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다.

[2559] 일부 구현예에서, 화학식 I'의 화합물은,

[2560] a) 미츠노부형 반응 조건하에 화학식 I'-C'의 알코올 화합물과 화학식 I'-D'의 페놀 화합물 또는 헤테로환식 변이체의 커플링 반응; 또는

[2561] b) 촉매의 존재하에 화학식 I'-C'의 할로젠화 알킬 화합물과 화학식 I'-D'의 페놀 또는 아민 화합물의 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다.

[2562] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 미츠노부형 반응 조건하에 화학식 I'-C의 알코올 화합물과 화학식 I'-D의 페놀 화합물 또는 헤테로환식 변이체의 커플링 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 미츠노부형 반응 조건은 트라이페닐포스핀 및 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트의 존재하에 화학식 I'-C의 알코올 화합물과 화학식 I'-D의 페놀 화합물 또는 헤테로환식 변이체의 커플링 반응을 포함한다.

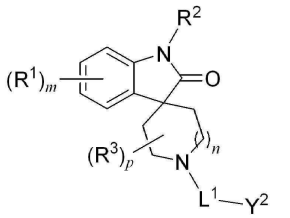
[2563] 일부 구현예에서, 화학식 I'의 화합물은, 미츠노부형 반응 조건하에 화학식 I'-C'의 알코올 화합물과 화학식 I'-D'의 페놀 화합물 또는 헤테로환식 변이체의 커플링 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 미츠노부형 반응 조건은 트라이페닐포스핀 및 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트의 존재하에 화학식 I'-C'의 알코올 화합물과 화학식 I'-D'의 페놀 화합물 또는 헤테로환식 변이체의 커플링 반응을 포함한다.

[2564] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 염기의 존재하에 화학식 I'-C의 할로젠화 알킬 화합물과 화학식 I'-D의 페놀 화합물의 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 염기는 산화은 또는 탄산 포타슘이다.

[2565] 일부 구현예에서, 화학식 I'의 화합물은, 염기의 존재하에 화학식 I'-C'의 할로젠화 알킬 화합물과 화학식 I'-D'의 페놀 화합물의 반응을 포함하는 단계에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 염기는 산화은 또는 탄산 포타슘이다.

[2566] 본 개시는 또한 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이 이해된다. 예를 들어, 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 II'-C의 화합물을 하기 화학식 II'-D의 화합물과 반응시켜 화학식 II의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계에 의해 제조될 수 있다.

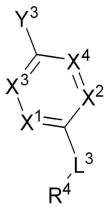
[2567] [화학식 II'-C]

[2568] 

,

[2569] 화학식 II'-C에서, Y^2는 할로, -OH 또는 $-NH_2$이고, *m*, *n*, *p*, R^1, R^2, R^3, 및 L^1은 화학식 II의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[2570] [화학식 II'-D]

[2571] 

,

[2572] 화학식 II'-D에서, Y^3은 -OH 또는 $-NH(R^x)$이고, 각각의 R^x는 독립적으로 H 또는 C_{1-6}알킬이며, L^3, R^4, X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 화학식 II의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[2573] 추가 예시에서, 화학식 II, 화학식 I', 화학식 I의 화합물, 또는 이의 임의의 구현예 또는 변형예, 예컨대 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, 또는 II-A의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염은 하기 실시예들에서 나타낸 방법들에 의해 제조된다.

[2574] **실시예**

[2575] 반응식, 일반 절차 및 실시예에서 상세히 설명하는 다음의 합성 반응식은 본 개시의 화합물, 또는 이의 구현예 또는 양태가 합성될 수 있는 일부 방법을 단지 예시한다. 당업자에게 분명한 바와 같이, 이들 합성 반응식에 대한 다양한 변형이 이루어질 수 있다.

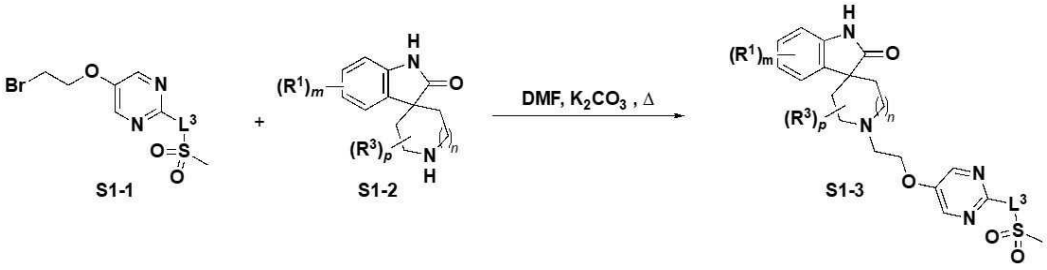
[2576] 합성 반응식의 출발 물질 및 중간체는, 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 통상적인 기법을 이용하는 경우에, 단리되고 정제될 수 있다. 이러한 물질은 물리상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하는 통상적인 수단을 이용해서 특성을 분석할 수 있다.

[2577] 특정 예시적 구현예를 본원에 도시하고 기재하였지만, 본 개시의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예는 적절한 출발 물질을 이용해서 본원에 일반적으로 기재된 방법에 따라 그리고/또는 당업자가 이용 가능한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[2578] 합성예

[2579] 아래의 반응식, 일반 절차 및 실시예에 나타내는 바와 같이, 특정 예시적 구현예에서, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II의 화합물, 또는 이의 임의의 변형예 또는 구현예, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 앞서 언급한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 일반 절차에 따라 제조한다. 아래의 일반적 방법, 및 당업계의 합성 화학자에게 공지된 다른 방법은 본원에 기재된 모든 화학식, 변형예, 구현예 및 종에 적용될 수 있다.

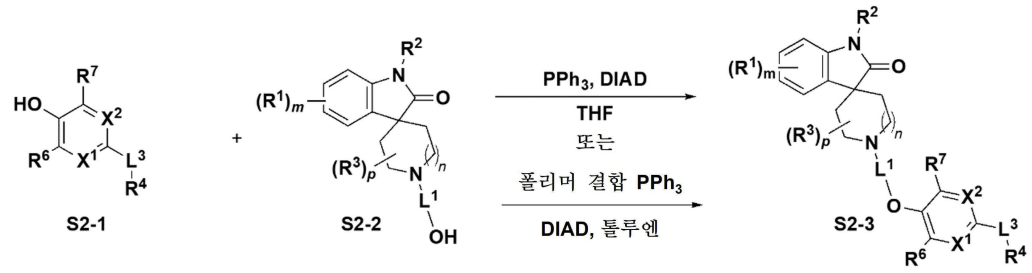
[2580] **반응식 1**



[2581]

[2582] 화학식 S1-3의 화합물을 **반응식 1**에 따라 제조할 수 있다. 탄산 포타슘과 같은 무기 염기 및 DMF와 같은 극성 비양성자성 용매의 존재하에 아민 S1-2를 S1-1과 같은 알킬 할라이드와 알킬화 반응시켜 화합물 S1-3을 수득한다. L3이 카이랄 원자를 나타내는 경우, 화합물 S1-3을 카이랄 SFC로 추가 정제하여 단일 입체 이성질체를 수득할 수 있다.

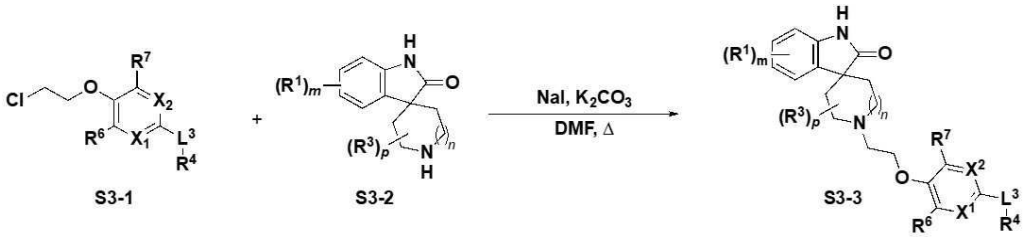
[2583] **반응식 2**



[2584]

[2585] 또한, **반응식 2**에 나타낸 바와 같이, THF와 같은 비양성자성 용매 중 트라이페닐포스핀 및 DIAD의 존재하에 S2-1과 같은 페놀 또는 헤테로환식 변이체를 S2-2와 같은 알코올과 커플링 반응시켜 화학식 S2-3의 화합물을 제조할 수 있다. 또한, 톨루엔 중 폴리머-결합 트라이페닐포스핀 및 DIAD가 있는 대체 미츠노부형 반응 조건을 이용하여 화학식 S2-3의 화합물을 생성할 수 있다.

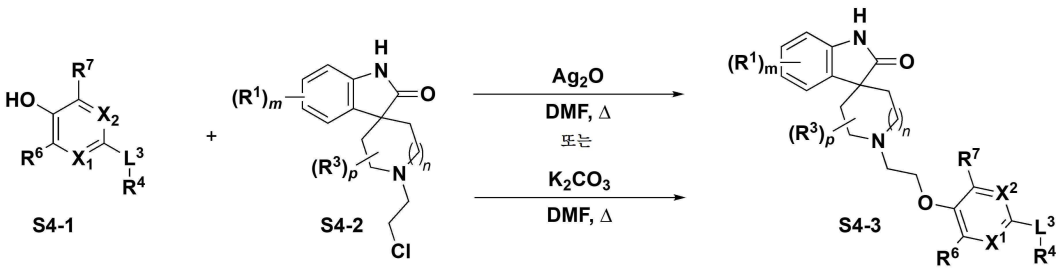
[2586] **반응식 3**



[2587]

[2588] **반응식 3**에 약술한 바와 같이, 아이오딘화 소듐 및 무기 염기, 예컨대 탄산 포타슘의 존재하에 DMF와 같은 비양성자성 용매 중에서 가열하여 S3-1과 같은 염화 알킬 및 아민 S3-2에서부터 화학식 S3-3의 화합물을 제조할 수 있다.

[2589] **반응식 4**

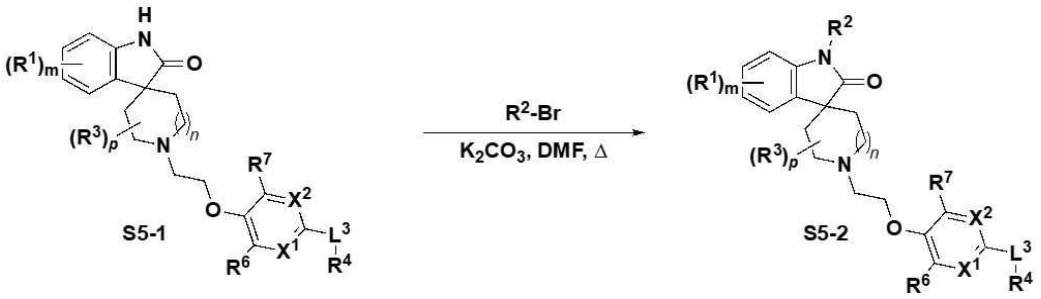


[2590]

[2591] 반응식 4에 나타낸 바와 같이, 산화은의 존재하에 DMF와 같은 비양성자성 용매 중에서 가열하여 페놀 S4-1과 할로젠화 알킬 S4-2에서부터 화학식 S4-3의 화합물을 또한 제조할 수 있다. 또한 DMF 중 탄산 포타슘을 포함하는

대체 반응 조건을 이용하여 화학식 S4-3의 화합물을 생성할 수 있다.

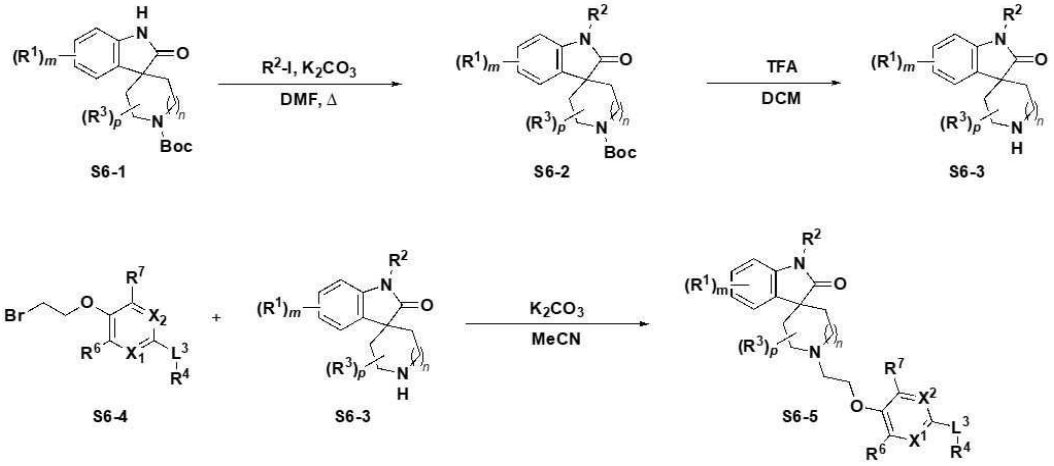
[2592] **반응식 5**



[2593]

[2594] 높은 온도에서 DMF 중 탄산 포타슘과 같은 무기 염기의 존재하에 할로젠화 알킬과 반응시켜 S5-1과 같은 옥신돌을 정교화할 수 있다. 이를 통해 **반응식 5**에 나타낸 바와 같이, S5-2와 같은 화합물을 수득한다.

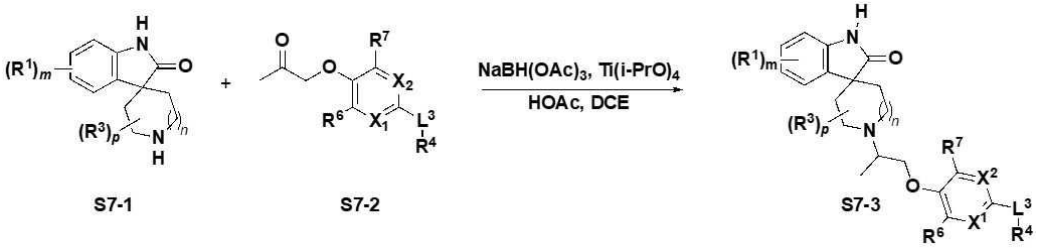
[2595] **반응식 6**



[2596]

[2597] **반응식 6**은 화학식 S6-5의 화합물에 대한 접근법을 나타낸다. 탄산 포타슘과 같은 염기의 존재하에 옥신돌 S6-1을 할로젠화 알킬로 알킬화하여 S6-2를 생성한다. DCM과 같은 비양성자성 용매 중 TFA와 같은 양성자산으로 처리하여 Boc기를 제거하여 S6-3을 생성하고, 이는 **반응식 1**에 나타낸 절차에 따라, S6-4와 같은 할로젠화 알킬과 커플링 반응하여 추가로 정교화할 수 있다.

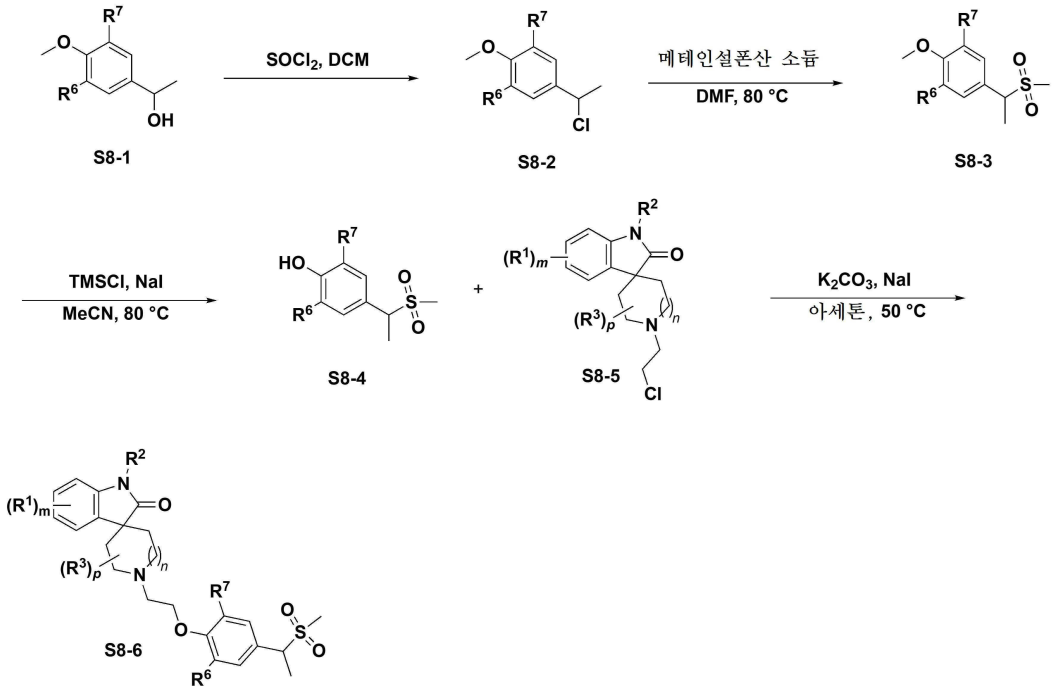
[2598] **반응식 7**



[2599]

[2600] 트라이아세톡시보로하이드라이드, 타이타늄 테트라아이소프로폭사이드 및 아세트산의 작용하에 케톤 S7-2와 아민 S7-2의 환원성 아미노화 반응을 포함하는 화학식 S7-3의 화합물에 대한 대체 접근법을 **반응식 7**에 나타내었다.

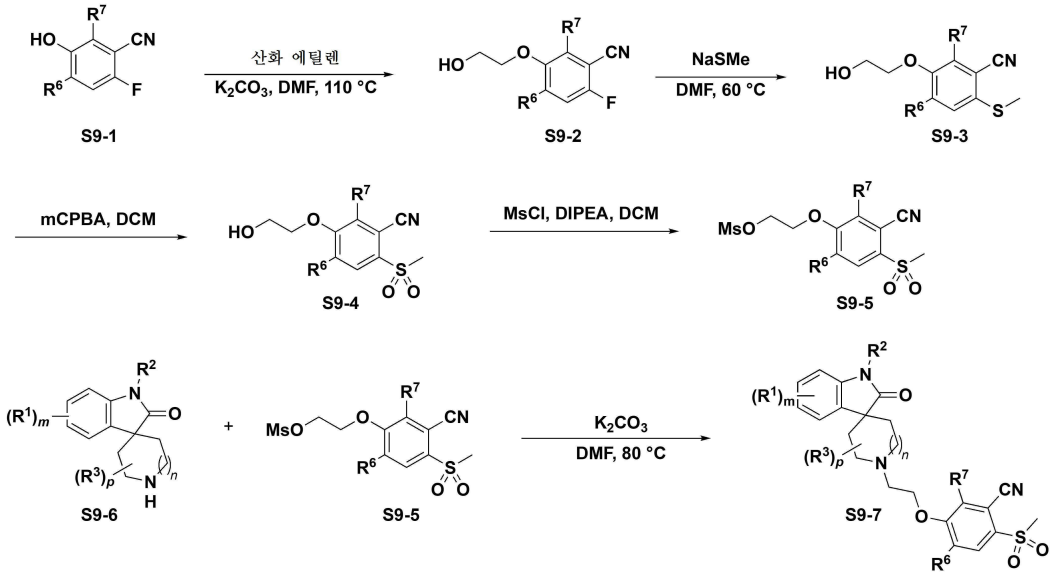
[2601] **반응식 8**



[2602]

[2603] **반응식 8**은 화학식 S8-6의 화합물에 대한 대체 접근법을 나타낸다. 벤질 자리 알코올 S8-1에서 벤질 자리 클로라이드 S8-2를 생성한 후 설폰일기를 도입하여 화합물 S8-3을 생성한다. S8-3을 제자리 형성된 TMSI로 탈보호시켜 페놀 S8-4를 수득하고, 이는 높은 온도에서 아세톤 중 탄산 포타슘 및 아이오딘화 소듐의 존재하에 염화 알킬 S8-5와 커플링될 수 있다. S8-6의 카이랄 SFC 정제로 단일 입체 이성질체를 수득할 수 있다.

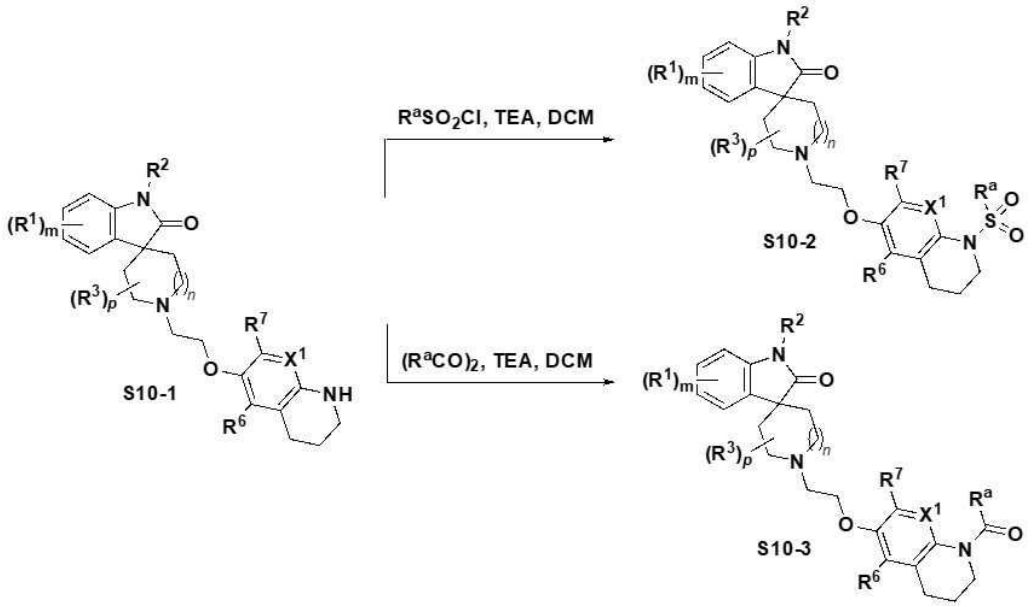
[2604] **반응식 9**



[2605]

[2606] **반응식 9**는 화학식 S9-7의 화합물에 대한 접근법을 나타낸다. 페놀 S9-1을 산화 에틸렌으로 알킬화한 후 메테인싸이올산 소듐과 S_NAr 반응을 하여 싸이오에터 S9-3을 수득한다. mCPBA로 산화시켜 설폰 S9-4를 수득한다. DIPEA와 같은 삼차 아민 염기 및 염화 메테인설폰일로 S9-4를 처리하여 S9-5를 수득하고, 이를 **반응식 1**과 유사한 조건하에 S9-7로 전환시킬 수 있다.

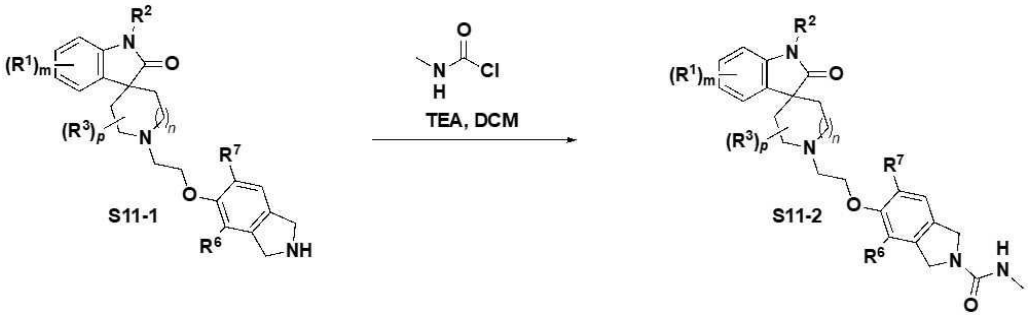
[2607] **반응식 10**



[2608]

[2609] **반응식 10**에 나타낸 바와 같이, DCM 중 트라이에틸아민의 존재하에 염화 메테인설폰일과 같은 염화 설폰일과의 커플링 반응을 통해 화학식 **S10-1**의 화합물을 추가로 정교화하여 **S10-2**를 수득할 수 있다. 또한 아세트산 무수물과 같은 무수물 및 트라이에틸아민과 화합물 **S10-1**을 아실화하여 **S10-3**을 생성할 수 있다.

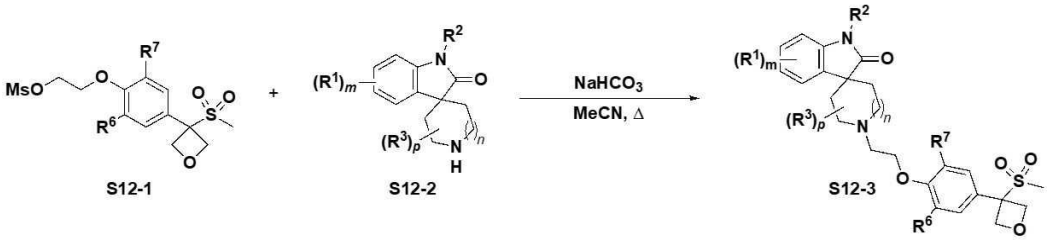
[2610] **반응식 11**



[2611]

[2612] **반응식 11**에 나타낸 바와 같이, 트라이에틸아민의 존재하에 염화 *N*-메틸카밤오일과 같은 염화 카밤오일과의 커플링 반응을 통해 화학식 **S11-1**의 화합물을 정교화하여 화학식 **S11-2**의 유레아를 수득할 수 있다.

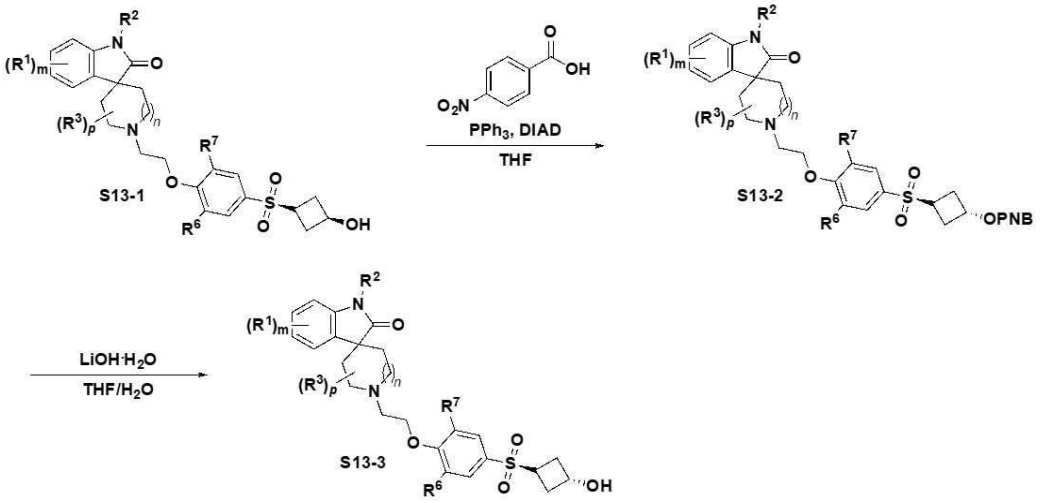
[2613] **반응식 12**



[2614]

[2615] 염기로서 탄산수소 소듐을 사용하여 아세토나이트릴 중 **S12-1**과 같은 메실레이트 및 **S12-2**와 같은 아민의 커플링 반응을 통한 화학식 **S12-3**의 화합물에 대한 대체 접근법을 **반응식 12**에 나타내었다.

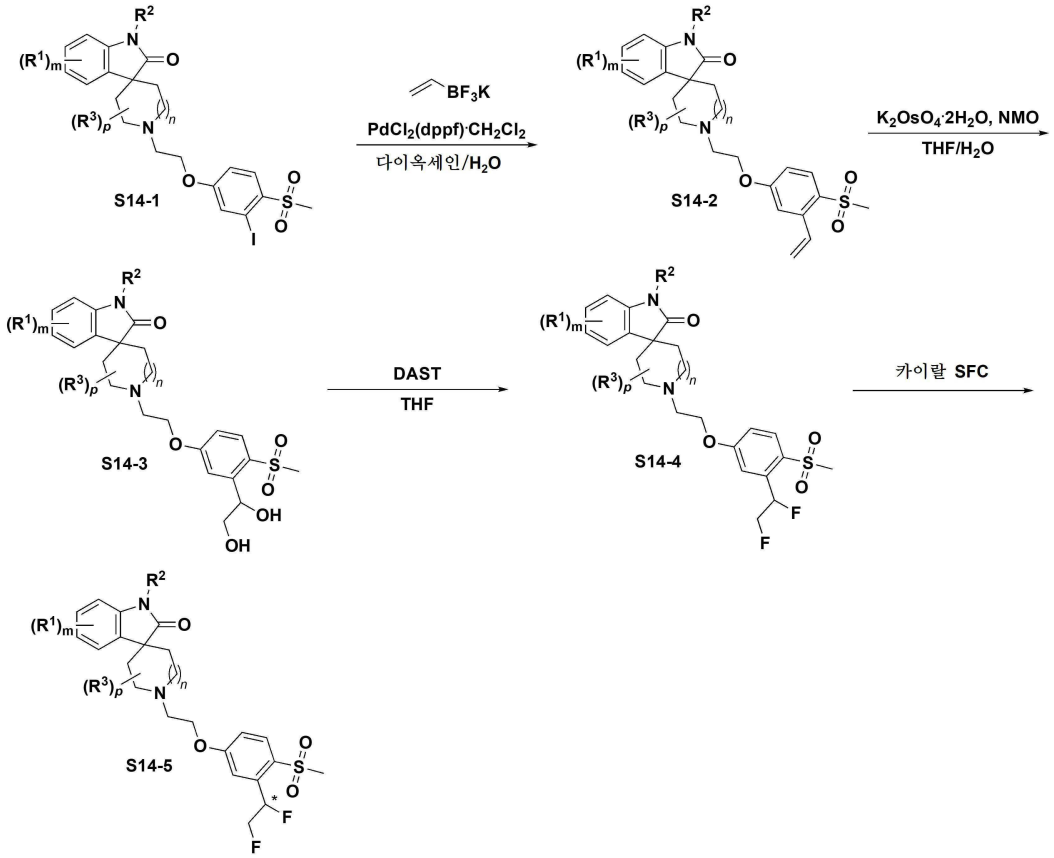
[2616] **반응식 13**



[2617]

[2618] **반응식 13**은 시스 이성질체 **S13-1**의 트랜스 이성질체 **S13-3**으로의 전환을 나타낸다. *p*-나이트로벤조산과의 미츠노부 커플링 반응을 통해 에스터 **S13-2**를 생성하는데, 이를 수산화 리튬으로 가수분해하여 트랜스 이성질체 **S13-3**을 생성할 수 있다.

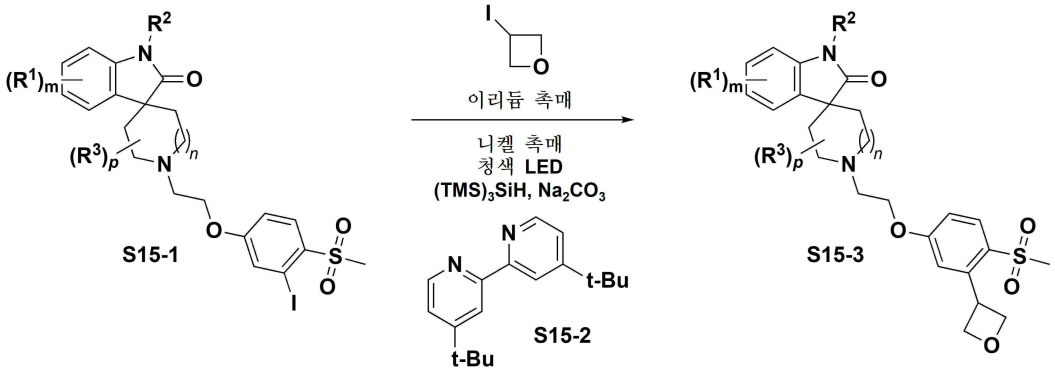
[2619] **반응식 14**



[2620]

[2621] (**반응식 1**에 기재된 방법을 사용하여 생성된)화학식 **S14-1**의 화합물의 정교화는 **반응식 14**에 나타내었다. 팔라듐 촉매 및 무기 염기를 사용하여 포타슘 바이닐트라이플루오로보레이트와 **S14-1**의 교차 커플링 반응을 통해 올레핀 **S14-2**를 수득한다. 오스뮴 촉매 및 NMO를 사용한 다이하이드록실화 반응으로 **S14-3**을 수득한다. DAST로 처리하여 다이올 **S14-3**을 추가 변형하여 이성질체 혼합물로서 이플루오르화물 **S14-4**를 생성할 수 있다. **S14-5**와 같은 단일 이성질체 유사체를 카이랄 SFC 정제에 의해 수득할 수 있다.

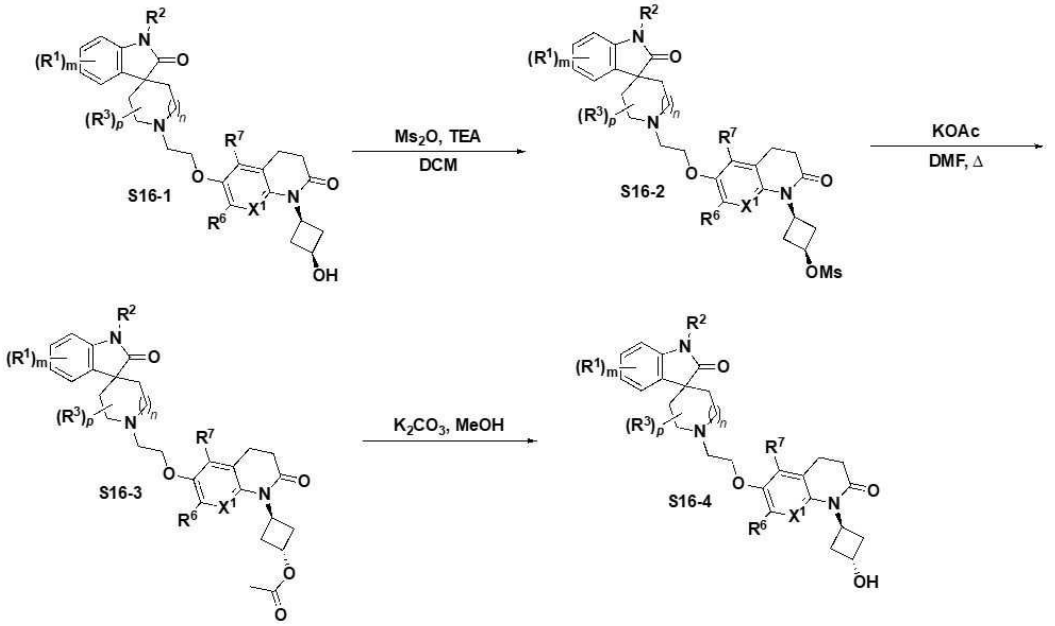
[2622] 반응식 15



[2623]

[2624] 반응식 15에 약술된 광 산화환원 방법을 이용하여 아이오딘화물 S15-1을 정교화할 수 있다. 니켈(II) 클로라이드 에틸렌 글라이콜 다이메틸 에터 착물, 리간드 S15-2, $(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$, 비스(트라이메틸실릴)실릴-트라이메틸실레인, Na_2CO_3 및 청색 LED를 사용하여 S15-1 및 3-아이오도옥세테인의 커플링 반응이 일어나 S15-3을 생성할 수 있다.

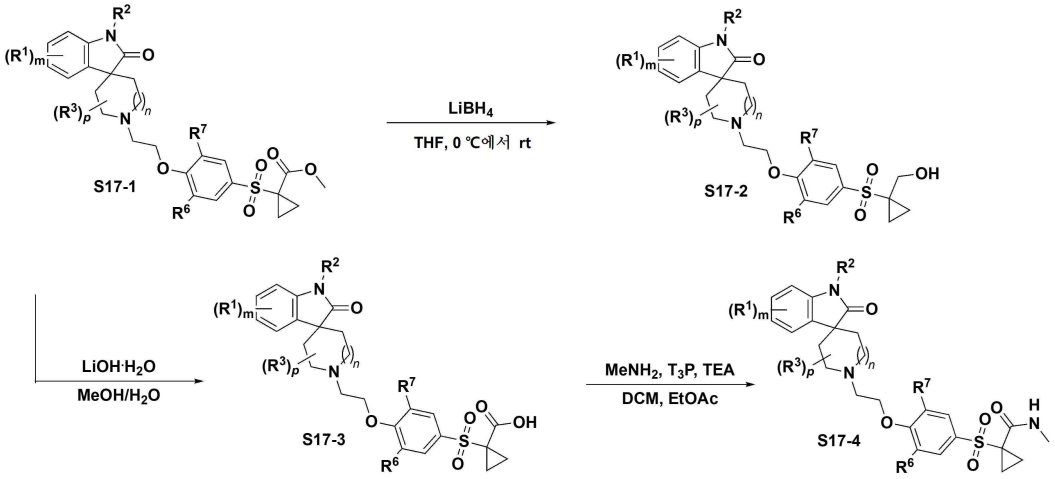
[2625] 반응식 16



[2626]

[2627] 시스-이치환 사이클로뷰탄올 S16-1의 트랜스 이성질체 S16-4로의 전환을 반응식 16에 나타내었다. 메테인설폰산 무수물 및 TEA로 처리하여 메실레이트 S16-2를 생성한다. 아세트산 포타슘과 함께 가열하여 에스터 S16-3을 생성하는데, 이를 MeOH 중 탄산 포타슘의 작용하에 알코올로 전환시켜 S16-4를 생성할 수 있다.

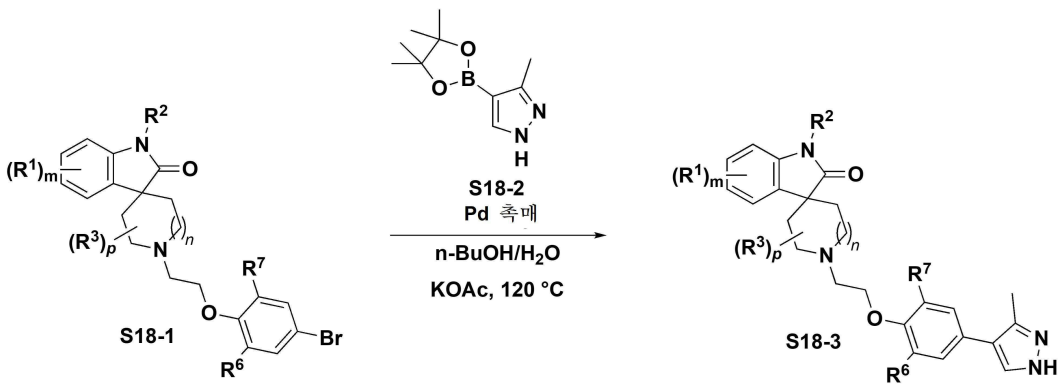
[2628] 반응식 17



[2629]

[2630] 반응식 17에 나타낸 바와 같이 $LiBH_4$와 같은 환원제로 처리함으로써 화학식 S17-1의 화합물을 상응하는 알코올로 전환시킬 수 있다. 또는, S17-1을 수산화 리튬으로 가수분해하여 산 S17-3을 수득할 수 있다. T3P 및 TEA의 작용하에 메틸아민과 같은 아민과의 아마이드 결합 형성으로 아마이드 S17-4를 생성한다.

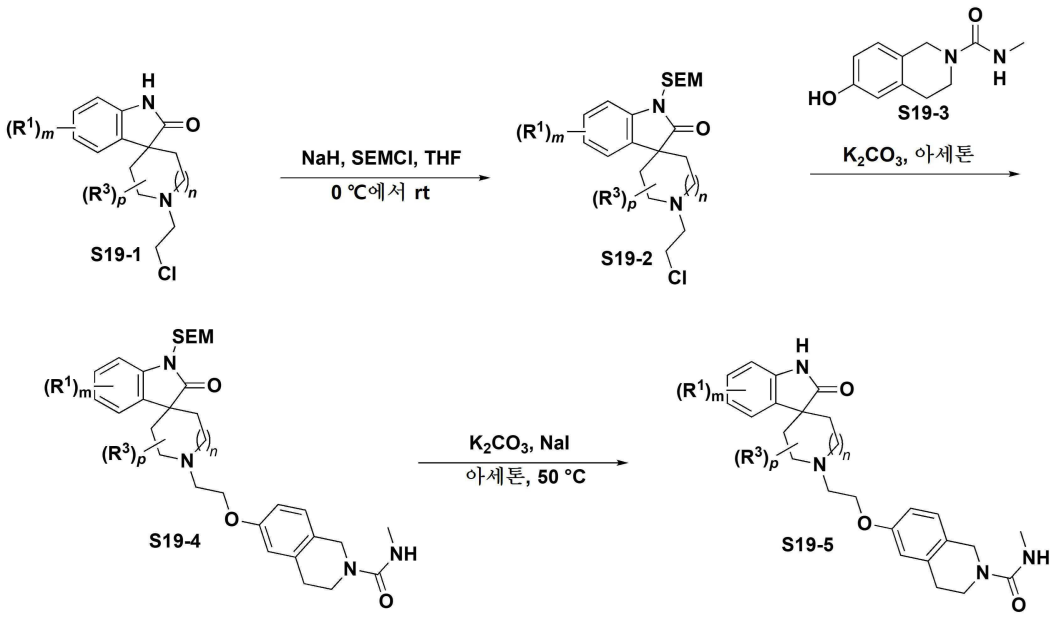
[2631] 반응식 18



[2632]

[2633] 반응식 18에 나타낸 바와 같이, S18-2와 같은 보로네이트 에스터, 비스(4-(다이-삼차-뷰틸포스파닐)-*N*,*N*-다이메틸아닐린) 다이클로로팔라듐과 같은 촉매, 및 KOAc와 같은 염기의 스즈키 커플링 반응을 통해 화학식 S18-1의 화합물을 정교화할 수 있다.

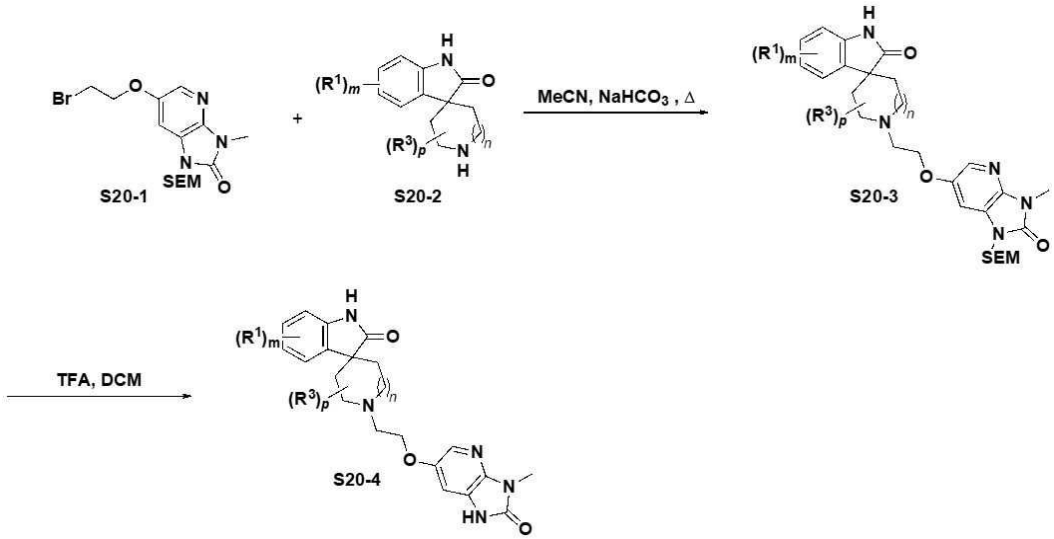
[2634] **반응식 19**



[2635]

[2636] **반응식 19**는 수소화 나트륨 및 SEMCl을 사용하여 옥스인돌 질소를 보호함으로써 시작하여 **S19-2**를 수득한다. **S19-3**과 같은 페놀과의 커플링 반응으로 **S19-4**를 수득한다. 아세톤 중 **S19-4**, 탄산 포타슘, 및 NaI의 혼합물을 가열하여 화학식 **S19-5**의 화합물을 수득함으로써 SEM 기의 제거를 달성한다.

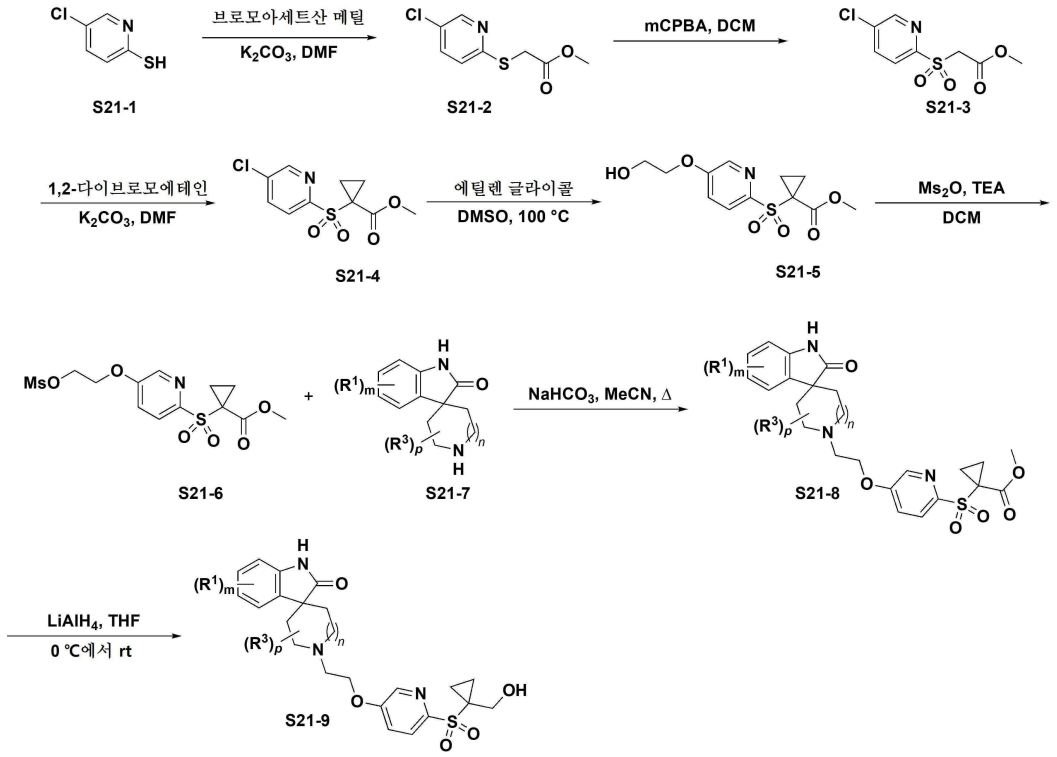
[2637] **반응식 20**



[2638]

[2639] 화합물 **S20-1**과 같은 보호기를 보유한 헤테로환식 친전자체는 **반응식 20**에 나타낸 조건하에 **S20-2**와 같은 아민 친핵체와 커플링 반응할 수 있다. **S20-3**을 TFA와 같은 양성자산으로 처리하여 **S20-4**를 수득함으로써 SEM N-O 아세탈과 같은 보호기의 탈보호를 달성할 수 있다.

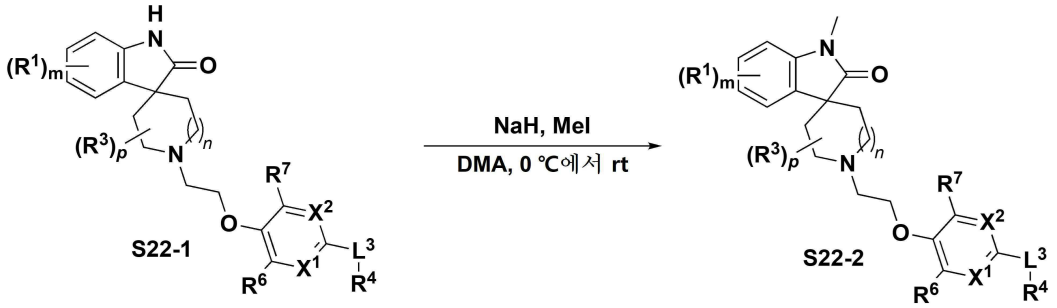
[2640] **반응식 21**



[2641]

[2642] 화학식 S21-9의 화합물에 대한 접근법을 **반응식 21**에 나타내었다. 싸이올 S21-1를 알킬화한 후 설폰으로 산화하여 화합물 S21-3을 생성한다. 탄산 포타슘의 존재하에 이중 알킬화를 통해 사이클로프로페인을 형성하여 S21-4를 수득한다. 에틸렌 글라이콜을 사용한 S_NAr 반응 및 S21-5의 메실화를 통해 화합물 S21-6을 수득하며, 이는 표준 조건(**반응식 12**)하에 아민 S21-7과 커플링 반응할 수 있다. 화합물 S21-8을 $LiAlH_4$와 같은 환원제로 처리하여 화합물 S21-9를 수득한다.

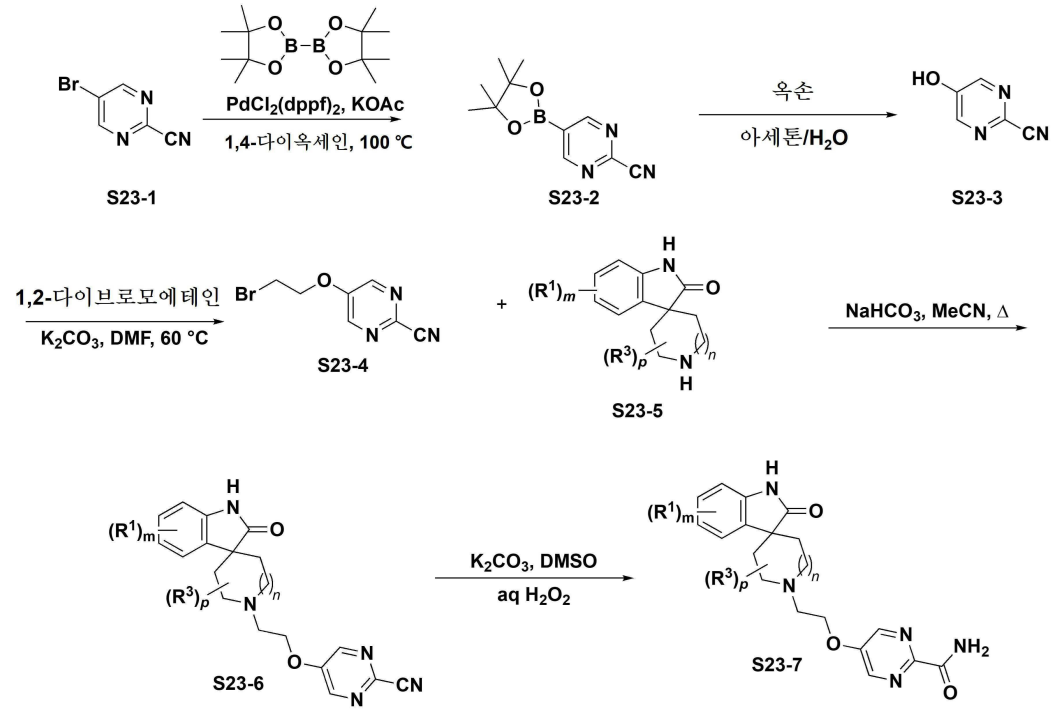
[2643] **반응식 22**



[2644]

[2645] 반응식 22에 나타낸 바와 같이 화합물 S22-1을 수소화 나트륨과 같은 염기 및 아이오도메테인과 같은 알킬화제로 처리하여 화학식 S22-2의 화합물을 수득할 수 있다.

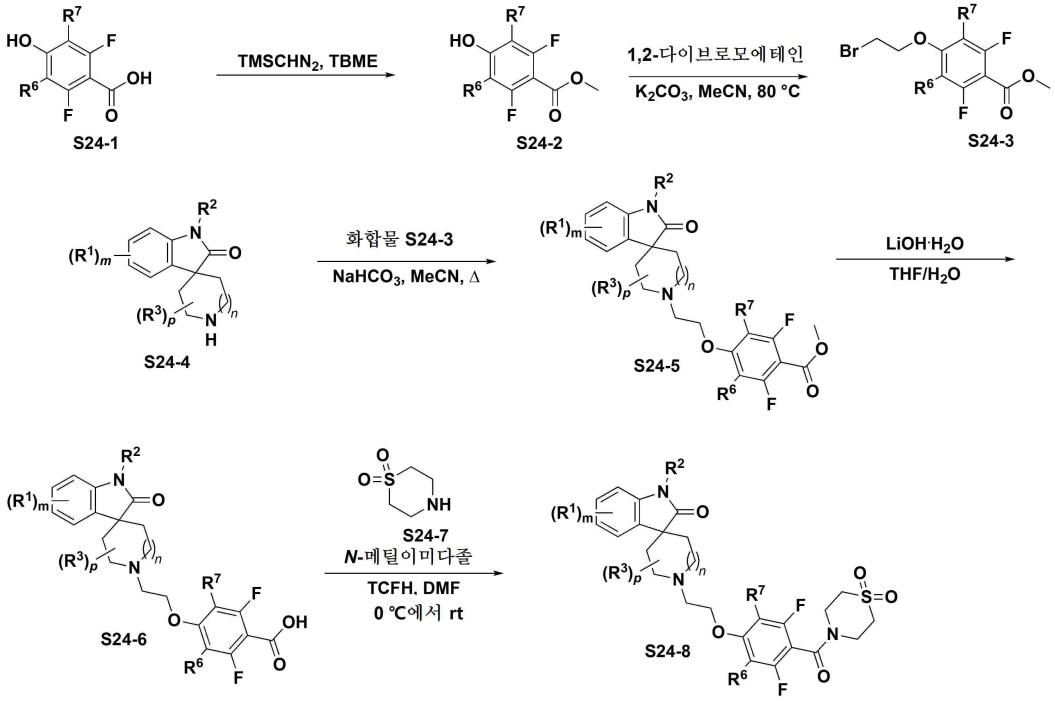
[2646] 반응식 23.



[2647]

[2648] **반응식 23**에 따라 화학식 **S23-7**의 일차 아마이드를 생성할 수 있다. 피리미딘 **S23-1**을 팔라듐-촉매 보릴화한 후 산화시켜 화합물 **S23-3**을 수득한다. 1,2-다이브로모에테인으로 알킬화하여 **S23-4**를 수득하고, 위에서 약술한 조건(**반응식 12**)하에 아민 **S23-5**와 커플링 반응하여 화합물 **S23-6**을 생성한다. 나이트릴의 일차 아마이드 **S23-7**로의 전환은 탄산 포타슘 및 수성 H_2O_2로 처리시 일어난다.

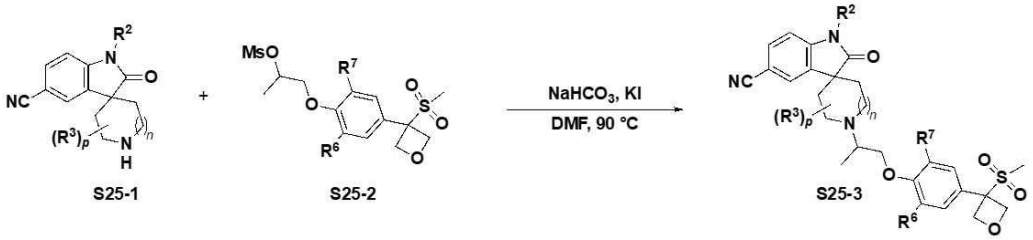
[2649] 반응식 24



[2650]

[2651] 화학식 **S24-8**의 화합물을 **반응식 24**에 따라 합성할 수 있다. 카복실산 **S24-1**의 에스터화 및 알킬화를 통해 브로민화 알킬 **S24-3**을 수득한다. 표준 조건(**반응식 12**)하에 아민 **S24-4**와 커플링 반응하여 **S24-5**를 수득한다. 가수분해한 후 N-메틸 이미다졸 및 TCFH를 사용하여 아민 **S24-7**로 아마이드 결합을 형성하여 **S24-8**을 수득한다.

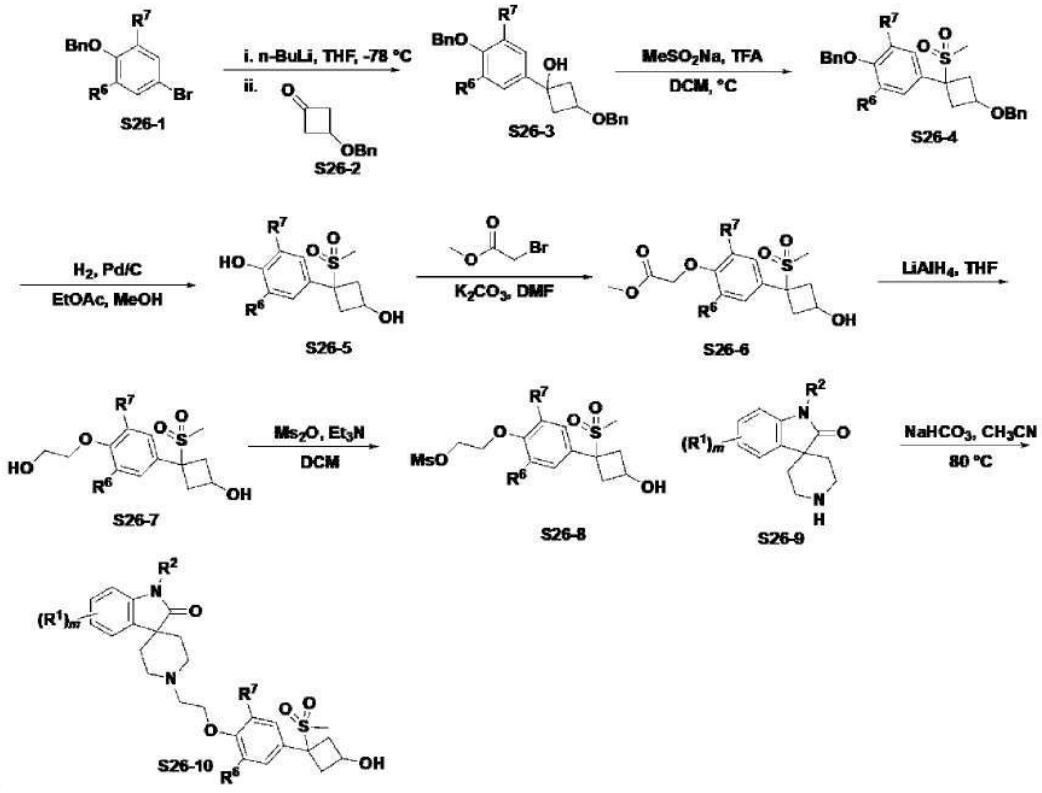
[2652] **반응식 25**



[2653]

[2654] 또한 **반응식 25**에 나타낸 바와 같이 높은 온도에서 DMF 중 $NaHCO_3$ 및 아이오딘화 포타슘의 존재하에 **S25-1**과 같은 아민과 **S25-2**와 같은 이차 메실레이트의 반응으로 화학식 **S25-3**의 화합물을 제조할 수 있다. 화학식 **S25-3**의 화합물을 카이랄 SFC로 추가 정제하여 이성질체적으로 순수한 유사체를 생성할 수 있다.

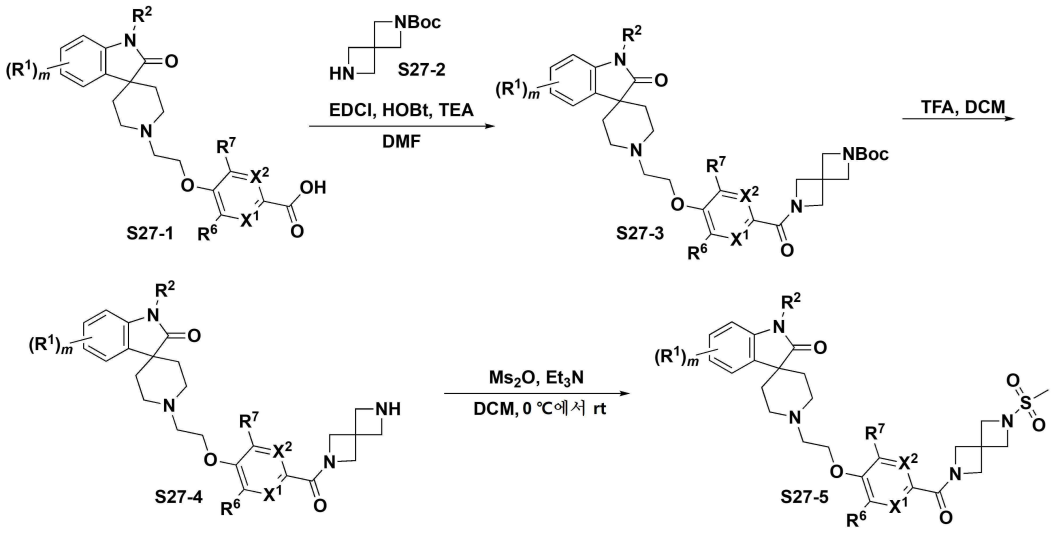
[2655] **반응식 26**



[2656]

[2657] 화학식 **S26-10**의 화합물을 **반응식 26**에 따라 제조할 수 있다. 브로민화 아릴 **S26-1**과의 리튬-할로젠 교환 후, **S26-2**와 같은 케톤을 첨가하여 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물로서 알코올 **S26-3**을 수득한다. 메테인설핀산 소듐 및 TFA와 반응시켜 설폰 **S26-4**를 수득한다. 수소화에 의해 벤질 에터를 제거하여 다이올 **S26-5**를 수득한다. 페놀 모이어티를 아세트산 브로모에틸로 선택적으로 알킬화시켜 에스터 **S26-6**을 수득한다. $LiAlH_4$로 환원시켜 알코올 **S26-7**을 수득하고, 이를 **S26-8**로 전환시킬 수 있고, 전술한 절차(**반응식 12**)를 이용하여 아민 **S26-9**와 커플링 반응할 수 있다. 역상 HPLC 또는 카이랄 SFC와 같은 방법으로 **S26-10**을 추가 정제하여 단일 입체 이성질체를 수득할 수 있다.

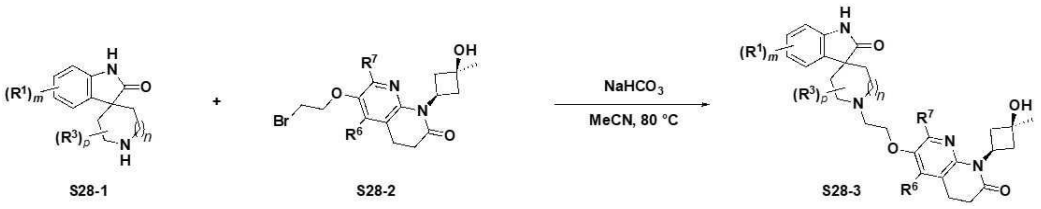
[2658] **반응식 27**



[2659]

[2660] 화학식 S27-5의 화합물을 **반응식 27**에 따라 제조할 수 있다. EDCI 및 HOBt의 작용하에 산 S27-1을 S27-2와 같은 아민과 커플링 반응시켜 아마이드 S27-3을 수득한다. TFA와 같은 양성자산으로 처리하여 아민 S27-4를 수득한다. 예컨대 메테인설폰산 무수물 및 TEA와의 반응에 의해 아민 S27-4를 추가로 정교화하여 S27-5와 같은 화합물을 수득할 수 있다.

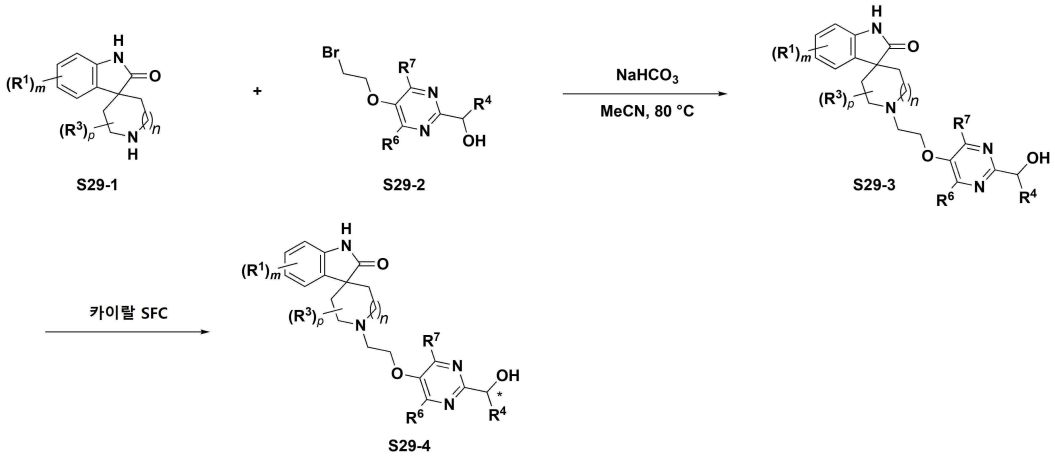
[2661] **반응식 28**



[2662]

[2663] 화학식 S28-3의 화합물은 상술한 것과 유사한 반응 조건을 이용하여 **반응식 28**에 따라 제조할 수 있다. 탄산수소 소듐과 같은 무기 염기의 존재하에 아세토나이트릴과 같은 비양성자성 용매 중에서 가열 시, S28-2와 같은 삼차 알코올 모이어티를 보유하는 아자테트라하이드로나프티리딘온과 아민 S28-1의 커플링 반응이 일어나 화학식 S28-3의 화합물을 수득한다.

[2664] **반응식 29**

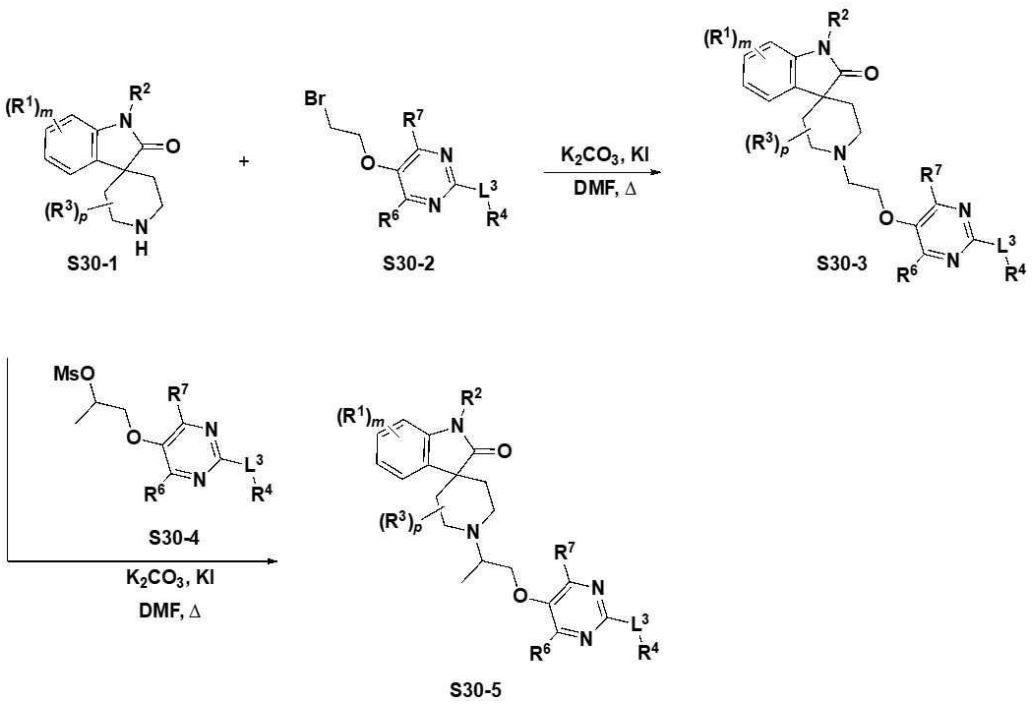


[2665]

[2666] 화학식 S29-4의 화합물을 **반응식 29**에 따라 제조할 수 있다. 탄산수소 소듐과 같은 무기 염기의 존재하에 아세토나이트릴과 같은 비양성자성 용매 중에서 가열 시, S29-2와 같은 이차 알코올을 보유하는 브로민화 알킬과 아민 S29-1의 반응이 일어나 화학식 S29-3의 화합물을 수득한다. 카이랄 SFC와 같은 방법을 이용한 추가 정제를

사용하여 S29-4와 같은 단일 이성질체 유사체를 생성할 수 있다.

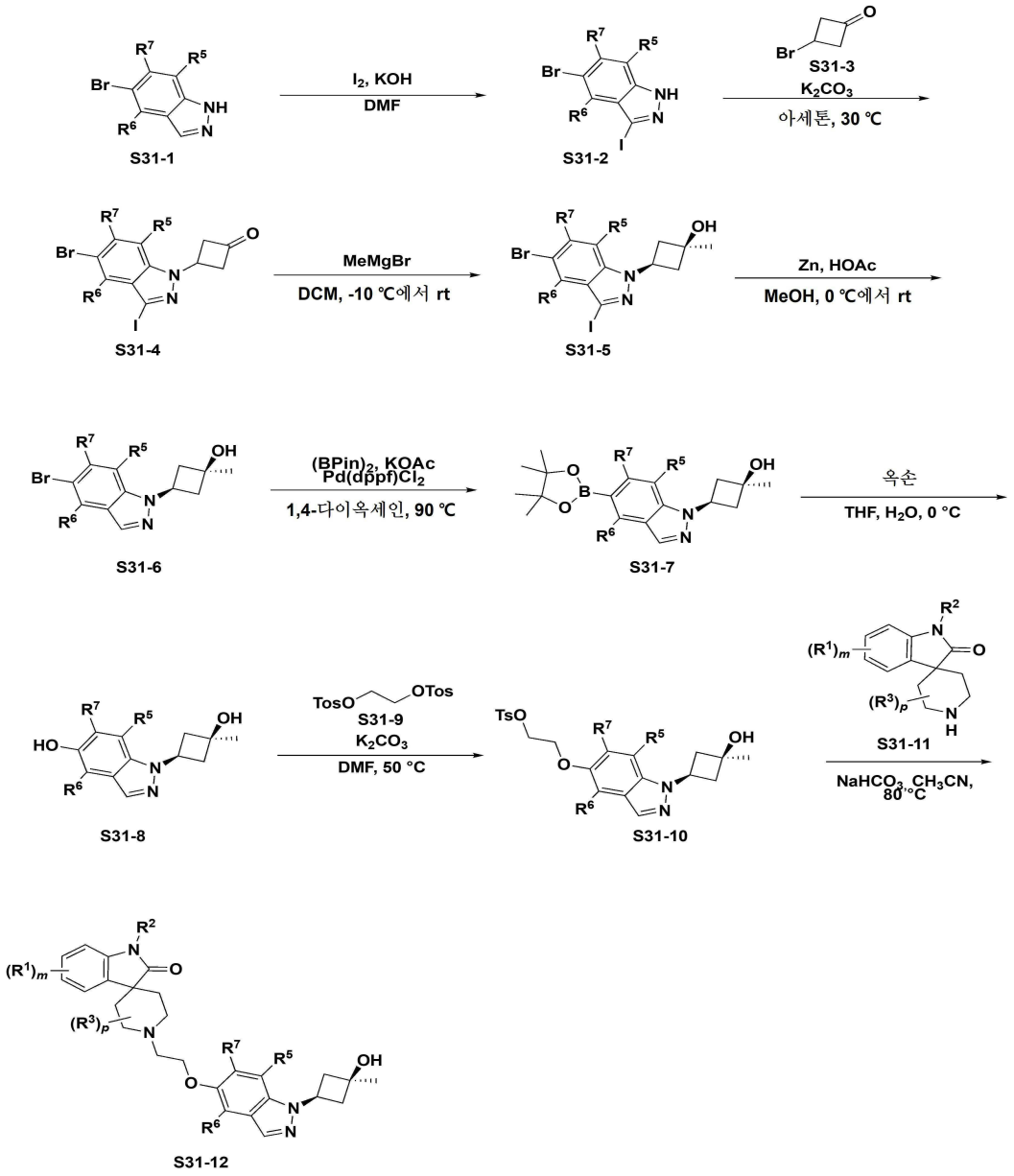
[2667] **반응식 30**



[2668]

[2669] 피리미딘 모이어티상에 다수의 치환기를 보유한 화학식 S30-3 및 S30-5의 화합물은 **반응식 30**에 나타내었다. 따라서, 탄산 포타슘 및 아이오딘화 포타슘의 존재하에 DMF와 같은 비양성자성 용매 중에서 가열 시, 아민 HCl 염 S30-1과 할로젠화 알킬 S30-2의 커플링 반응이 일어나 화학식 30-3의 화합물을 수득할 수 있다. 또는, 상술한 것과 동일한 반응 조건하에 S30-4와 같은 중간체를 보유한 카이랄 중심과 아민 S30-1의 커플링 반응은 화학식 S30-5의 화합물을 생성할 수 있다. 원하는 경우, 카이랄 SFC와 같은 방법을 이용하여 S30-5를 추가 정제할 수 있다.

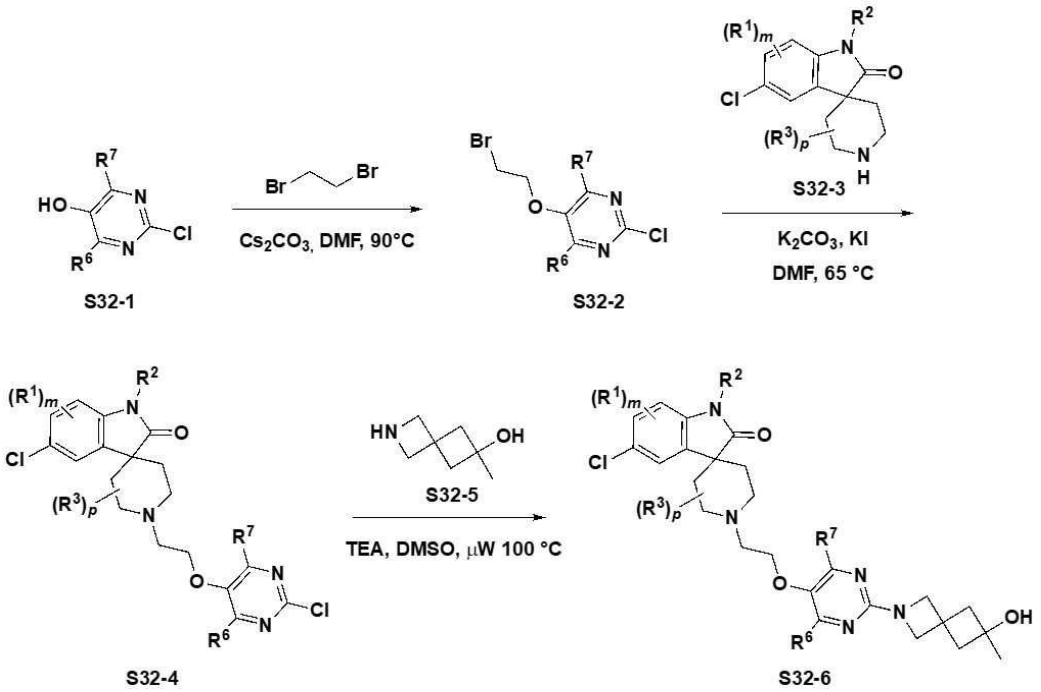
[2670] 반응식 31



[2671]

[2672] 화학식 S31-12의 화합물을 **반응식 31**에 따라 제조할 수 있다. 인다졸 S31-1을 DMF와 같은 용매 중에서 아이오딘 및 수산화 포타슘으로 처리하여 S31-2를 수득한다. 따뜻한 아세톤 중의 탄산 포타슘과 같은 무기 염기의 존재하에 S31-3과 같은 친전자체와 함께 S31-2를 알킬화하여 S31-4를 수득한다. DCM과 같은 용매 중에서 -10 ℃에서 브로민화 메틸마그네슘과 같은 그리냐르 시약으로 처리하여 삼차 알코올 S31-5를 수득한다. 메탄올 중 Zn 금속 및 아세트산으로 처리 시 프로토탈아이오딘화가 일어나 S31-6을 수득한다. 비스(피나콜레이토)다이보론, 아세트산 포타슘, 및 팔라듐 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)을 반응시켜 1,4-다이옥세인과 같은 용매 중에서 팔라듐 촉매 보릴화를 수행하여 S31-7을 수득할 수 있다. 옥손과의 반응을 통해 알코올 S31-8을 생성한다. 친전자체, 예컨대 비스-토실레이트 S31-9로 처리 시 페놀 알킬화가 일어나 S31-10을 수득한다. S31-10, 아민 친핵체 예컨대 S31-11, 및 무기 염기 예컨대 탄산 수소 소듐의 혼합물을 아세토나이트릴과 같은 용매 중에서 가열하여 화학식 S31-12의 화합물을 수득한다.

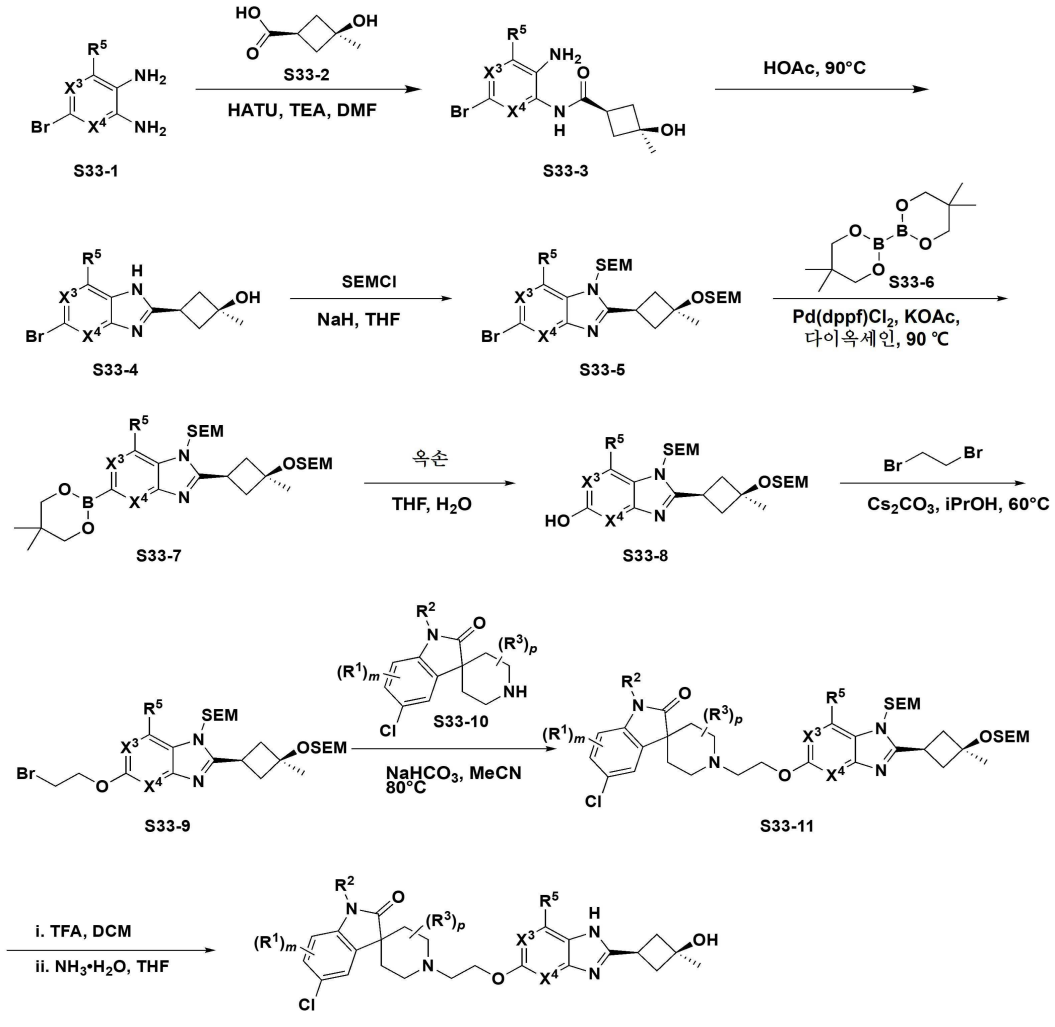
[2673] 반응식 32



[2674]

[2675] 화학식 S32-6의 화합물을 **반응식 32**에 따라 제조할 수 있다. S32-1, 1,2-다이브로모에테인, 및 무기 염기 예컨대 탄산 세슘의 혼합물을 가열하여 S32-2를 수득한다. S32-2, 아민 친핵체 예컨대 S32-3, 무기 염기 예컨대 탄산 수소 포타슘, 및 아이오딘화 포타슘의 혼합물을 DMF와 같은 용매 중에서 가열하여 화학식 S32-4의 화합물을 수득한다. 마이크로파 반응기에서 100 ℃에서 DMSO 중 S32-5와 같은 아민, 트라이에틸아민과 같은 삼차 아민 염기의 S_NAr 반응에 의해 화학식 S32-4의 화합물을 추가 정교화하여 화학식 S32-6의 화합물을 수득할 수 있다.

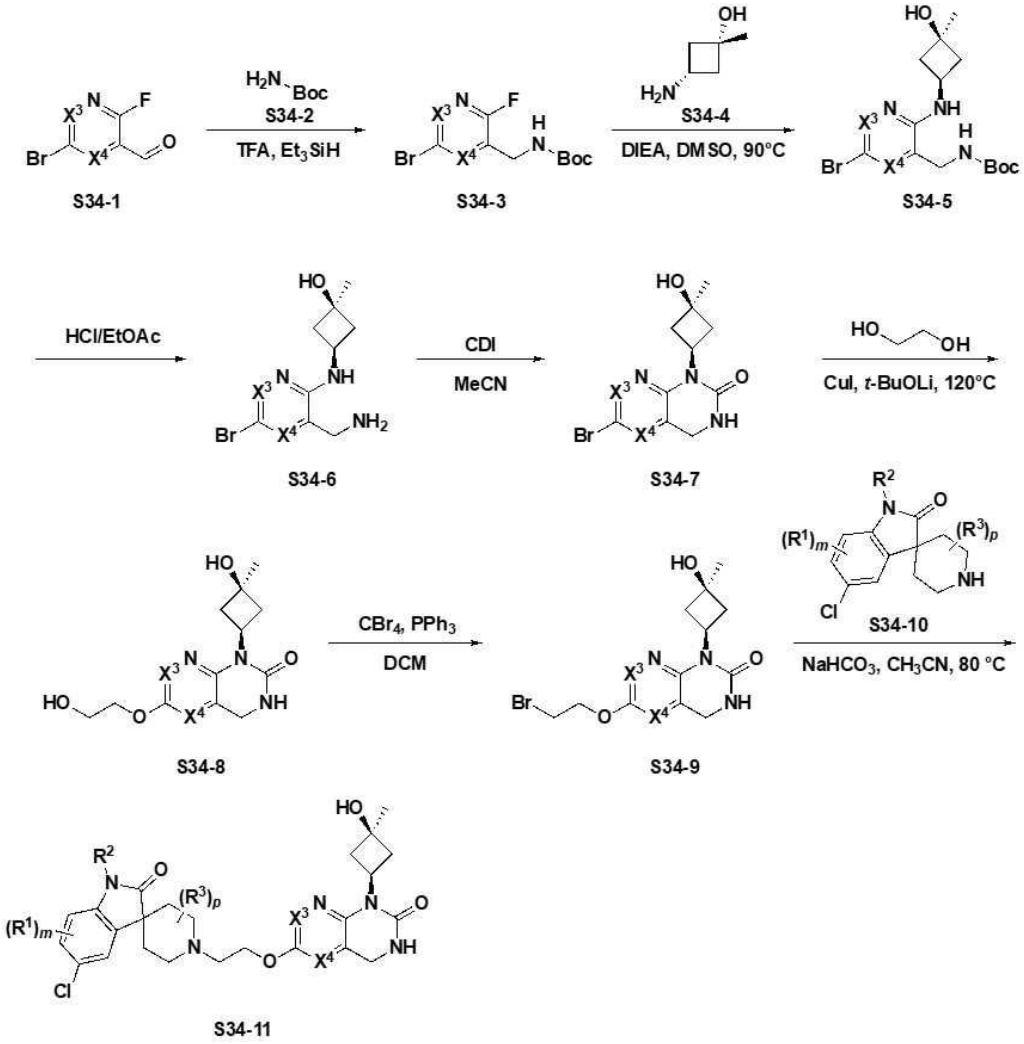
[2676] 반응식 33



[2677]

[2678] 화학식 S33-12의 화합물을 **반응식** 33에 따라 제조할 수 있다. 다이아민 유도체 S33-1을 S33-2와 같은 카복실산과 반응시켜 아마이드 S33-3을 수득한다. 벤즈이미다졸 S33-4로의 고리화는 아세트산에서 S33-3을 가열함으로써 이루어질 수 있다. THF와 같은 비양성자성 용매 중에서 과량의 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 및 수소화 소듐으로 S33-4를 처리하여 S33-5를 수득한다. 다이보론 시약 S33-6, 염기로서 아세트산 포타슘, 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)과 같은 팔라듐 촉매를 반응시켜 1,4-다이옥세인과 같은 용매 중에서 팔라듐 촉매 보릴화를 수행하여 S33-7을 수득할 수 있다. THF 및 물과 같은 혼합 용매 중에서 옥손으로 처리하여 S33-8을 수득한다. 탄산 세슘과 같은 무기 염기의 존재하에 1,2-다이브로모에테인으로 알킬화하여 S33-9를 수득한다. 탄산 수소 소듐과 같은 염기의 존재하에 뜨거운 아세토 나이트릴 중에서 아민 S33-10과 S33-9를 커플링 반응시켜 S33-11을 수득할 수 있다. TFA와 같은 양성자산으로 처리하여 벤즈이미다졸을 제공하고, 이어서 수성 암모니아로 처리하여 유리 염기로 전환시켜 화학식 S33-12의 화합물을 수득함으로써 SEM-보호기 제거가 이루어진다.

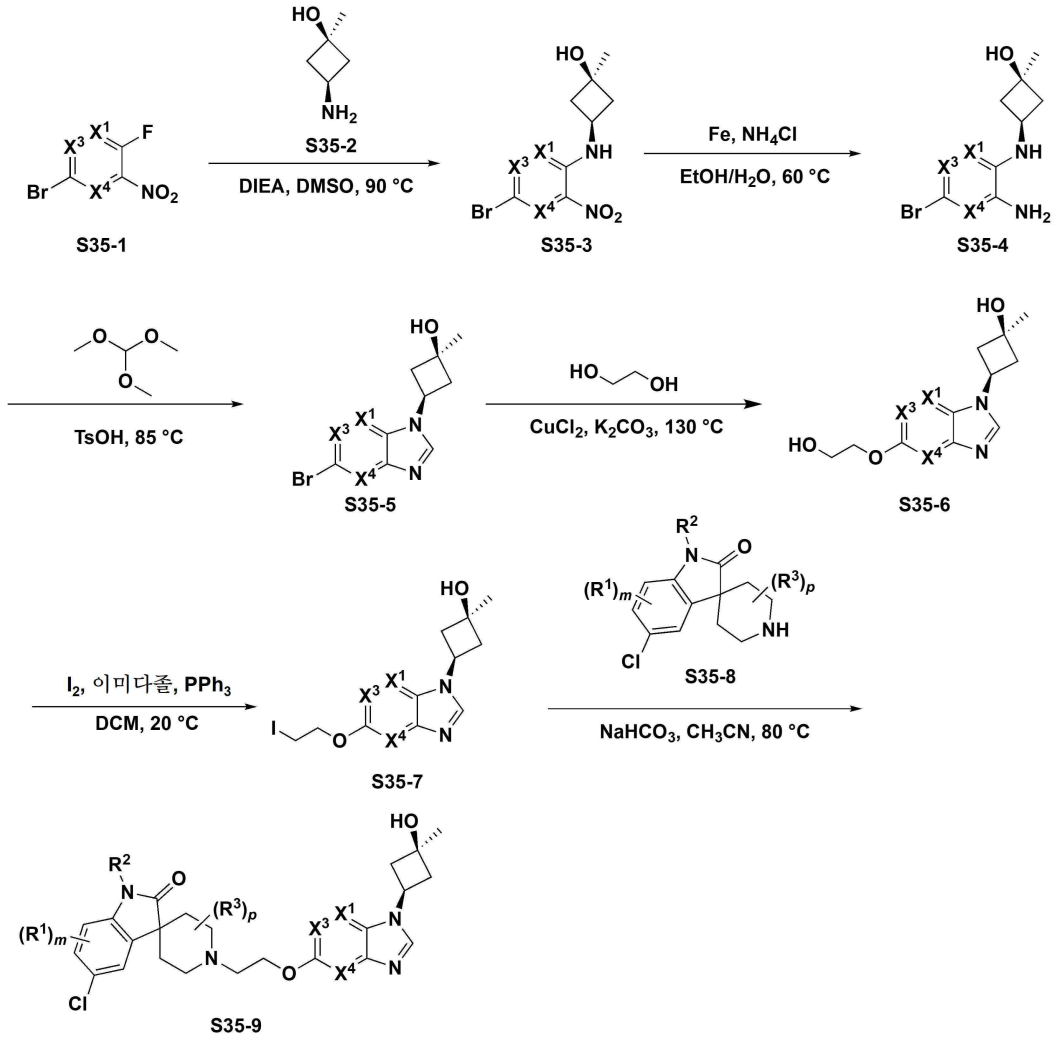
[2679] 반응식 34



[2680]

[2681] 화학식 S34-11의 화합물을 반응식 34에 따라 제조할 수 있다. TFA 및 트라이에틸실레인을 사용하여 S34-1과 같은 오쏘-플루오로 알데하이드를 S34-2와 같은 아민과 환원성 아미노화 반응시켜 S34-3을 수득한다. DMSO 중 DIEA로 가열 시 S34-4와 같은 아민과의 S_NAr 반응이 일어나 S34-5를 수득한다. EtOAc와 같은 비양성자성 용매 중에서 HCl과 같은 양성자산으로 처리하여 Boc-보호기를 제거하여 아민 S34-6을 생성하고, 이는 CDI로 처리 시 환식 유레아로 전환되어 S34-7을 생성할 수 있다. 에틸렌 글라이콜, 아이오딘화 구리(I), 및 리튬 삼차-뷰톡사이드 중에서 S34-7을 가열하여 알코올 S34-8을 수득한다. DCM과 같은 용매 중에서 사브로민화 탄소 및 트라이페닐 포스핀과 반응하여, 알코올 모이어티를 브로민화 알킬로 전환시켜 S34-9를 수득할 수 있다. 탄산 수소 소듐과 같은 염기의 존재하에 뜨거운 아세토 나이트릴 중에서 S34-9를 아민 S34-10과 커플링 반응시켜 화학식 S34-11의 화합물을 수득할 수 있다.

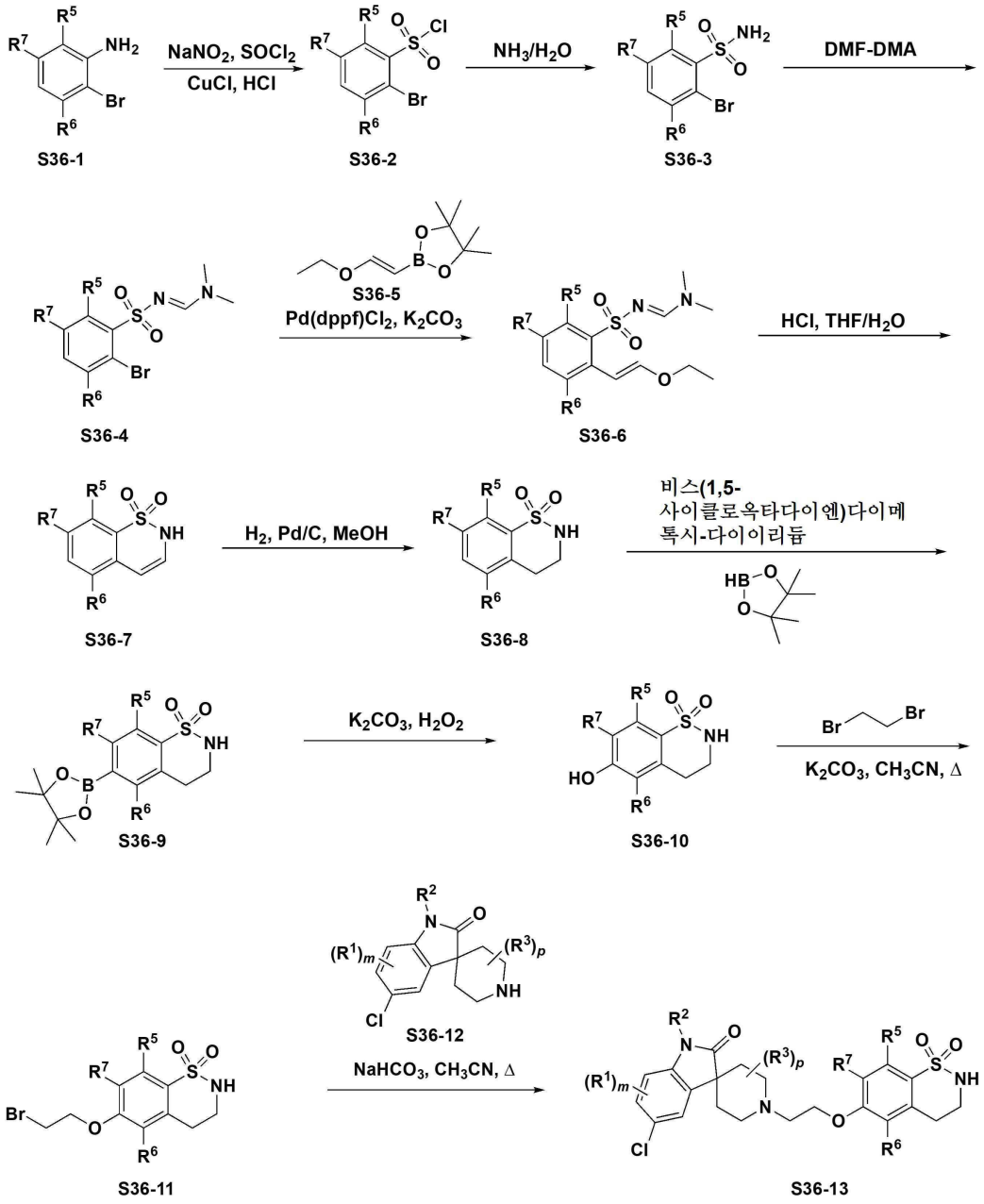
[2682] 반응식 35



[2683]

[2684] 화학식 S35-9의 화합물을 **반응식** 35에 따라 제조할 수 있다. DMSO 용매 중 DIEA와 같은 삼차 아민 염기로 가열 시 S35-1과 아민 S35-2 사이의 S_NAr 반응이 일어나 S35-3을 수득한다. 에탄올 및 물과 같은 혼합 용매 중에서 철 및 염화 암모늄과 함께 가열하여 나이트로기 환원을 통해 S35-4를 수득한다. 그런 다음 *p*-톨루엔 설폰산의 존재하에 오쏘폼산 트라이메틸 중에서 가열하여 S35-4를 벤즈이미다졸 유도체 S35-5로 전환시킨다. 염화 구리(II) 및 탄산 포타슘의 존재하에 에틸렌 글라이콜 중에서 S35-5를 가열하여 일차 알코올 S35-6을 수득한다. 아이오딘, 이미다졸, 및 트라이페닐 포스핀으로 처리하여 아이오딘화 알킬로 전환시켜 S35-7을 수득한다. 탄산 수소 소듐과 같은 염기의 존재하에 뜨거운 아세토 나이트릴 중에서 S35-7를 아민 S35-8과 커플링 반응시켜 화학식 S35-9의 화합물을 수득할 수 있다.

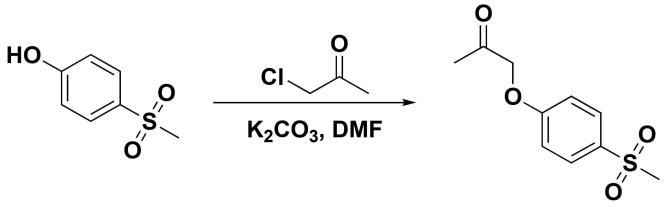
[2685] 반응식 36



[2686]

[2687] 화학식 S36-13의 화합물을 **반응식** 36에 따라 제조할 수 있다. 아질산 소듐, 염화 싸이오닐, 염화 구리(I), 및 HCl로 처리 시 아닐린 S36-1의 상응하는 염화 설폰일 S36-2로의 전환이 일어난다. S36-2를 암모니아수와 반응시켜 설폰아마이드 S36-3을 수득한다. 이어서, *N*,*N*-다이메틸폼아마이드 다이메틸 아세탈과 반응시켜 *N*-설폰일폼아미딘 S36-4를 생성한다. S36-5와 같은 바이닐 보로네이트 에스터와 스즈키 커플링시켜 엔올 에터 S36-6을 수득한다. HCl로 처리하여 폼아미딘 및 엔올 에터가 가수분해되고 고리화되어 S36-7을 수득한다. 촉매로서 Pd/C를 사용하여 S36-7을 수소화시켜 S36-8을 수득한다. 촉매 비스(1,5-사이클로옥타다이엔)다이메톡시다이이리듐의 존재하에 피나콜 보레인을 사용하여 S36-8을 C-H 산화시켜 S36-9를 수득하고, 이는 H_2O_2 및 탄산 포타슘으로 처리 시 산화되어 페놀 유도체 S36-10을 수득할 수 있다. 상술한 조건하에 S36-10은 1,2-다이브로모에테인과 알킬화하여 S36-11을 수득한다. 상술한 조건하에 S36-11을 아민 S36-12와 커플링 반응시켜 화학식 S36-13의 화합물을 수득한다.

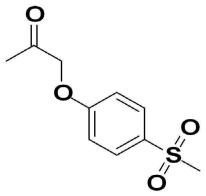
[2688] **중간체 A-1에 대한 일반 절차**



중간체 **A-1**

[2689]

[2690] **단계 1: 1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-온**



[2691]

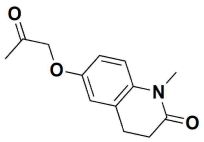
[2692] DMF(10 mL) 중 4-메틸설폰일페놀(500 mg, 2.90 mmol), 1-클로로프로판-2-온(268 mg, 2.90 mmol) 및 K_2CO_3(521 mg, 3.77 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 H_2O(20 mL)를 첨가하였다. 이상 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 1-(4-메틸설폰일페녹시)프로판-2-온(**중간체 A-1**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 229.1 $[M+H]^+$.

[2693] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 A-1**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 2에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

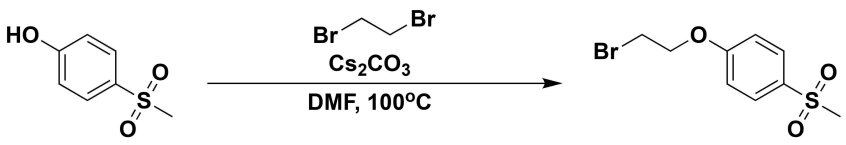
[2694] **중간체 A-2에 대한 일반 절차**

표 2

[2695]

중간체 #	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-2		1-메틸-6-(2-옥소프로폭시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온	계산치 234.1 실측치 234.2

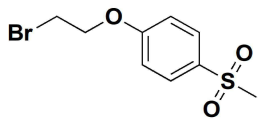
[2696] **중간체 A-3에 대한 일반 절차**



중간체 **A-3**

[2697]

[2698] **단계 1: 1-(2-브로모에톡시)-4-메테인설폰일벤젠:**



[2699]

[2700] DMF(50 mL) 중 4-(메틸설폰일)페놀(5.00 g, 29.0 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(18.9 g, 58.1 mmol) 및 1,2-다이브로모

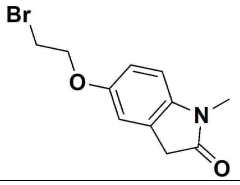
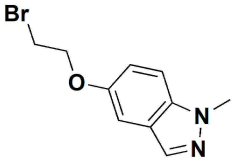
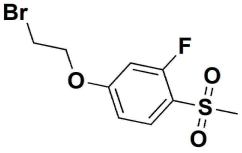
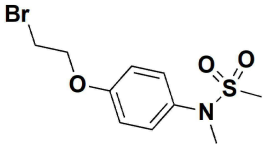
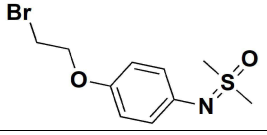
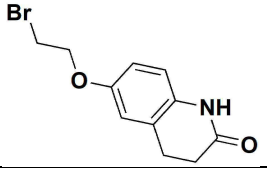
에테인(11.0 mL, 145 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(250 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-60% EtOAc:석유 에터)로 정제하였다. 조생성물을 MTBE(10 mL)로 연화하여 1-(2-브로모에톡시)-4-메테인설폰일벤젠(**중간체 A-3**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H). MS = 279.0/281.0 $[M+H]^+$.

[2701] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 A-3**에 대해 기술한 단계와 유사한 절차에 따라 표 3에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

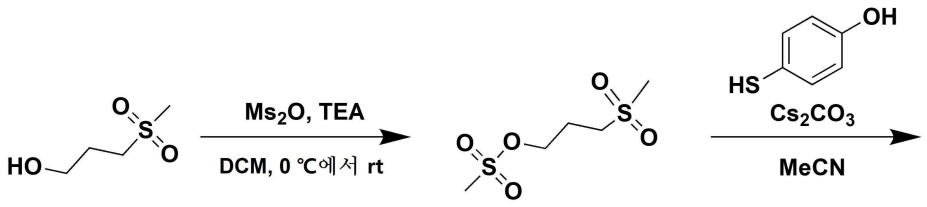
[2702] **중간체 A-4 내지 A-8 및 A-83에 대한 일반 절차**

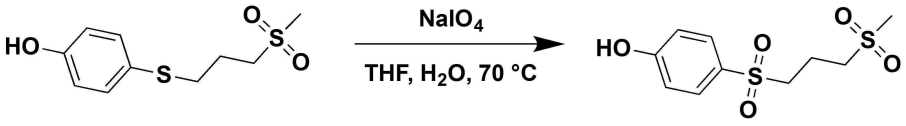
표 3

[2703]

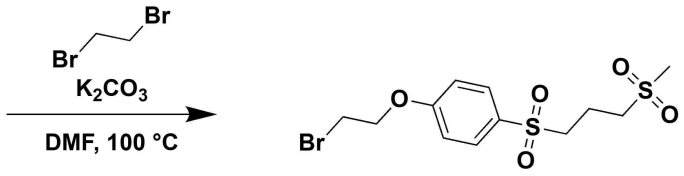
중간체 #	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-4		5-(2-브로모에톡시)-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온	계산치 270.0 실측치 270.0
A-5		5-(2-브로모에톡시)-1-메틸-1*H*-인다졸	계산치 255.0 실측치 255.0
A-6		4-(2-브로모에톡시)-2-플루오로-1-메테인설폰일벤젠	LCMS에서 비하전
A-7		*N*-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드	계산치 308.0 실측치 308.0
A-8		{[4-(2-브로모에톡시)페닐]이미노}다이메틸-λ^6-설판온	계산치 292.0 실측치 292.0
A-83		6-(2-브로모에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온	계산치 270.0/272.0 실측치 270.0/271.9

[2704] **중간체 A-9 및 A-10에 대한 일반 절차**





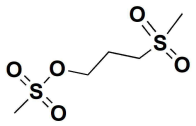
중간체 **A-9**



중간체 **A-10**

[2705]

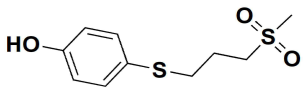
[2706] **단계 1: 3-메테인설폰일프로필 메테인설포네이트**



[2707]

[2708] DCM(5 mL) 중 3-메테인설폰일프로판-1-올(500 mg, 3.62 mmol)의 0 ℃ 용액에 TEA(1.01 mL, 7.24 mmol) 및 메테인설폰산 무수물(945 mg, 5.43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 3-메테인설폰일프로필 메테인설포네이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

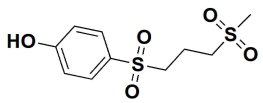
[2709] **단계 2: 4-[(3-메테인설폰일프로필)설판일]페놀**



[2710]

[2711] MeCN(10 mL) 중 4-설판일페놀(319 mg, 2.52 mmol) 및 3-메테인설폰일프로필 메테인설포네이트(390 mg, 1.80 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(705 mg, 2.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(12 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-60% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-[(3-메테인설폰일프로필)설판일]페놀을 수득하였다. MS = 245.1 $[M-H]^-$.

[2712] **단계 3: 4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페놀**

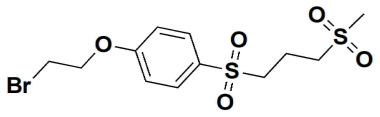


[2713]

[2714] THF(3 mL) 및 H_2O(3 mL) 중 4-[(3-메테인설폰일프로필)설판일]페놀(370 mg, 1.50 mmol)의 용액에 $NaIO_4$(250 μ

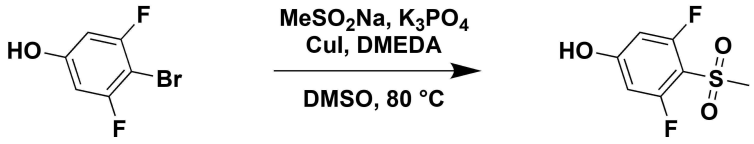
L, 4.51 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3(20 mL)으로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-60% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페놀(**중간체 A-9**)을 수득하였다. MS = 277.1 $[M-H]^-$.

[2715] **단계 4: 1-(2-브로모에톡시)-4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)벤젠**

[2716] 

[2717] DMF(3 mL) 중 4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페놀(**중간체 A-9**)(300 mg, 1.08 mmol)의 용액에 K_2CO_3(223 mg, 1.62 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(407 μL, 5.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(8 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 1:1 EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-(2-브로모에톡시)-4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)벤젠(**중간체 A-10**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H).

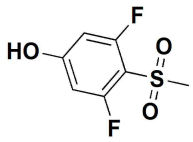
[2718] **중간체 A-11에 대한 일반 절차**



중간체 **A-11**

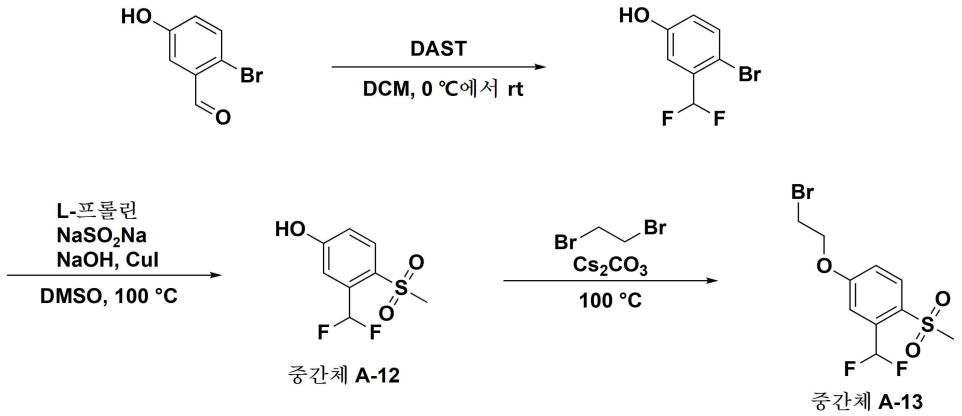
[2719]

[2720] **단계 1: 3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페놀**

[2721] 

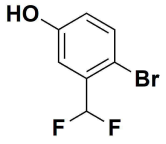
[2722] DMSO(15 mL) 중 4-브로모-3,5-다이플루오로페놀(1.00 g, 4.78 mmol) 및 $MeSO_2Na$(4.88 g, 47.8 mmol)의 용액에 CuI(91.1 mg, 0.478 mmol), DMEDA(84 mg, 0.956 mmol) 및 K_3PO_4(203 mg, 0.956 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 조생성물을 수득하였다. 생성물을 역상 분취용 HPLC(Agela C_{18} 컬럼, 5-35% 메탄올:H_2O 중 0.04% HCl)로 추가 정제하여 3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페놀(**중간체 A-11**)을 수득하였다. MS = 207.1 $[M-H]^-$.

[2723] **중간체 A-12 및 A-13에 대한 일반 절차**



[2724]

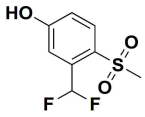
[2725] **단계 1: 4-브로모-3-(다이플루오로메틸)페놀**



[2726]

[2727] DCM(170 mL) 중 2-브로모-5-하이드록시벤즈알데하이드(17.6 g, 87.5 mmol)의 0 ℃ 용액에 DAST(14.1 g, 87.6 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 수성 $NaHCO_3$(150 mL)으로 퀜칭하고 DCM(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 8-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-브로모-3-(다이플루오로메틸)페놀을 수득하였다.

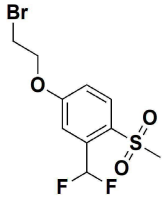
[2728] **단계 2: 3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페놀**



[2729]

[2730] DMSO(40 mL) 중 4-브로모-3-(다이플루오로메틸)페놀(3.60 g, 16.1 mmol), 소듐 메테인설피네이트(16.5 g, 161 mmol), NaOH(323 mg, 8.07 mmol), (2*S*)-피롤리딘-2-카복실산(929 mg, 8.07 mmol) 및 아이오딘화 구리(I)(3.07 g, 16.1 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 48시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(200 mL)에 부은 후, EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페놀(**중간체 A-12**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67-7.40 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H).

[2731] **단계 3: 4-(2-브로모에톡시)-2-(다이플루오로메틸)-1-메테인설폰일벤젠**

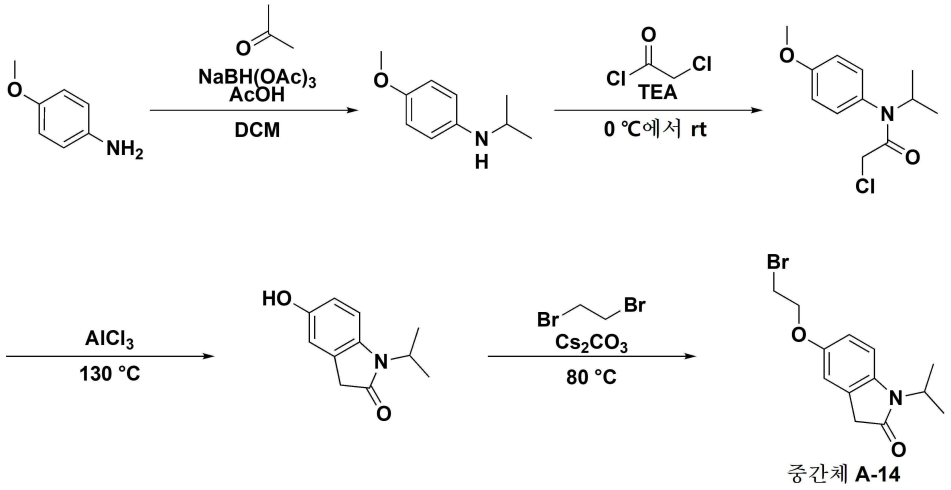


[2732]

[2733] 1,2-다이브로모에테인(7.5 mL) 중 3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페놀(300 mg, 1.35 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.32 g, 4.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후,

고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-(2-브로모에톡시)-2-(다이플루오로메틸)-1-메테인설폰일벤젠(**중간체 A-13**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74-7.55 (m, 1H), 7.47-7.32 (m, 2H), 4.56-4.49 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.26 (s, 3H).

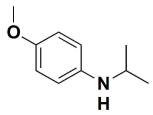
[2734] **중간체 A-14에 대한 일반 절차**



중간체 **A-14**

[2735]

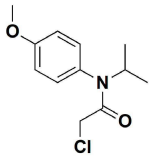
[2736] **단계 1: 4-메톡시-*N*-(프로판-2-일)아닐린**



[2737]

[2738] DCM(10 mL) 중 4-메톡시아닐린(500 mg, 4.06 mmol)의 용액에 아세톤(943 mg, 16.2 mmol) 및 AcOH(975 mg, 16.2 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$(1.08 g, 5.08 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-메톡시-*N*-(프로판-2-일)아닐린을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.72-6.61 (m, 2H), 6.54-6.45 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 6H). MS = 166.2 $[M+H]^+$.

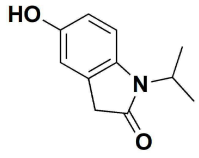
[2739] **단계 2: 2-클로로-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-(프로판-2-일)아세트아마이드**



[2740]

[2741] DCM(3 mL) 중 4-메톡시-*N*-(프로판-2-일)아닐린(200 mg, 1.21 mmol), TEA(253 μL, 1.82 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 2-클로로아세틸 클로라이드(273 mg, 2.42 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온까지 가온되게 두고 12시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(15 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$(20 mL)으로 세척한 후, 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 4 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-클로로-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-(프로판-2-일)아세트아마이드를 수득하였다. MS = 242.1 $[M+H]^+$.

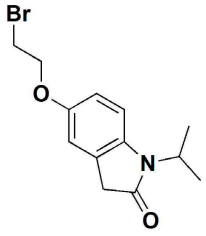
[2742] **단계 3: 5-하이드록시-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온**



[2743]

[2744] 2-클로로-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-(프로판-2-일)아세트아마이드(1.00 g, 4.14 mmol)에 염화 알루미늄(2.21 g, 16.6 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 130 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 1.0 M의 수성 NaOH(20 mL)로 퀜칭하고 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 12 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-하이드록시-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온을 수득하였다. MS = 192.2 $[M+H]^+$.

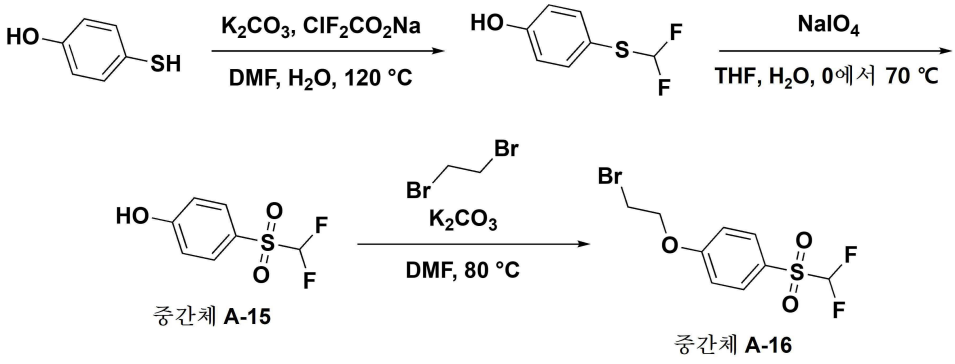
[2745] **단계 4: 5-(2-브로모에톡시)-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온**



[2746]

[2747] 1,2-다이브로모에테인(8 mL) 중 5-하이드록시-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온(500 mg, 2.61 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(2.56 g, 7.84 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 12 g 카트리지, 0-60% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온(**중간체 A-14**)을 수득하였다. MS = 298.1/300.1 $[M+H]^+$.

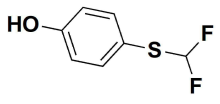
[2748] **중간체 A-15 및 A-16에 대한 일반 절차**



중간체 **A-15** 중간체 **A-16**

[2749]

[2750] **단계 1: 4-[(다이플루오로메틸)설판일]페놀**

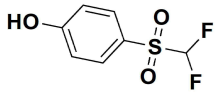


[2751]

[2752] DMF(4 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 4-설판일페놀(300 mg, 2.38 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.97 g, 14.3 mmol) 및 2-클로로-2,2-다이플루오로-아세트산(302 μL, 3.57 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 120 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-[(다이플루오로메틸)설판일]페놀을 수득하였다. MS = 177.0

$[M+H]^+$.

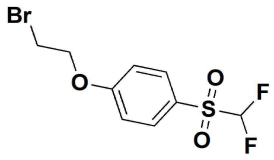
[2753] **단계 2: 4-다이플루오로메테인설폰일페놀**



[2754]

[2755] THF(1 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 4-[(다이플루오로메틸)설판일]페놀(100 mg, 0.568 mmol)의 0 ℃ 용액에 $NaIO_4$(94.4 μL, 1.70 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 포화 수성 Na_2SO_3(20 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-다이플루오로메테인설폰일페놀(**중간체 A-15**)을 수득하였다. MS = 207.0 $[M-H]^+$.

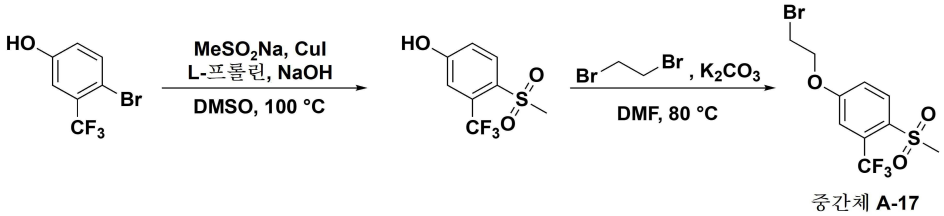
[2756] **단계 3: 1-(2-브로모에톡시)-4-다이플루오로메테인설폰일벤젠**



[2757]

[2758] DMF(5 mL) 중 4-(다이플루오로메틸설폰일)페놀(500 mg, 2.40 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(906 μL, 12.0 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(664 mg, 4.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석한 후, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-(2-브로모에톡시)-4-다이플루오로메테인설폰일벤젠(**중간체 A-16**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.21-7.04 (m, 3H), 4.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

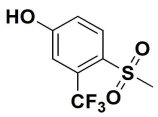
[2759] **중간체 A-17에 대한 일반 절차**



중간체 **A-17**

[2760]

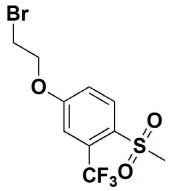
[2761] **단계 1: 4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페놀**



[2762]

[2763] DMSO(100 mL) 중 4-브로모-3-(트라이플루오로메틸)페놀(7.00 g, 29.1 mmol), 소듐 메테인설피네이트(29.7 g, 290 mmol), CuI(2.77 g, 14.5 mmol), NaOH(581 mg, 14.5 mmol) 및 L-프롤린(1.67 g, 14.5 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 3일 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(80 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페놀을 수득하였다. MS = 239.1 $[M-H]^-$.

[2764] **단계 2: 4-(2-브로모에톡시)-1-메테인설폰일-2-(트라이플루오로메틸)벤젠**

[2765] 

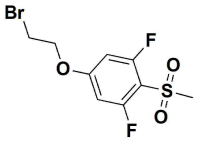
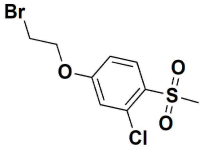
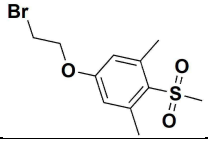
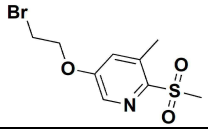
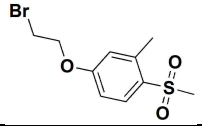
[2766] DMF(5 mL) 중 4-메틸설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페놀(500 mg, 2.08 mmol)의 용액에 1,2-다이브로모에테인(2.36 mL, 31.2 mmol) 및 K_2CO_3(575 mg, 4.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(8 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-25% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-(2-브로모에톡시)-1-메테인설폰일-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(**중간체 A-17**)을 수득하였다. MS = 347.0/349.0 $[M+H]^+$.

[2767] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 A-17**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 4에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

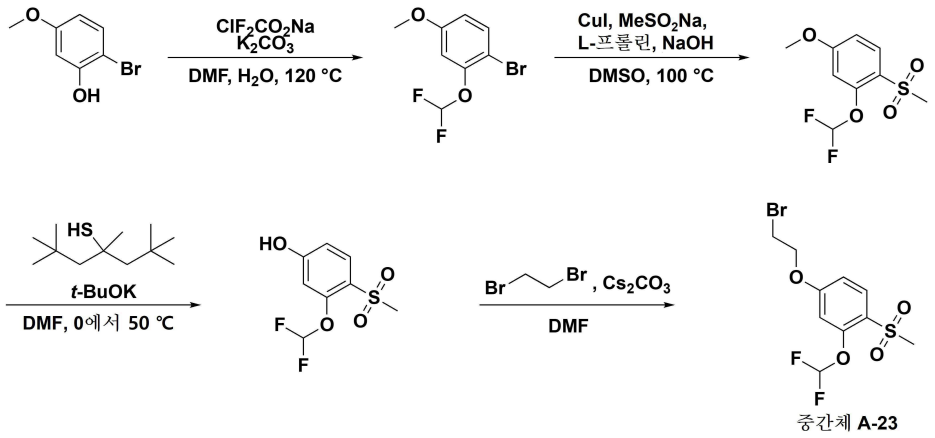
[2768] **중간체 A-18 내지 A-22에 대한 일반 절차**

표 4

[2769]

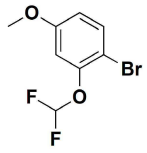
중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-18		5-(2-브로모에톡시)-1,3-다이플루오로-2-메테인설폰일벤젠	계산치 332.0/334.0 실측치 332.1/334.0 $[M+NH_4]^+$
A-19		4-(2-브로모에톡시)-2-클로로-1-메테인설폰일벤젠	계산치 312.9/314.9 실측치 312.9/315.0
A-20		5-(2-브로모에톡시)-2-메테인설폰일-1,3-다이메틸벤젠	계산치 307.0/309.0 실측치 307.1/309.0
A-21		5-(2-브로모에톡시)-2-메테인설폰일-3-메틸피리딘	계산치 294.0/296.0 실측치 294.0/296.0
A-22		4-(2-브로모에톡시)-1-메테인설폰일-2-메틸벤젠	계산치 293.0/295.0 실측치 293.0/295.0

[2770] **중간체 A-23에 대한 일반 절차**



[2771]

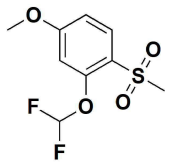
[2772] **단계 1: 1-브로모-2-(다이플루오로메톡시)-4-메톡시벤젠**



[2773]

[2774] DMF(36 mL) 및 H_2O(9 mL) 중 2-브로모-5-메톡시페놀(2.50 g, 12.3 mmol)의 용액에 K_2CO_3(10.2 g, 73.9 mmol) 및 소듐 클로로다이플루오로아세테이트(4.69 g, 30.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 120 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 40 g 카트리지, 0-7% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-브로모-2-(다이플루오로메톡시)-4-메톡시벤젠을 수득하였다.

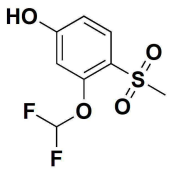
[2775] **단계 2: 2-(다이플루오로메톡시)-1-메테인설폰일-4-메톡시벤젠**



[2776]

[2777] DMSO(30 mL) 중 1-브로모-2-(다이플루오로메톡시)-4-메톡시벤젠(3.00 g, 11.9 mmol), 소듐 메테인설피네이트(6.05 g, 59.3 mmol), L-프롤린(409 mg, 3.56 mmol), 수산화 소듐(142 mg, 3.56 mmol) 및 아이오딘화 구리(I)(1.13 g, 5.93 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(80 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 80 g 카트리지, 0-23% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-(다이플루오로메톡시)-1-메테인설폰일-4-메톡시벤젠을 수득하였다. MS = 253.2 $[M+H]^+$.

[2778] **단계 3: 3-(다이플루오로메톡시)-4-메테인설폰일페놀**

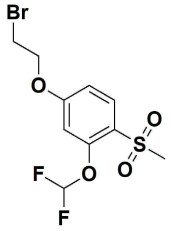


[2779]

[2780] DMF(14 mL) 중 2,2,4,6,6-펜타메틸헵테인-4-싸이올(2.70 g, 13.3 mmol) 및 *t*-BuOK(1.56 g, 13.9 mmol)의 혼합

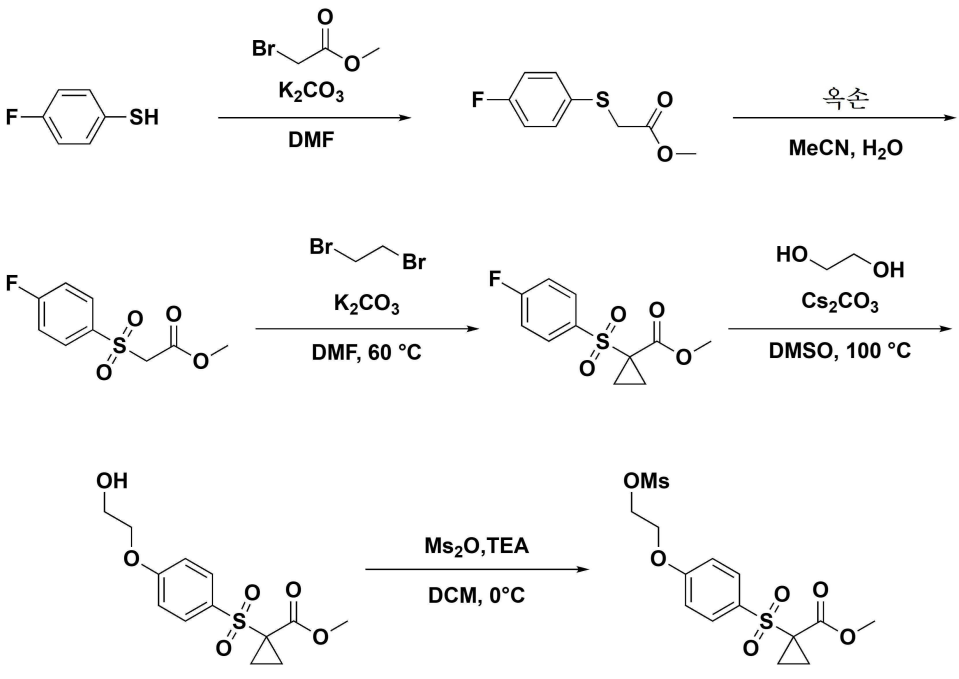
물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 DMF(14 mL) 중 2-(다이플루오로메톡시)-1-메테인설폰일-4-메톡시벤젠(1.4 g, 5.55 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 40 g 카트리지, 0-33% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-(다이플루오로메톡시)-4-메테인설폰일페놀을 수득하였다. MS = 239.2 $[M+H]^+$.

[2781] **단계 4: 4-(2-브로모에톡시)-2-(다이플루오로메톡시)-1-메테인설폰일벤젠**

[2782] 

[2783] DMF(3 mL) 중 3-(다이플루오로메톡시)-4-메테인설폰일페놀(370 mg, 1.55 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(3.00 mL, 39.7 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(1.01 g, 3.11 mmol)을 첨가하였다. 12시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 H_2O(15 mL)로 희석하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 4 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-(2-브로모에톡시)-2-(다이플루오로메톡시)-1-메테인설폰일벤젠(**중간체 A-23**)을 수득하였다. MS = 362.1/364.0 $[M+NH_4]^+$.

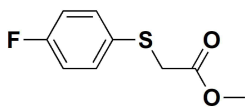
[2784] **중간체 A-24에 대한 일반 절차**



중간체 **A-24**

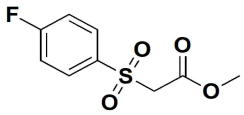
[2785]

[2786] **단계 1: 메틸 2-[(4-플루오로페닐)설판일]아세테이트**

[2787] 

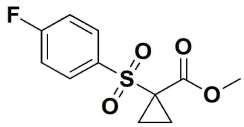
[2788] DMF(15 mL) 중 4-플루오로벤젠-1-싸이올(1.25 mL, 11.7 mmol)의 용액에 K_2CO_3(3.23 g, 23.4 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트(1.33 mL, 14.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(15 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 1-20% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 2-[(4-플루오로페닐)설판일]아세테이트를 수득하였다. MS = 201.0 $[M+H]^+$.

[2789] **단계 2: 메틸 2-(4-플루오로벤젠설폰일)아세테이트**

[2790] 

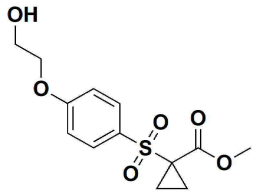
[2791] MeCN(30 mL) 및 H_2O(3 mL) 중 메틸 2-[(4-플루오로페닐)설판일]아세테이트(2.20 g, 11.0 mmol)의 용액에 옥손(8.11 g, 13.2 mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(40 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 15-45% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 2-(4-플루오로벤젠설폰일)아세테이트를 수득하였다. MS = 233.0 $[M+H]^+$.

[2792] **단계 3: 메틸 1-(4-플루오로벤젠설폰일)사이클로프로페인-1-카복실레이트**

[2793] 

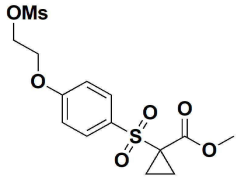
[2794] DMF(10 mL) 중 메틸 2-(4-플루오로벤젠설폰일)아세테이트(1.10 g, 4.74 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.64 g, 11.8 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(429 μL, 5.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 15-45% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 1-(4-플루오로벤젠설폰일)사이클로프로페인-1-카복실레이트를 수득하였다. MS = 259.0 $[M+H]^+$.

[2795] **단계 4: 메틸 1-[4-(2-하이드록시에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트**

[2796] 

[2797] DMSO(15 mL) 중 메틸 1-(4-플루오로벤젠설폰일)사이클로프로페인-1-카복실레이트(1.50 g, 5.81 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(5.68 g, 17.4 mmol) 및 에틸렌 글라이콜(6.50 mL, 116 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 에스터의 가수분해 생성물을 검출하였다. 실온까지 냉각한 후, MeI(1.08 mL, 17.4 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 45-80% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 1-[4-(2-하이드록시에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트를 수득하였다. MS = 301.1 $[M+H]^+$.

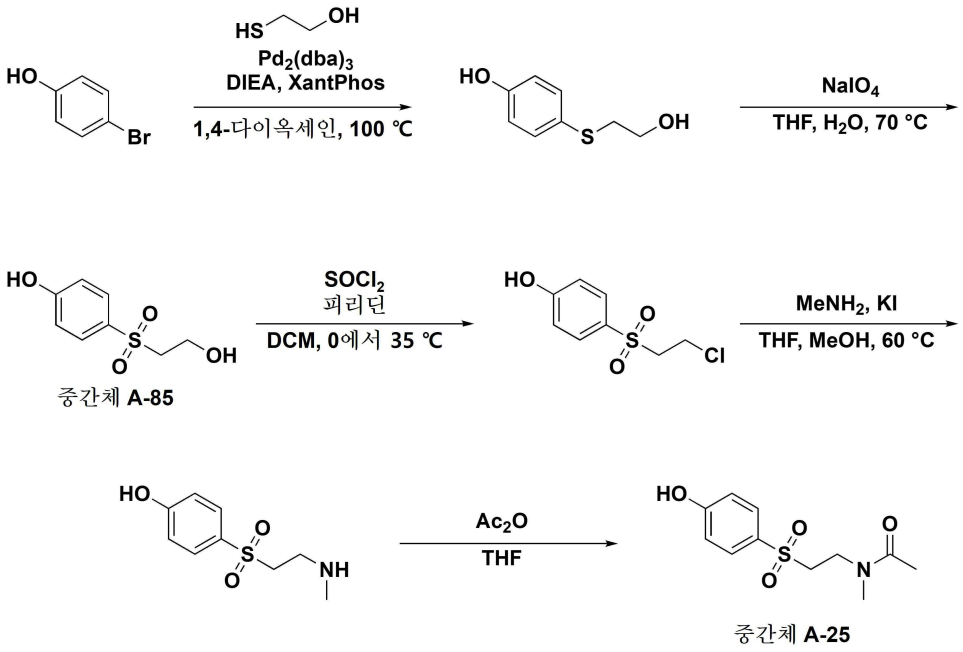
[2798] **단계 5: 메틸 1-{4-[2-(메테인설폰일옥시)에톡시]벤젠설폰일}사이클로프로페인-1-카복실레이트**



[2799]

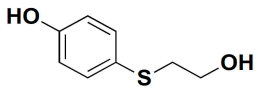
[2800] DCM(10 mL) 중 메틸 1-[4-(2-하이드록시에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트(570 mg, 1.90 mmol)의 0 ℃ 용액에 TEA(528 μL, 3.80 mmol) 및 메틸설폰일 메테인설포네이트(397 mg, 2.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, H_2O(10 mL)로 퀜칭하였다. 4 M의 수성 HCl(0.1 mL)을 첨가하였고 혼합물을 EtOAc(8 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 8 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 메틸 1-{4-[2-(메테인설폰일옥시)에톡시]벤젠설폰일}사이클로프로페인-1-카복실레이트(**중간체 A-24**)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 378.9 $[M+H]^+$.

[2801] **중간체 A-25 및 A-85에 대한 일반 절차**



[2802]

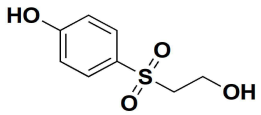
[2803] **단계 1: 4-[(2-하이드록시에틸)설판일]페놀**



[2804]

[2805] 1,4-다이옥세인(10 mL) 중 4-브로모페놀(10.0 g, 57.8 mmol), 2-설판일에탄올(5.24 mL, 75.1 mmol), XantPhos(6.69 g, 11.6 mmol), $Pd_2(dba)_3$(5.29 g, 5.78 mmol) 및 DIEA(25.2 mL, 145 mmol)의 용액을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-[(2-하이드록시에틸)설판일]페놀을 수득하였다.

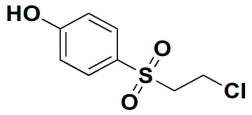
[2806] **단계 2: 4-(2-하이드록시에테인설폰일)페놀**



[2807]

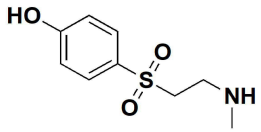
[2808] THF(50 mL) 및 H_2O(50 mL) 중 4-[(2-하이드록시에틸)설판일]페놀(4.80 g, 28.2 mmol), $NaIO_4$(4.69 mL, 84.6 mmol)의 용액을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 70 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(100 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 70 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(70 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 4-(2-하이드록시에테인설폰일)페놀(**중간체 A-85**)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 203.0 $[M+H]^+$.

[2809] **단계 3: 4-(2-클로로에테인설폰일)페놀**

[2810] 

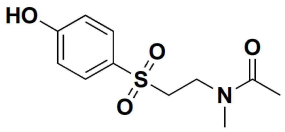
[2811] DCM(6 mL) 중 4-(2-하이드록시에테인설폰일)페놀(600 mg, 2.97 mmol) 및 피리딘(478 μL, 5.93 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 $SOCl_2$(645 μL, 8.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 35 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-(2-클로로에테인설폰일)페놀을 수득하였다.

[2812] **단계 4: 4-[2-(메틸아미노)에테인설폰일]페놀**

[2813] 

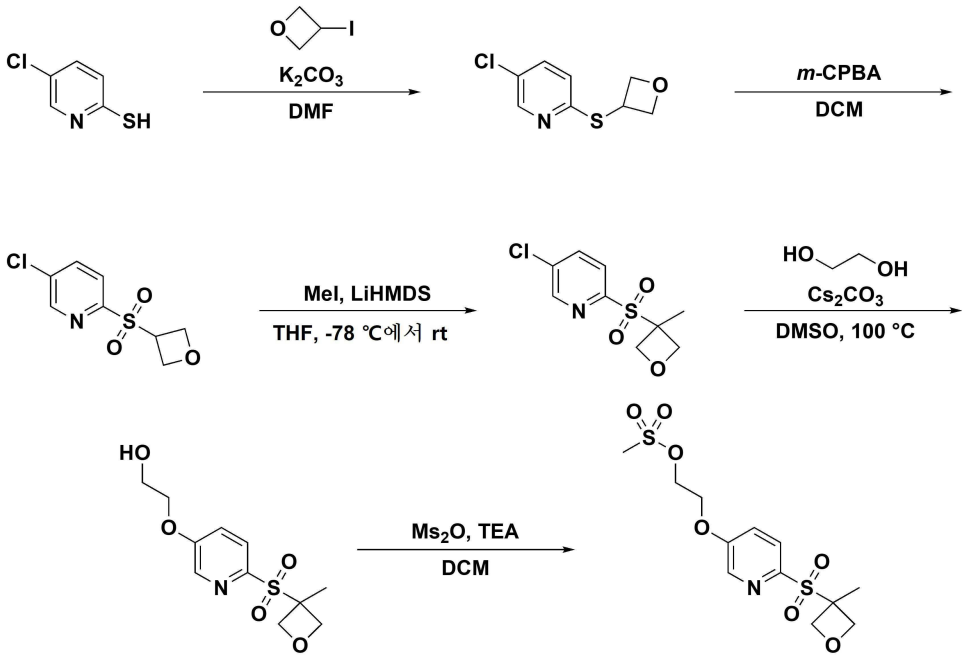
[2814] 4-(2-클로로에테인설폰일)페놀(250 mg, 1.13 mmol), MeOH(7.93 mL, 15.9 mmol) 중 2.0 M의 메틸아민 및 THF(2 mL) 중 KI(75 mg, 0.45 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 60 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 4-[2-(메틸아미노)에테인설폰일]페놀을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 216.1 $[M+H]^+$.

[2815] **단계 5: *N*-[2-(4-하이드록시벤젠설폰일)에틸]-*N*-메틸아세트아마이드**

[2816] 

[2817] THF(5 mL) 중 4-[2-(메틸아미노)에테인설폰일]페놀(340 mg, 1.58 mmol) 및 Ac2O(147 μL, 1.58 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 농축하여 *N*-[2-(4-하이드록시벤젠설폰일)에틸]-*N*-메틸아세트아마이드(**중간체 A-25**)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 258.2 $[M+H]^+$.

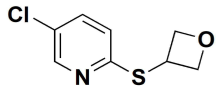
[2818] **중간체 A-26에 대한 일반 절차**



중간체 **A-26**

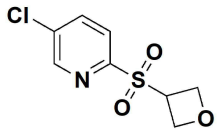
[2819]

[2820] **단계 1: 5-클로로-2-(옥세탄-3-일설판일)피리딘**

[2821] 

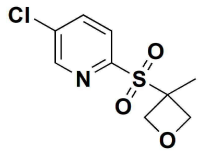
[2822] DMF(50 mL) 중 5-클로로피리딘-2-싸이올(4.50 g, 30.9 mmol)의 용액에 K_2CO_3(8.54 g, 61.8 mmol) 및 3-아이오도옥세테인(6.82 g, 37.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(100 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-클로로-2-(옥세탄-3-일설판일)피리딘을 수득하였다. MS = 202.0 $[M+H]^+$.

[2823] **단계 2: 5-클로로-2-(옥세테인-3-설폰일)피리딘**

[2824] 

[2825] DCM(40 mL) 중 5-클로로-2-(옥세탄-3-일설판일)피리딘(3.00 g, 14.9 mmol)의 0 ℃ 용액에 *m*-CPBA(6.04 g, 85% 순도, 29.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3(20 mL)으로 퀜칭하고 H_2O(100 mL)로 희석하고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 Na_2SO_3(2 x 50 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조생성물을 EtOAc(5 mL)로 연화하고 여과를 통해 단리하여 5-클로로-2-(옥세테인-3-설폰일)피리딘을 수득하였다. MS = 234.0 $[M+H]^+$.

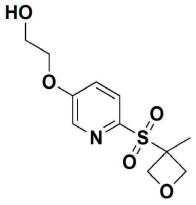
[2826] **단계 3: 5-클로로-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘**



[2827]

[2828] THF(8 mL) 중 5-클로로-2-(옥세테인-3-설폰일)피리딘(500 mg, 2.14 mmol)의 -78 ℃ 용액에 THF 중 1.0 M의 LiHMDS(4.28 mL, 4.28 mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, MeI(160 μL, 2.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-클로로-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘을 수득하였다. MS = 248.0 $[M+H]^+$.

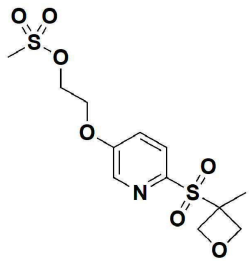
[2829] **단계 4: 2-({6-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘-3-일}옥시)에탄-1-올**



[2830]

[2831] DMSO(2 mL) 중 5-클로로-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘(350 mg, 1.41 mmol)의 용액에 에틸렌 글라이콜(2.00 mL, 35.8 mmol) 및 Cs_2CO_3(921 mg, 2.83 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 7시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(6 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-70% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-({6-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘-3-일}옥시)에탄-1-올을 수득하였다. MS = 274.1 $[M+H]^+$.

[2832] **단계 5: 2-({6-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘-3-일}옥시)에틸 메테인설포네이트**



[2833]

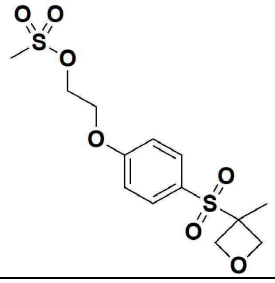
[2834] DCM(3 mL) 중 2-({6-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘-3-일}옥시)에탄-1-올(130 mg, 0.476 mmol)의 용액에 TEA(199 μL, 1.43 mmol) 및 메테인설폰산 무수물(166 mg, 0.951 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(10 mL)로 희석하고 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-({6-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘-3-일}옥시)에틸 메테인설포네이트(**중간체 A-26**)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 352.1 $[M+H]^+$.

[2835] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 A-26**에 대해 기술한 것과 유사한 절차를 사용하여 표 5에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

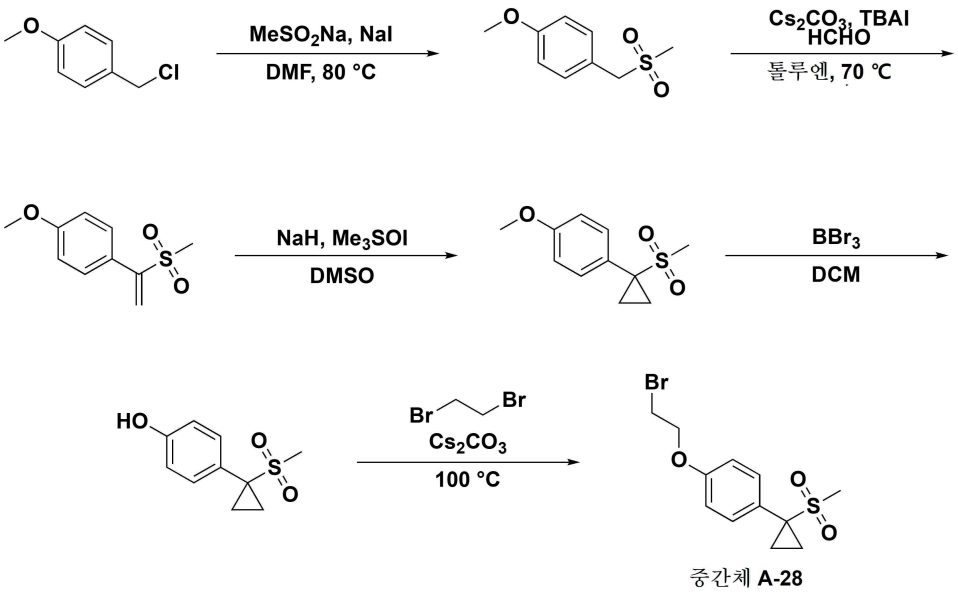
[2836] **중간체 A-27에 대한 일반 절차**

표 5

[2837]

중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-27		2-{4-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]페녹시}에틸 메테인설포네이트	계산치 351.1 실측치 350.9

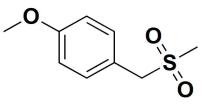
[2838] **중간체 A-28에 대한 일반 절차**



중간체 **A-28**

[2839]

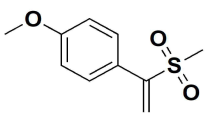
[2840] **단계 1: 1-(메테인설폰일메틸)-4-메톡시벤젠**



[2841]

[2842] DMF(80 mL) 중 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(8.70 mL, 63.9 mmol), 소듐 메테인설피네이트(9.13 g, 89.4 mmol) 및 NaI(28.7 mg, 0.192 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(200 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 EtOAc(50 mL)로 연화하여 1-(메테인설폰일메틸)-4-메톡시벤젠을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2843] **단계 2: 1-(1-메테인설폰일에텐일)-4-메톡시벤젠**

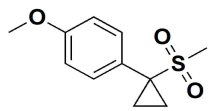


[2844]

[2845] 톨루엔(150 mL) 중 1-(메테인설폰일메틸)-4-메톡시벤젠(9.00 g, 44.9 mmol), Cs_2CO_3(43.9 g, 135 mmol), TBAI(166 mg, 0.449 mmol) 및 HCHO(12.4 mL, 449 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(200 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4

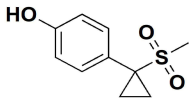
로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-(1-메테인설폰일에텐일)-4-메톡시벤젠을 수득하였다. MS = 213.1 $[M+H]^+$.

[2846] **단계 3: 1-(1-메테인설폰일사이클로프로필)-4-메톡시벤젠**

[2847] 

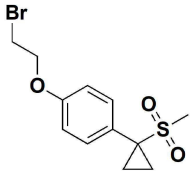
[2848] DMSO(5 mL) 중 아이오딘화 트라이메틸설폭소늄(523 mg, 2.37 mmol)의 용액에 NaH(84.4 mg, 광물유 중 60 wt%, 2.11 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 1-(1-메테인설폰일에텐일)-4-메톡시벤젠(0.28 g, 1.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반한 후, 0 ℃까지 냉각하고 포화 수성 NH_4Cl(10 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-(1-메테인설폰일사이클로프로필)-4-메톡시벤젠을 수득하였다. MS = 244.2 $[M+NH_4]^+$.

[2849] **단계 4: 4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)페놀**

[2850] 

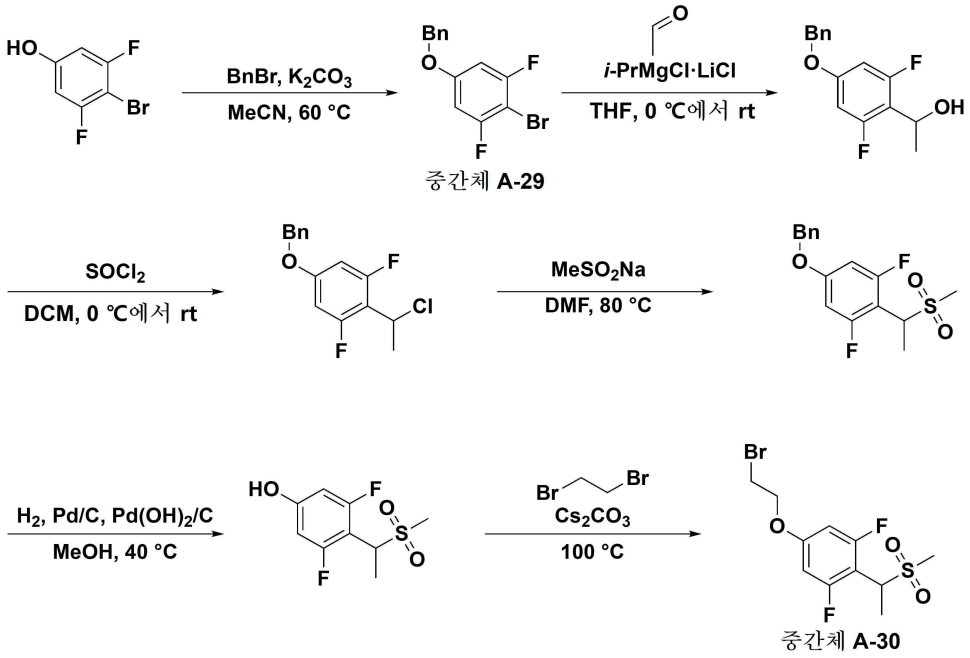
[2851] DCM(20 mL) 중 1-(1-메테인설폰일사이클로프로필)-4-메톡시벤젠(1.20 g, 5.30 mmol)의 0 ℃ 용액에 BBr_3(1.53 mL, 15.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 3시간 동안 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭하였다. 0 ℃ 용액의 pH를 포화 수성 $NaHCO_3$을 적가하여 pH = 7까지 조정하였다. 이상 혼합물을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)페놀을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2852] **단계 5: 1-(2-브로모에톡시)-4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)벤젠**

[2853] 

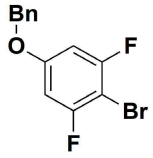
[2854] 1,2-다이브로모에테인(4.27 mL, 56.5 mmol) 중 4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)페놀(200 mg, 0.942 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(614 mg, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-(2-브로모에톡시)-4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)벤젠(**중간체 A-28**)을 수득하였다. MS = 336.0/338.1 $[M+NH_4]^+$.

[2855] **중간체 A-29 및 A-30에 대한 일반 절차**



[2856]

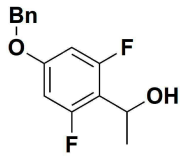
[2857] **단계 1: 5-(벤질옥시)-2-브로모-1,3-다이플루오로벤젠**



[2858]

[2859] MeCN(100 mL) 중 4-브로모-3,5-다이플루오로페놀(10.0 g, 47.8 mmol)의 용액에 BnBr(6.82 mL, 57.4 mmol) 및 K_2CO_3(19.8 g, 144 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(400 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-1% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(벤질옥시)-2-브로모-1,3-다이플루오로벤젠(**중간체 A-29**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42-7.35 (m, 5H), 6.64-6.60 (m, 2H), 5.04 (s, 2H).

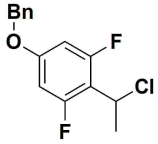
[2860] **단계 2: 1-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]에탄-1-올**



[2861]

[2862] THF(24 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-브로모-1,3-다이플루오로벤젠(12.0 g, 40.1 mmol)의 0 ℃ 용액에 THF 중 1.3 M의 *i*-PrMgCl·LiCl(34.0 mL, 44.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 THF 중 5.0 M의 아세트알데하이드(8.82 mL, 44.1 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 30분 동안 0 ℃에서 교반한 후, 혼합물을 실온까지 가온하고 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(300 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-35% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]에탄-1-올을 수득하였다. MS = 247.2 $[M-OH]^+$.

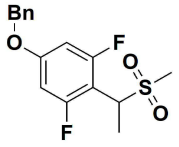
[2863] **단계 3: 5-(벤질옥시)-2-(1-클로로에틸)-1,3-다이플루오로벤젠**



[2864]

[2865] DCM(60 mL) 중 1-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]에탄-1-올(5.8 g, 21.9 mmol)의 0 ℃ 용액에 $SOCl_2$(3.18 mL, 43.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하여 5-(벤질옥시)-2-(1-클로로에틸)-1,3-다이플루오로벤젠을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

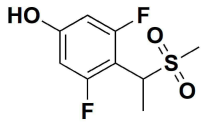
[2866] **단계 4: 5-(벤질옥시)-1,3-다이플루오로-2-(1-메테인설폰일에틸)벤젠**



[2867]

[2868] DMF(60 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-(1-클로로에틸)-1,3-다이플루오로벤젠(6.20 g, 21.9 mmol)의 용액에 소듐 메테인설피네이트(4.48 g, 43.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(100 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(벤질옥시)-1,3-다이플루오로-2-(1-메테인설폰일에틸)벤젠을 수득하였다.

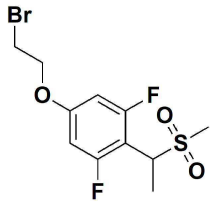
[2869] **단계 5: 3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페놀**



[2870]

[2871] MeOH(30 mL) 중 5-(벤질옥시)-1,3-다이플루오로-2-(1-메테인설폰일에틸)벤젠(3.00 g, 9.19 mmol)의 용액에 Pd/C(0.50 g, 10 wt%, 0.47 mmol) 및 $Pd(OH)_2$/C(0.50 g, 20 wt%, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 40 ℃에서 H_2 분위기(50 psi)하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페놀을 수득하였다. MS = 254.1 $[M+NH_4]^+$.

[2872] **단계 6: 5-(2-브로모에톡시)-1,3-다이플루오로-2-(1-메테인설폰일에틸)벤젠**



[2873]

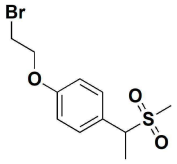
[2874] 1,2-다이브로모에테인(10 mL, 132 mmol) 중 3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페놀(0.43 g, 1.82 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.19 g, 3.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-1,3-다이플루오로-2-(1-메테인설폰일에틸)벤젠(**중간체 A-30**)을 수득하였다. MS = 360.1/362.1 $[M+NH_4]^+$.

[2875] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 A-30**에 대해 기술한 것과 유사한 절차를 사용하여 표 6에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

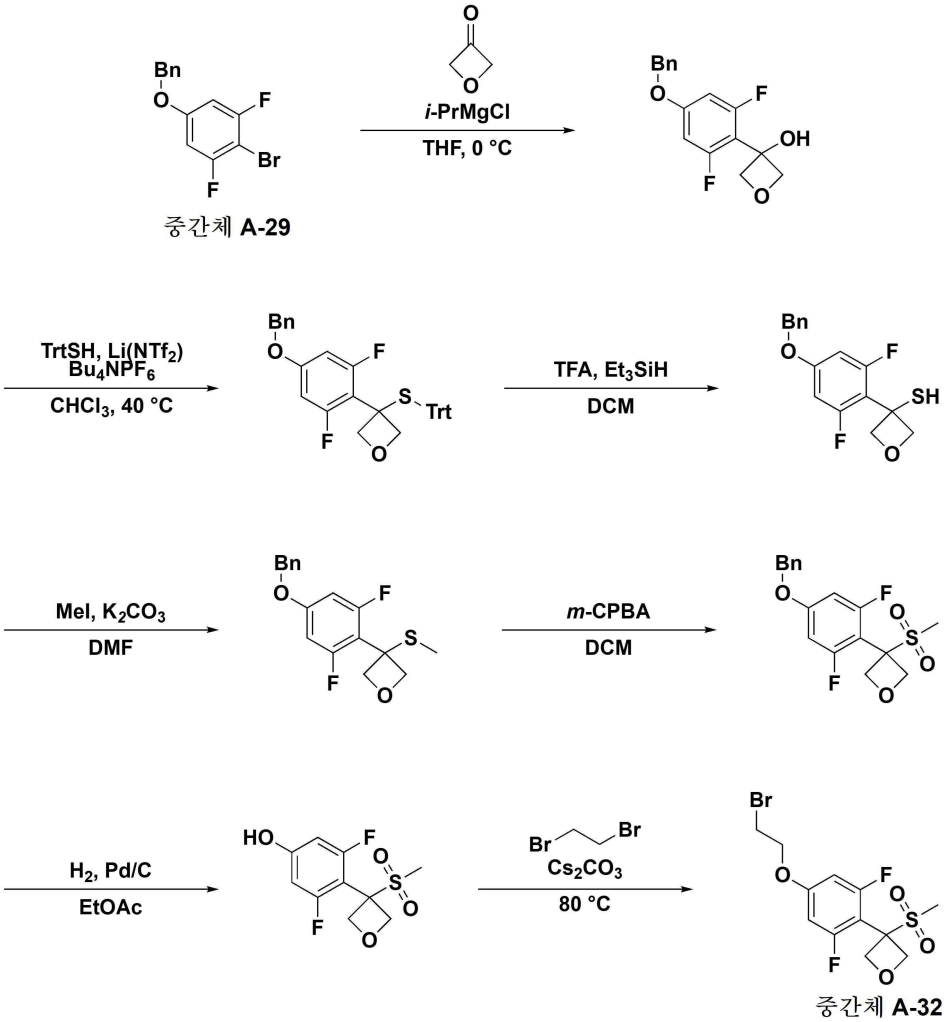
[2876] **중간체 A-31에 대한 일반 절차**

표 6

[2877]

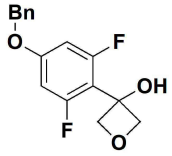
중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-31		1-(2-브로모에톡시)-4-(1-메테인설폰일에틸)벤젠	계산치 227.0/229.0 실측치 227.1/229.1 $[M-CH_3O_2S]^+$

[2878] **중간체 A-32에 대한 일반 절차**



[2879]

[2880] **단계 1: 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]옥세탄-3-올**

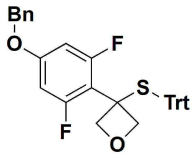


[2881]

[2882] THF(150 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-브로모-1,3-다이플루오로벤젠(**중간체 A-29**, 14.0 g, 46.8 mmol)의 0 ℃ 용액에 THF 중 2.0 M의 *i*-PrMgCl(25.7 mL, 51.4 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 0 ℃에서 교반한 후, 옥세탄-3-온

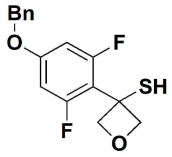
(4.05 g, 56.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 0 ℃에서 교반한 후, H_2O(200 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 1:10 EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]옥세탄-3-올을 수득하였다. MS = 315.2 $[M+Na]^+$.

[2883] **단계 2: 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-[(트라이페닐메틸)설판일]옥세테인**

[2884] 

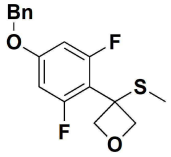
[2885] $CHCl_3$(200 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]옥세탄-3-올(20.0 g, 68.4 mmol) 및 트라이페닐메테인 싸이올(75.7 g, 274 mmol)의 용액에 [비스(트라이플루오로메틸설폰일)아미노]리튬(2.16 g, 7.53 mmol) 및 테트라뷰틸암모늄 헥사플루오로포스페이트(1.46 g, 3.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 40 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(300 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 330 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-[(트라이페닐메틸)설판일]옥세테인을 수득하였다.

[2886] **단계 3: 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]옥세테인-3-싸이올**

[2887] 

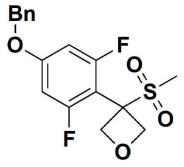
[2888] DCM(2 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-[(트라이페닐메틸)설판일]옥세테인(400 mg, 0.726 mmol)의 용액에 TFA(4 mL) 및 Et_3SiH(290 μL, 1.82 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-10% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]옥세테인-3-싸이올을 수득하였다. MS = 307.1 $[M-H]^-$.

[2889] **단계 4: 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-(메틸설폰일)옥세테인**

[2890] 

[2891] DMF(25 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]옥세테인-3-싸이올(2.50 g, 8.11 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.68 g, 12.2 mmol) 및 MeI(2.52 mL, 40.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-(메틸설폰일)옥세테인을 수득하였다. MS = 321.0 $[M-H]^-$.

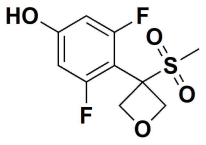
[2892] **단계 5: 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-메테인설폰일옥세테인**



[2893]

[2894] DCM(30 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-(메틸설폰일)옥세테인(2.00 g, 6.20 mmol)의 용액에 *m*-CPBA(3.78 g, 85% 순도, 18.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 Na_2SO_3(2 x 20 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 EtOAc로 연화한 후, 진공 건조시켜 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-메테인설폰일옥세테인을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.46-7.35 (m, 5H), 6.95-6.92 (m, 2H), 5.16-5.10 (m, 6H), 3.13 (s, 3H).

[2895] **단계 6: 3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페놀**



[2896]

[2897] EtOAc(20 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-메테인설폰일옥세테인(600 mg, 1.69 mmol)의 용액에 Pd/C(1.00 g, 10 wt%, 0.943 mmol)를 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 H_2 분위기(15 psi)하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페놀을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 9/10 H): δ 6.54-6.51 (m, 2H), 5.13-5.08 (m, 4H), 3.09 (s, 3H).

[2898] **단계 7: 3-[4-(2-브로모에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-메테인설폰일옥세테인**



[2899]

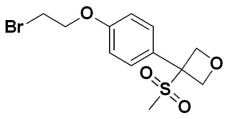
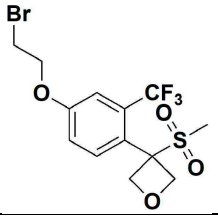
[2900] 1,2-다이브로모에테인(2.00 mL, 26.5 mmol) 중 3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페놀(200 mg, 0.757 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(493 mg, 1.51 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-[4-(2-브로모에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-메테인설폰일옥세테인(**중간체 A-32**)을 수득하였다. MS = 388.0/390.0 $[M+NH_4]^+$.

[2901] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 A-32**에 대해 기술한 것과 유사한 절차를 사용하여 표 7에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

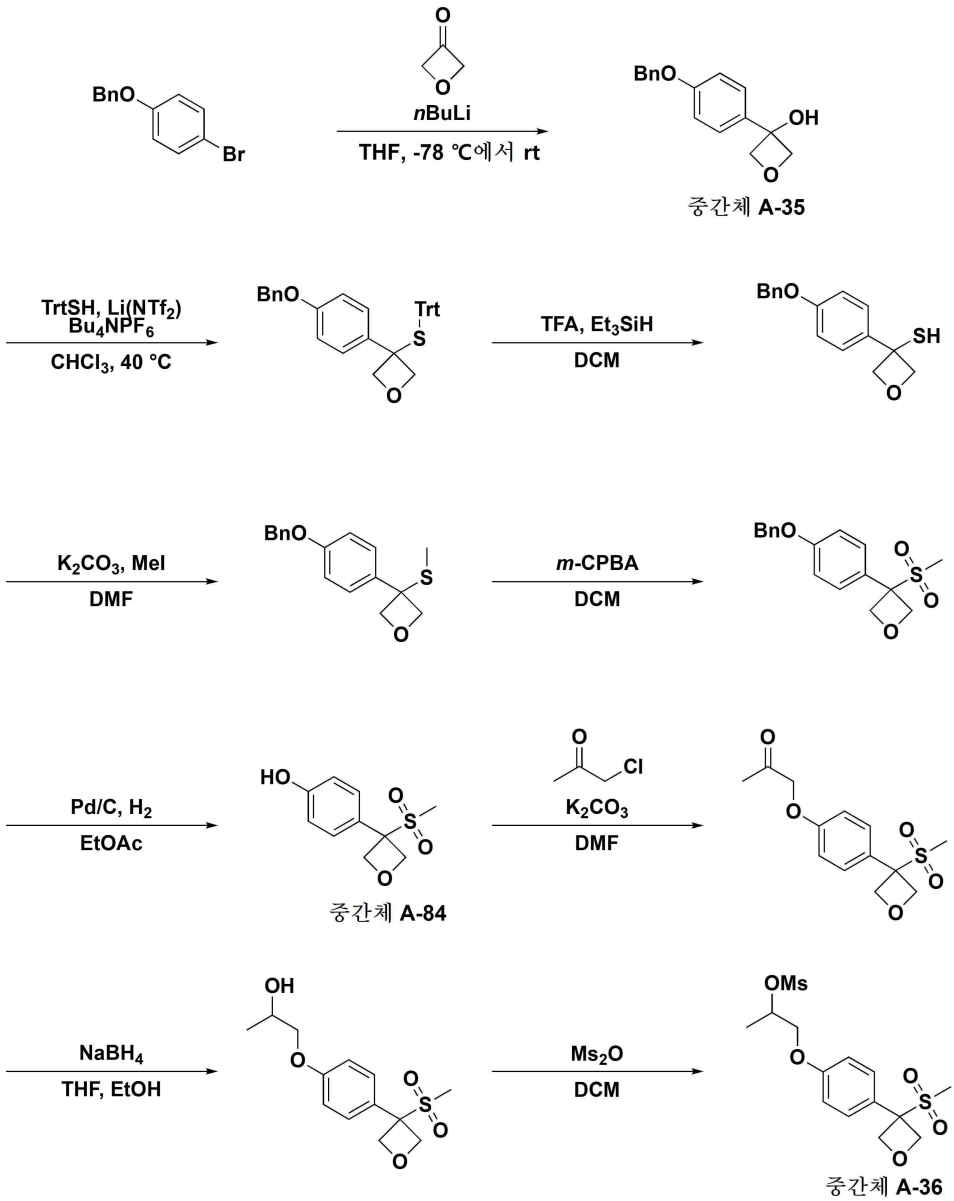
[2902] **중간체 A-33 및 A-34에 대한 일반 절차**

표 7

[2903]

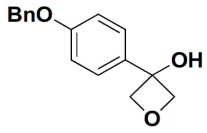
중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-33		3-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-3-메테인설폰일옥세테인	계산치 352.0/354.0 실측치 352.1/354.0 $[M+NH_4]^+$
A-34		3-[4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-메테인설폰일옥세테인	계산치 420.0/422.0 실측치 420.0/422.0 $[M+NH_4]^+$

[2904] 중간체 A-35, A-36 및 A-84에 대한 일반 절차



[2905]

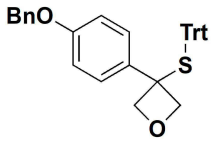
[2906] **단계 1: 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세탄-3-올**



[2907]

[2908] THF(20 mL) 중 1-(벤질옥시)-4-브로모벤젠(3.00 g, 11.4 mmol)의 -78 ℃ 용액에 THF 중 2.5 M의 *n*-BuLi(7.30 mL, 18.3 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 -78 ℃에서 교반한 후, 옥세탄-3-온(986 mg, 13.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 45 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세탄-3-올(**중간체 A-35**)을 수득하였다. MS = 279.1 $[M+Na]^+$.

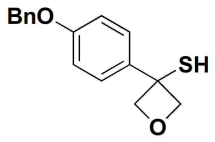
[2909] **단계 2: 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-[(트라이페닐메틸)설판일]옥세테인**



[2910]

[2911] $CHCl_3$(80 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세탄-3-올(7.40 g, 28.9 mmol) 및 트라이페닐메테인싸이올(39.9 g, 144 mmol)의 용액에 [비스(트라이플루오로메틸설폰일)아미노]리튬(911 mg, 3.18 mmol) 및 테트라뷰틸암모늄 헥사플루오로포스페이트(615 mg, 1.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 40 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(80 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-[(트라이페닐메틸)설판일]옥세테인을 수득하였다. MS = 537.3 $[M+Na]^+$.

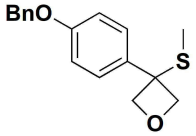
[2912] **단계 3: 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세테인-3-싸이올**



[2913]

[2914] DCM(40 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-[(트라이페닐메틸)설판일]옥세테인(10.0 g, 19.4 mmol)의 용액에 TFA(60.0 mL, 810 mmol) 및 Et_3SiH(7.76 mL, 48.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(80 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 3-(4-벤질옥시페닐)옥세테인-3-싸이올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 273.1 $[M+H]^+$.

[2915] **단계 4: 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-(메틸설판일)옥세테인**

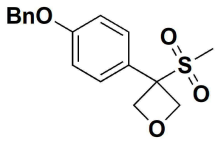


[2916]

[2917] DMF(40 mL) 중 3-(4-벤질옥시페닐)옥세테인-3-싸이올(5.00 g, 18.4 mmol)의 용액에 MeI(13.0 g, 91.8 mmol) 및 K_2CO_3(3.81 g, 27.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(80 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-30%

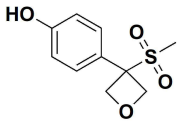
EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-(메틸설판일)옥세테인을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46-7.39 (m, 5H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H).

[2918] **단계 5: 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-메테인설폰일옥세테인**

[2919] 

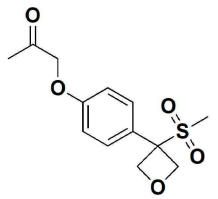
[2920] DCM(40 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-(메틸설판일)옥세테인(3.25 g, 11.4 mmol)의 0 ℃ 용액에 *m*-CPBA(6.91 g, 85% 순도, 34.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3(20 mL)으로 퀜칭하고 H_2O(60 mL)로 희석하고 DCM(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$(3 x 50 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc로 연화하였고, 고체를 여과하여 수집하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-메테인설폰일옥세테인을 수득하였다. MS = 336.2 $[M+NH_4]^+$.

[2921] **단계 6: 4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페놀**

[2922] 

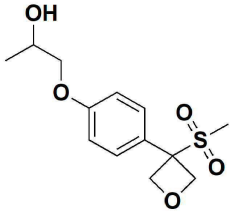
[2923] EtOAc(100 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-메테인설폰일옥세테인(1.60 g, 5.03 mmol)의 용액에 Pd/C(2.00 g, 10 wt%, 1.89 mmol)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H_2로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 10시간 동안 실온에서 H_2(15 psi)하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페놀(**중간체 A-84**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 246.1 $[M+NH_4]^+$.

[2924] **단계 7: 1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-온**

[2925] 

[2926] DMF(5 mL) 중 4-(3-메틸설폰일옥세탄-3-일)페놀(500 mg, 2.19 mmol)의 용액에 K_2CO_3(605 mg, 4.38 mmol) 및 1-클로로프로판-2-온(304 mg, 3.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(15 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 302.2 $[M+ NH_4]^+$.

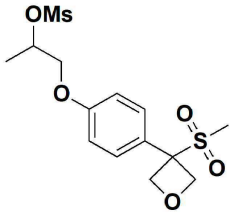
[2927] **단계 8: 1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-올**



[2928]

[2929] THF(15 mL) 및 EtOH(2 mL) 중 1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-온(600 mg, 2.11 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(120 mg, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(15 mL)로 퀜칭하였고 용액을 4.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 6 내지 7까지 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 304.1 $[M+NH_4]^+$.

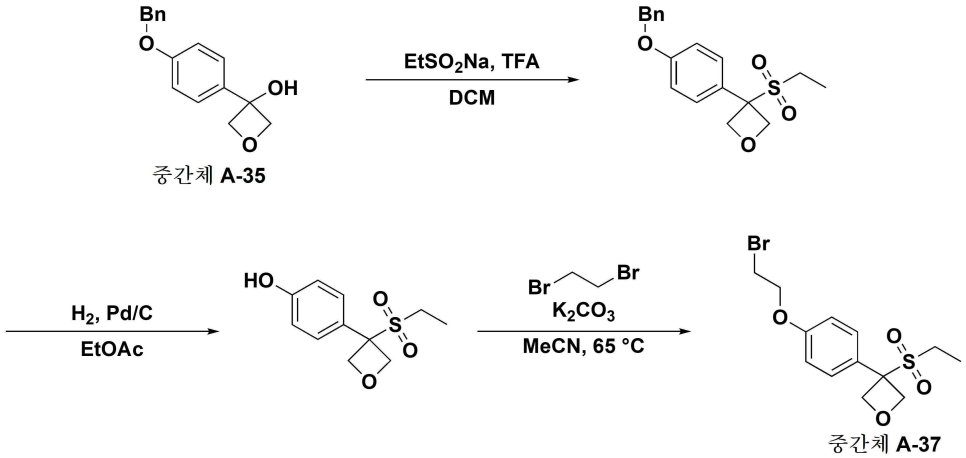
[2930] **단계 9: 1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일 메테인설포네이트**



[2931]

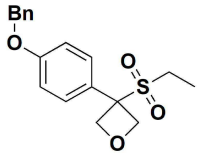
[2932] DCM(15 mL) 중 1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-올(570 mg, 1.99 mmol)의 용액에 TEA(0.831 mL, 5.97 mmol) 및 메테인설폰산 무수물(694 mg, 3.98 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(15 mL)로 퀜칭하였고 용액을 4.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 6까지 조정하였다. 혼합물을 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일 메테인설포네이트(**중간체 A-36**)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 382.1 $[M+NH_4]^+$.

[2933] **중간체 A-37에 대한 일반 절차**



[2934]

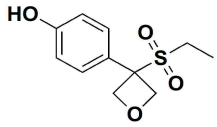
[2935] **단계 1: 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-(에테인설폰일)옥세테인**



[2936]

[2937] DCM(5 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세탄-3-올(**중간체 A-35**, 400 mg, 1.56 mmol)의 0 ℃ 용액에 소듐 에테인설피네이트(906 mg, 7.80 mmol) 및 TFA(2.31 mL, 31.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭하였다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고 진공 건조시켜 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-(에테인설폰일)옥세테인을 수득하였다. MS = 350.1 $[M+NH_4]^+$.

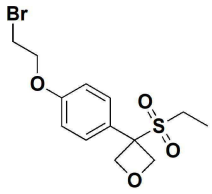
[2938] **단계 2: 4-[3-(에테인설폰일)옥세탄-3-일]페놀**



[2939]

[2940] EtOAc(20 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-(에테인설폰일)옥세테인(400 mg, 1.20 mmol)의 용액에 Pd/C(1.00 g, 10 wt%, 0.943 mmol)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 3시간 동안 실온에서 H_2(15 psi)하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 4-[3-(에테인설폰일)옥세탄-3-일]페놀을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

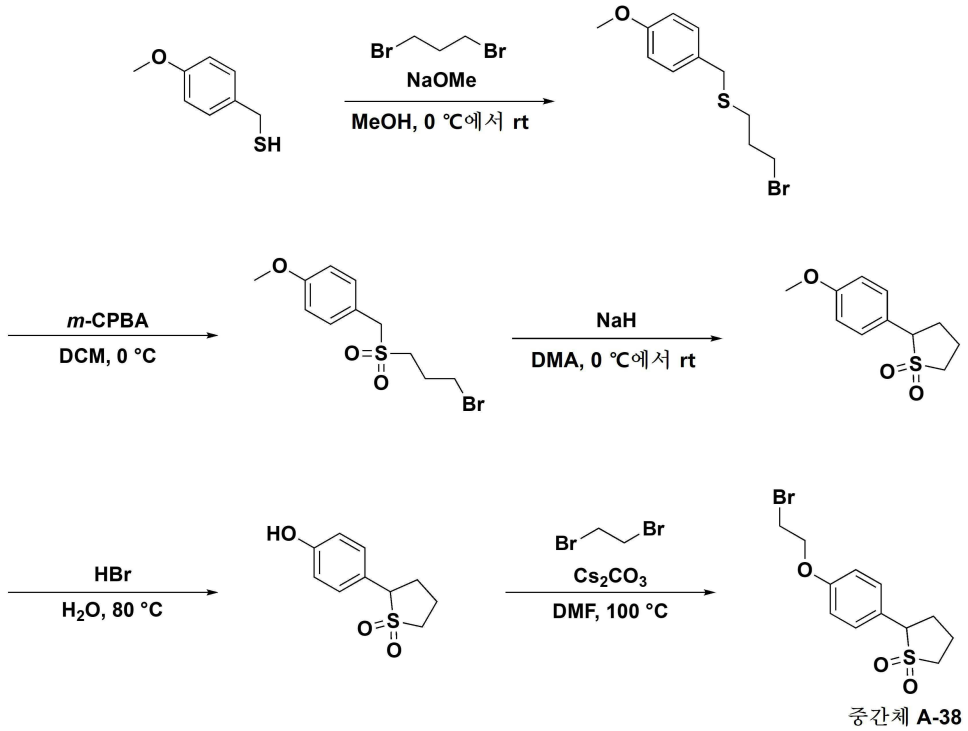
[2941] **단계 3: 3-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-3-(에테인설폰일)옥세테인**



[2942]

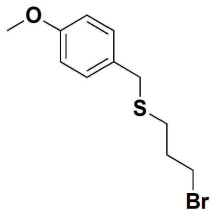
[2943] MeCN(4 mL) 중 4-[3-(에테인설폰일)옥세탄-3-일]페놀(150 mg, 0.619 mmol)의 용액에 K_2CO_3(428 mg, 3.10 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(1.87 mL, 24.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 MeCN(20 mL)으로 세척하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-45% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-3-(에테인설폰일)옥세테인(**중간체 A-37**)을 수득하였다. MS = 366.0/368.0 $[M+NH_4]^+$.

[2944] **중간체 A-38에 대한 일반 절차**



[2945]

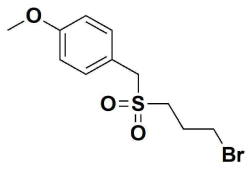
[2946] **단계 1: 1-{[(3-브로모프로필)설판일]메틸}-4-메톡시벤젠**



[2947]

[2948] MeOH(50 mL) 중 (4-메톡시페닐)메테인싸이올(9.01 mL, 64.8 mmol) 및 1,3-다이브로모프로페인(33.1 mL, 324 mmol)의 용액에 NaOMe(5.25 g, 97.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(200 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 (Na_2SO_4)로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-10% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-{[(3-브로모프로필)설판일]메틸}-4-메톡시벤젠을 수득하였다.

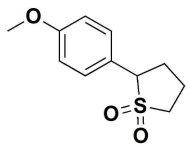
[2949] **단계 2: 1-[(3-브로모프로페인설폰일)메틸]-4-메톡시벤젠**



[2950]

[2951] DCM(100 mL) 중 1-{[(3-브로모프로필)설판일]메틸}-4-메톡시벤젠(5.00 g, 18.2 mmol)의 0 ℃ 용액에 *m*-CPBA(9.22 g, 85% 순도, 45.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, 포화 Na_2SO_3(50 mL)으로 퀜칭하였다. 유기층을 분리하고 포화 $NaHCO_3$(2 x 100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-[(3-브로모프로페인설폰일)메틸]-4-메톡시벤젠을 수득하였다.

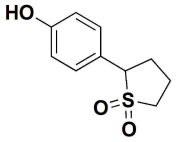
[2952] **단계 3: 2-(4-메톡시페닐)-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온**



[2953]

[2954] DMA(30 mL) 중 1-[(3-브로모프로페인설폰일)메틸]-4-메톡시벤젠(3.00 g, 9.77 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(898 mg, 광물유 중 60 wt%, 22.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(20 mL)로 퀜칭하고 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-(4-메톡시페닐)-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온을 수득하였다. MS = 227.2 $[M+H]^+$.

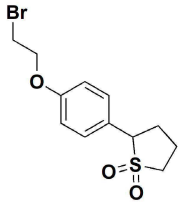
[2955] **단계 4: 2-(4-하이드록시페닐)-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온**



[2956]

[2957] H_2O(10 mL, 45 wt%) 중 HBr 중 2-(4-메톡시페닐)-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온(1.00 g, 4.42 mmol)의 용액을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-(4-하이드록시페닐)-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온을 수득하였다. MS = 213.1 $[M+H]^+$.

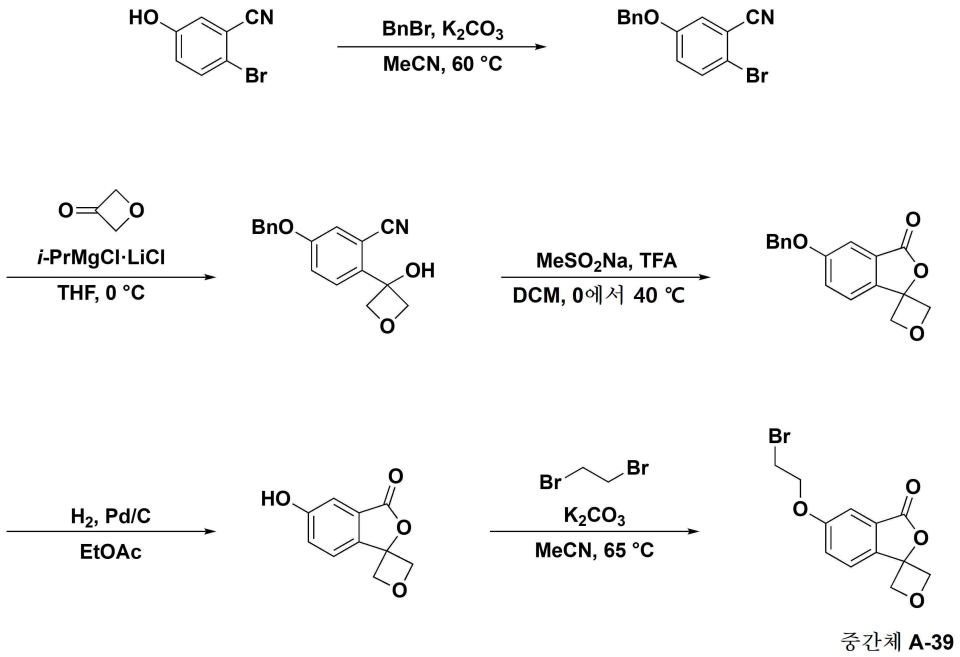
[2958] **단계 5: 2-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온**



[2959]

[2960] DMF(5 mL) 중 2-(4-하이드록시페닐)-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온(660 mg, 3.11 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(2.35 mL, 31.1 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(3.04 g, 9.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-(4-하이드록시페닐)-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온(**중간체 A-38**)을 수득하였다. MS = 319.0/321.0 $[M+H]^+$.

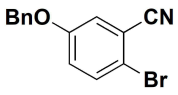
[2961] 중간체 A-39에 대한 일반 절차



중간체 **A-39**

[2962]

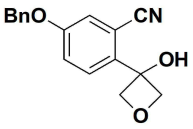
[2963] 단계 1: 5-(벤질옥시)-2-브로모벤조나이트릴



[2964]

[2965] MeCN(160 mL) 중 2-브로모-5-하이드록시벤조나이트릴(15.0 g, 75.8 mmol)의 용액에 브로민화 벤질(10.8 mL, 90.9 mmol) 및 K_2CO_3(15.7 g, 114 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 물(60 mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 석유 에터로 연화하고 진공 건조시켜 5-(벤질옥시)-2-브로모벤조나이트릴을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

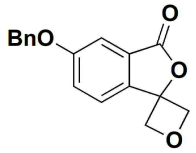
[2966] 단계 2: 5-(벤질옥시)-2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)벤조나이트릴



[2967]

[2968] THF(120 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-브로모벤조나이트릴(10.0 g, 34.7 mmol)의 0 ℃ 용액에 THF 중 1.3 M의 i-PrMgCl.LiCl(34.71 mL, 45.1 mmol)을 천천히 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 옥세탄-3-온(3.50 g, 48.59 mmol)을 혼합물에 첨가하였고 추가로 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH4Cl(80 mL)로 퀜칭하고 30분 동안 교반한 후, EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-20% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(벤질옥시)-2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)벤조나이트릴을 수득하였다. MS = 282.2 $[M+H]^+$.

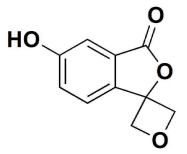
[2969] **단계 3: 5-(벤질옥시)-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-3-온**



[2970]

[2971] DCM(20 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)벤조나이트릴(1.50 g, 5.33 mmol)의 0 ℃ 용액에 소듐 메테인설피네이트(2.72 g, 26.7 mmol)를 첨가한 후, TFA(3.95 mL, 53.3 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 15시간 동안 40 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-25% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(벤질옥시)-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-3-온을 수득하였다. MS = 283.2 $[M+H]^+$.

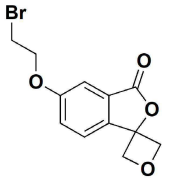
[2972] **단계 4: 5-하이드록시-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-3-온**



[2973]

[2974] MeOH(25 mL) 중 5-(벤질옥시)-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-3-온(900 mg, 3.19 mmol)의 용액에 Pd/C(200 mg, 10 wt%, 0.189 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 실온에서 H_2(15 psi)하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공 농축하여 5-(벤질옥시)-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-3-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 193.2 $[M+H]^+$.

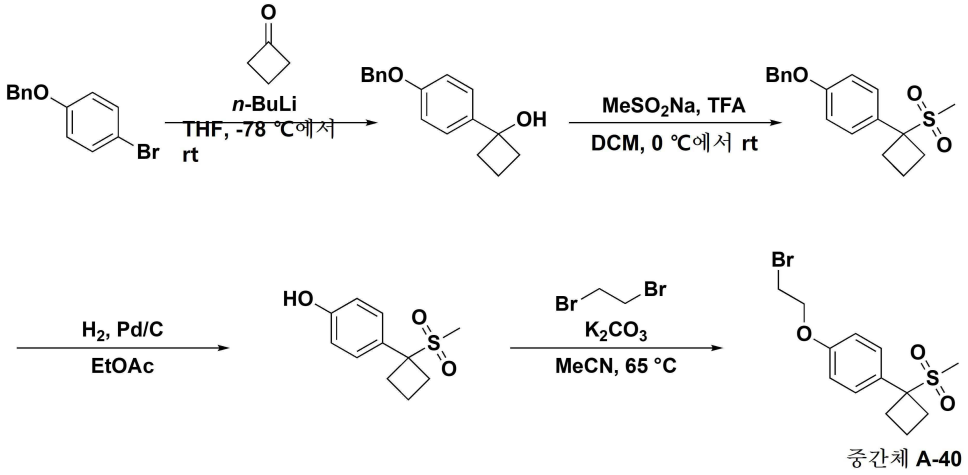
[2975] **단계 5: 5-(2-브로모에톡시)-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-3-온**



[2976]

[2977] MeCN(5 mL) 중 5-(벤질옥시)-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-3-온(420 mg, 2.19 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.51 g, 10.9 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(6.60 mL, 87.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-33% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-3-온(**중간체 A-39**)을 수득하였다. MS = 299.0/301.1 $[M+H]^+$.

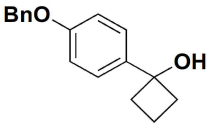
[2978] **중간체 A-40에 대한 일반 절차**



중간체 **A-40**

[2979]

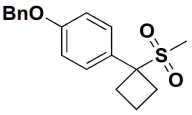
[2980] **단계 1: 1-[4-(벤질옥시)페닐]사이클로뷰탄-1-올**



[2981]

[2982] THF(50 mL) 중 1-(벤질옥시)-4-브로모벤젠(5.00 g, 19.0 mmol)의 -78 ℃ 용액에 THF 중 2.5 M의 *n*-BuLi(12.16 mL, 30.4 mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 -78 ℃에서 교반한 후, 사이클로뷰탄온(1.70 mL, 22.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 수성 NH_4Cl(50 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 70 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-[4-(벤질옥시)페닐]사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 17/18 H): δ 7.46-7.38 (m, 7H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H).

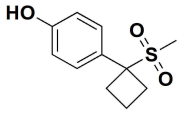
[2983] **단계 2: 1-(벤질옥시)-4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)벤젠**



[2984]

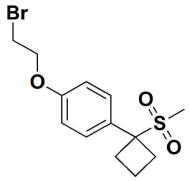
[2985] DCM(40 mL) 중 1-[4-(벤질옥시)페닐]사이클로뷰탄-1-올(3.80 g, 14.9 mmol) 및 소듐 메테인설피네이트(10.7 g, 105 mmol)의 0 ℃ 용액에 TFA(22.1 mL, 299 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(50 mL)로 퀜칭하였다. 생성된 이상 혼합물[biphasic mixture]을 포화 수성 Na_2CO_3을 이용하여 pH = 6 내지 7까지 조정한 후, DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 1:1 석유 에터:EtOAc로 연화하였다. 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 EtOAc로 세척하고 진공 건조시켜 1-(벤질옥시)-4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)벤젠을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.46-7.34 (m, 7H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.61 -2.55 (m, 5H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H).

[2986] **단계 3: 4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페놀**

[2987] 

[2988] N_2 환경하에 EtOAc(100 mL) 중 1-(벤질옥시)-4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)벤젠(2.60 g, 8.22 mmol)의 용액에 Pd/C(2.00 g, 10 wt%, 1.89 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 5시간 동안 실온에서 H_2(15 psi)하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 필터 케이크를 EtOAc로 세척하였고 여과물을 진공 농축하여 1-(벤질옥시)-4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)벤젠을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.64 (s, 1H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.88-1.84 (s, 1H).

[2989] **단계 4: 1-(2-브로모에톡시)-4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)벤젠**

[2990] 

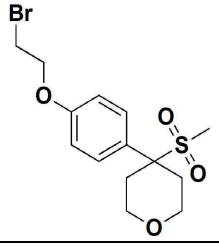
[2991] MeCN(10 mL) 중 1-(벤질옥시)-4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)벤젠(500 mg, 2.21 mmol), 1,2-다이브로모에테인(6.67 mL, 88.4 mmol) 및 K_2CO_3(1.53 g, 11.1 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-(2-브로모에톡시)-4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)벤젠(**중간체 A-40**)을 수득하였다. MS = 350.1/352.1 $[M+NH_4]^+$.

[2992] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 A-40**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 8에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

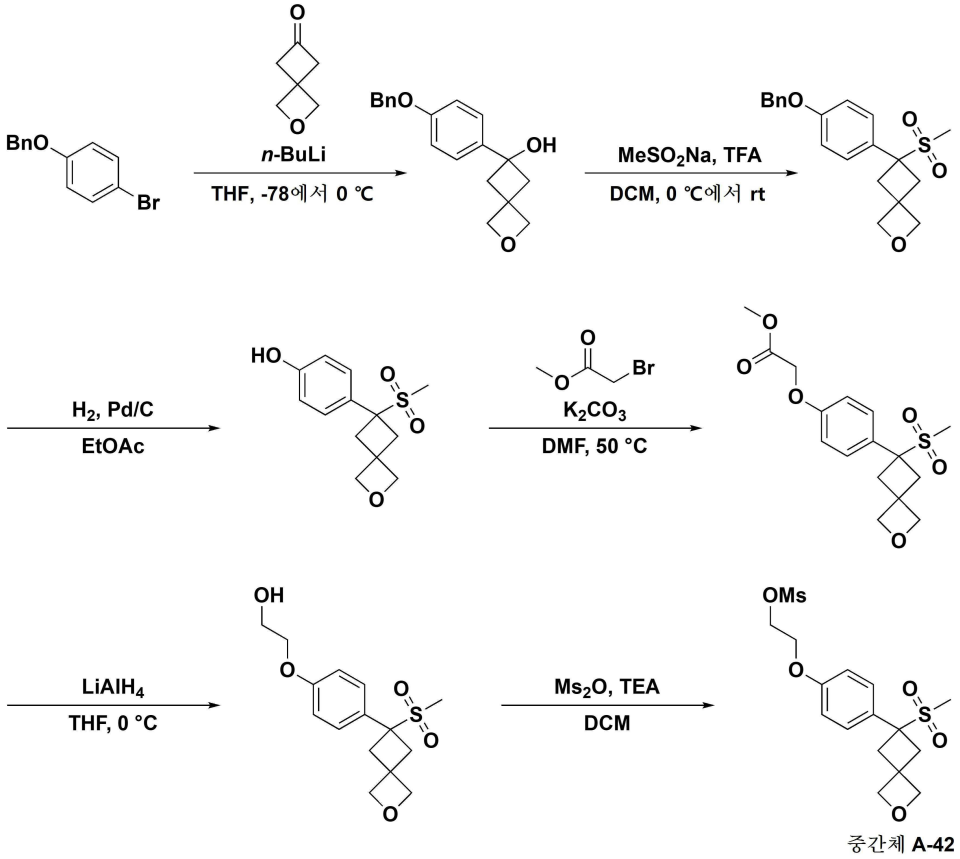
[2993] **중간체 A-41에 대한 일반 절차**

표 8

[2994]

중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-41		4-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-4-메테인설폰일옥세인	계산치 380.1/382.1 실측치 380.1/382.1 $[M+NH_4]^+$

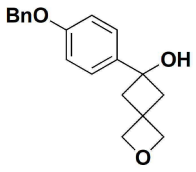
[2995] **중간체 A-42에 대한 일반 절차**



중간체 **A-42**

[2996]

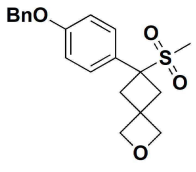
[2997] **단계 1: 6-[4-(벤질옥시)페닐]-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-올**



[2998]

[2999] THF(10 mL) 중 1-(벤질옥시)-4-브로모벤젠(2.68 g, 10.2 mmol)의 -78 ℃ 용액에 THF 중 2.5 M의 *n*-BuLi(4.74 mL, 11.9 mmol)를 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후, THF(3 mL) 중 2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-온(950 mg, 8.47 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 -78 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 가온하고 포화 수성 NH_4Cl(15 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 6-[4-(벤질옥시)페닐]-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-올을 수득하였다. MS = 279.1 $[M-OH]^+$.

[3000] **단계 2: 6-[4-(벤질옥시)페닐]-6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵테인**

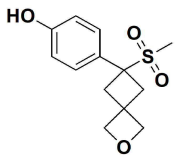


[3001]

[3002] DCM(30 mL) 중 6-[4-(벤질옥시)페닐]-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-올(2.00 g, 6.75 mmol)의 용액에 소듐 메테인설피네이트(3.44 g, 33.7 mmol) 및 TFA(9.99 mL, 135 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(50 mL)로 퀜칭한 후, DCM(2 x 15 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔

크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-[4-(벤질옥시)페닐]-6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵테인을 수득하였다. MS = 359.1 $[M+H]^+$.

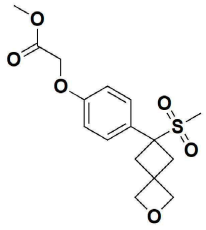
[3003] **단계 3: 4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페놀**



[3004]

[3005] N_2 분위기하에 EtOAc(10 mL) 중 6-[4-(벤질옥시)페닐]-6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵테인(400 mg, 1.12 mmol)의 용액에 Pd/C(200 mg, 10 wt%, 1.89 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 3시간 동안 실온에서 H_2(15 psi)하에 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페놀을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

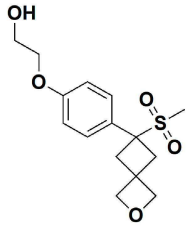
[3006] **단계 4: 메틸 2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)아세테이트**



[3007]

[3008] DMF(5 mL) 중 4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페놀(240 mg, 0.894 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트(0.169 mL, 1.79 mmol) 및 K_2CO_3(309 mg, 2.24 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 3시간 동안 50 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(15 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 메틸 2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)아세테이트를 수득하였다. MS = 341.1 $[M+H]^+$.

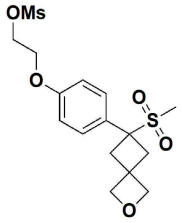
[3009] **단계 5: 2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에탄-1-올**



[3010]

[3011] N_2 환경하에 THF(10 mL) 중 메틸 2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)아세테이트(300 mg, 0.881 mmol)의 0 ℃ 용액에 $LiAlH_4$(66.9 mg, 1.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 0 ℃에서 교반한 후, H_2O(15 mL)로 퀜칭하였다. 생성된 이상 혼합물을 2.0 M의 HCl 수용액을 이용하여 pH = 6 내지 7까지 조정한 후, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 313.1 $[M+H]^+$.

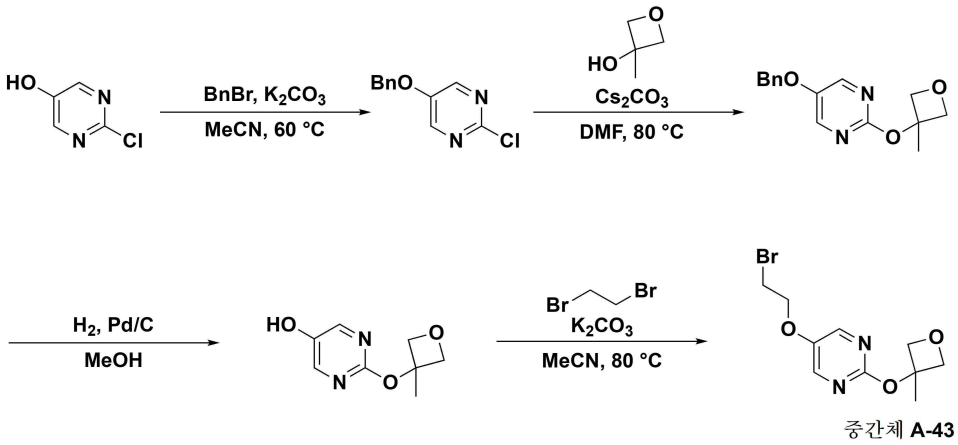
[3012] **단계 6: 2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에틸 메테인설포네이트**



[3013]

[3014] DCM(5 mL) 중 2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에탄-1-올(280 mg, 0.896 mmol)의 용액에 TEA(0.250 mL, 1.79 mmol) 및 메테인설폰산 무수물(234 mg, 1.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(10 mL)로 퀜칭하였다. 생성된 이상 혼합물을 2.0 M의 HCl 수용액을 이용하여 pH = 6 내지 7까지 조정한 후, DCM(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에틸 메테인설포네이트(**중간체 A-42**)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 391.1 $[M+H]^+$.

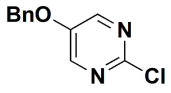
[3015] **중간체 A-43에 대한 일반 절차**



중간체 **A-43**

[3016]

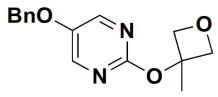
[3017] **단계 1: 5-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘**



[3018]

[3019] MeCN(50 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-올(5.00 g, 38.3 mmol) 및 브로민화 벤질(5.46 mL, 46.0 mmol)의 용액에 K_2CO_3(7.94 g, 57.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘을 수득하였다. MS = 221.1 $[M+H]^+$.

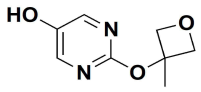
[3020] **단계 2: 5-(벤질옥시)-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘**



[3021]

[3022] DMF(20 mL) 중 3-메틸옥세탄-3-올(1.20 g, 13.6 mmol) 및 5-벤질옥시-2-클로로-피리미딘(1.00 g, 4.53 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(4.43 g, 13.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 감압 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(벤질옥시)-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘을 수득하였다. MS = 273.1 $[M+H]^+$.

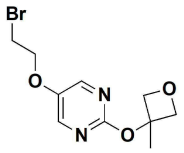
[3023] **단계 3: 2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-올**



[3024]

[3025] MeOH(15 mL) 중 Pd/C(150 mg, 10 wt%, 0.14 mmol)의 현탁액에 5-(벤질옥시)-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘(600 mg, 2.20 mmol)을 N_2 분위기하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 H_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 3시간 동안 실온에서 H_2(15 psi)하에 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였고 필터 케이크를 MeOH로 세척하였다. 여과물을 진공 농축하여 2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-올을 수득하였다. MS = 183.1 $[M+H]^+$.

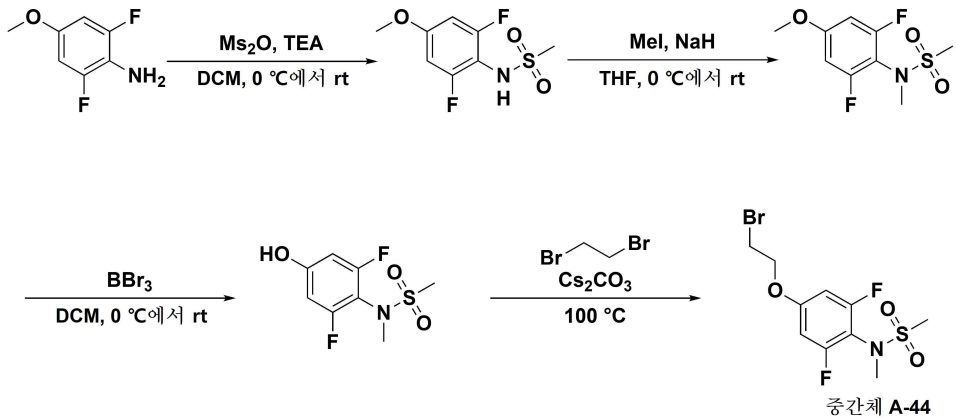
[3026] **단계 4: 5-(2-브로모에톡시)-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘**



[3027]

[3028] MeCN(8 mL) 중 2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-올(370 mg, 2.03 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(6.13 mL, 81.2 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.40 g, 10.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-올(**중간체 A-43**)을 수득하였다. MS = 289.0/291.0 $[M+H]^+$.

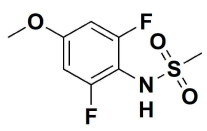
[3029] **중간체 A-44에 대한 일반 절차**



중간체 **A-44**

[3030]

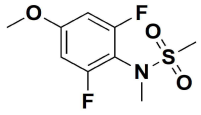
[3031] **단계 1: *N*-(2,6-다이플루오로-4-메톡시페닐)메테인설폰아마이드**



[3032]

[3033] DCM(30 mL) 중 2,6-다이플루오로-4-메톡시아닐린(3.00 g, 18.9 mmol) 및 TEA(3.15 mL, 22.6 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 메테인설폰산 무수물(8.21 g, 47.1 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 10시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 *N*-(2,6-다이플루오로-4-메톡시페닐)메테인설폰아마이드를 수득하였다. MS = 236.1 $[M-H]^-$.

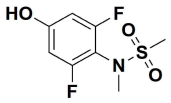
[3034] **단계 2: *N*-(2,6-다이플루오로-4-메톡시페닐)-*N*-메틸메테인설폰아마이드**



[3035]

[3036] THF(10 mL) 중 *N*-(2,6-다이플루오로-4-메톡시페닐)메테인설폰아마이드(1.00 g, 4.22 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(184 mg, 광물유 중 60 wt%, 4.59 mmol)를 첨가하였다. 15분 동안 0 ℃에서 교반한 후, MeI(2.62 mL, 42.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 *N*-(2,6-다이플루오로-4-메톡시페닐)-*N*-메틸메테인설폰아마이드를 수득하였다. MS = 252.1 $[M+H]^+$.

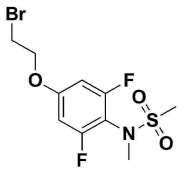
[3037] **단계 3: *N*-(2,6-다이플루오로-4-하이드록시페닐)-*N*-메틸메테인설폰아마이드**



[3038]

[3039] DCM(8 mL) 중 *N*-(2,6-다이플루오로-4-메톡시페닐)-*N*-메틸메테인설폰아마이드(786 mg, 3.13 mmol)의 0 ℃ 용액에 BBr_3(0.904 mL, 9.39 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(10 mL)로 퀜칭하였다. 생성된 이상 혼합물을 진공 농축하여 DCM을 제거하였고 나머지 수성상을 포화 수성 $NaHCO_3$을 이용하여 pH = 8 내지 9까지 조정하였다. 생성된 고체를 여과를 통해 단리하고 MTBE로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 *N*-(2,6-다이플루오로-4-하이드록시페닐)-*N*-메틸메테인설폰아마이드를 수득하였다. MS = 238.1 $[M+H]^+$.

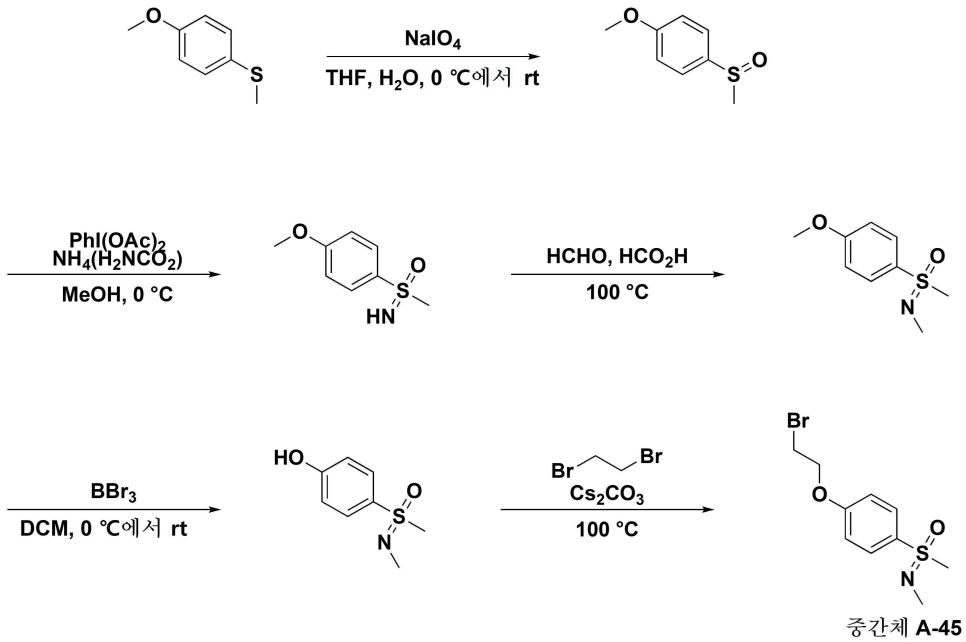
[3040] **단계 4: *N*-[4-(2-브로모에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드**



[3041]

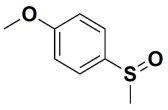
[3042] 1,2-다이브로모에테인(10 mL) 중 *N*-(2,6-다이플루오로-4-하이드록시페닐)-*N*-메틸메테인설폰아마이드(710 mg, 2.99 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.95 g, 5.99 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 *N*-[4-(2-브로모에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드(**중간체 A-44**)를 수득하였다. MS = 361.1/363.1 $[M+NH_4]^+$.

[3043] **중간체 A-45에 대한 일반 절차**



[3044]

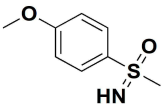
[3045] **단계 1: 1-메테인설핀일-4-메톡시벤젠**



[3046]

[3047] THF(160 mL) 및 H_2O(160 mL) 중 1-메톡시-4-(메틸설판일)벤젠(15.3 mL, 110 mmol)의 0 ℃ 용액에 $NaIO_4$(12.2 mL, 220 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 16시간 동안 교반한 후, 고체를 여과하여 제거하였다. 여과물을 0 ℃까지 냉각하고 Na_2SO_3 포화 수용액(200 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(5 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_3 포화 수용액(2 x 200 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 1-메테인설핀일-4-메톡시벤젠을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 171.1 $[M+H]^+$.

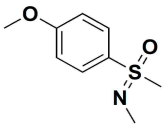
[3048] **단계 2: 이미노(4-메톡시페닐)메틸-λ^6-설판온**



[3049]

[3050] MeOH(200 mL) 중 1-메테인설핀일-4-메톡시벤젠(110 mmol) 및 $PhI(OAc)_2$(15 g, 470 mmol)의 0 ℃ 용액에 암모늄 카바메이트(13.8 g, 176 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(100 mL)로 희석하고 포화 수성 Na_2CO_3을 적가하여 pH = 6 내지 7까지 조정하였다. 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 EtOAc(5 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 330 g 카트리지, 80-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 이미노(4-메톡시페닐)메틸-λ^6-설판온을 수득하였다. MS = 186.1 $[M+H]^+$.

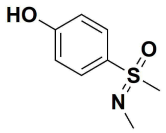
[3051] **단계 3: [(4-메톡시페닐)(메틸)옥소-λ^6-설판일리덴](메틸)아민**



[3052]

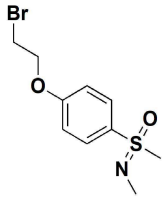
[3053] 폼산(100 mL) 중 이미노(4-메톡시페닐)메틸-λ^6-설판온(10.0 g, 54.0 mmol) 및 폼알데하이드 수용액(29.7 mL, 37 wt%, 1.08 mol)의 용액을 30시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각한 후, H_2O(120 mL)로 희석하였다. 용액을 5.0 M의 수성 NaOH를 적가하여 pH = 6 내지 7까지 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 120 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 [(4-메톡시페닐)(메틸)옥소-λ^6-설판일리덴](메틸)아민을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 200.2 $[M+H]^+$.

[3054] **단계 4: 4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페놀**

[3055] 

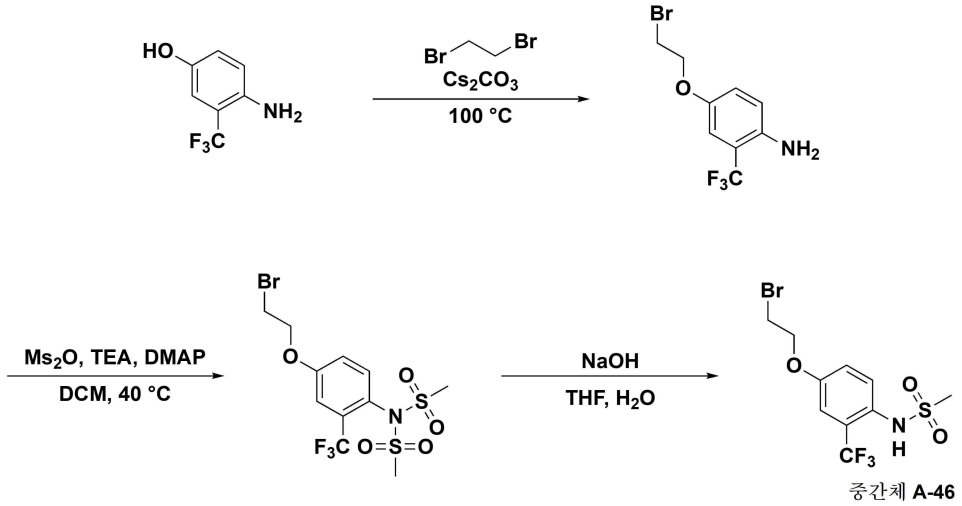
[3056] DCM(120 mL) 중 [(4-메톡시페닐)(메틸)옥소-λ^6-설판일리덴](메틸)아민(11.0 g, 55.2 mmol)의 0 ℃ 용액에 BBr_3(21.3 mL, 221 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(15 mL)를 첨가하여 퀜칭하였다. 용액을 포화 수성 $NaHCO_3$을 적가하여 pH = 6 내지 8까지 조정하였다. 생성된 고체를 여과하여 제거하였고 필터 케이크를 THF(3 x 200 mL)로 세척하였다. 생성된 여과물을 진공 농축하였고 생성된 잔류물을 석유 에터 및 EtOAc의 1:1 혼합물로 연화한 후, 진공 건조시켜 4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페놀을 수득하였다. MS =186.0 $[M+H]^+$.

[3057] **단계 5: {[4-(2-브로모에톡시)페닐](메틸)옥소-λ^6-설판일리덴}(메틸)아민**

[3058] 

[3059] 4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페놀(900 mg, 4.86 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(10.0 mL, 133 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(3.17 g, 9.72 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 {[4-(2-브로모에톡시)페닐](메틸)옥소-λ^6-설판일리덴}(메틸)아민(**중간체 A-45**)을 수득하였다. MS = 291.9/293.9 $[M+H]^+$.

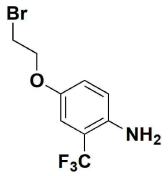
[3060] 중간체 A-46에 대한 일반 절차



중간체 **A-46**

[3061]

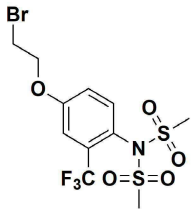
[3062] 단계 1: 4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)아닐린



[3063]

[3064] 1,2-다이브로모에테인(30 mL, 399 mmol) 중 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페놀(3.00 g, 16.9 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(16.6 g, 50.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)아닐린을 수득하였다. MS = 284.0/286.0 $[M+H]^+$.

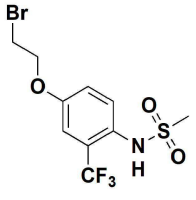
[3065] 단계 2: *N*-[4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-*N*-메테인설폰일메테인설폰아마이드



[3066]

[3067] DCM(10 mL) 중 4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)아닐린(600 mg, 2.11 mmol)의 용액에 메테인설폰산 무수물(736 mg, 4.22 mmol), TEA(0.882 mL, 6.34 mmol) 및 DMAP(25.8 mg, 0.211 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 40 ℃에서 교반하였다. 온도까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(25 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 *N*-[4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-*N*-메테인설폰일메테인설폰아마이드를 수득하였다.

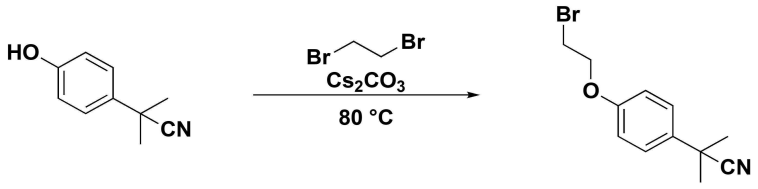
[3068] 단계 3: *N*-[4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]메테인설폰아마이드



[3069]

[3070] THF(6 mL) 중 *N*-[4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-*N*-메테인설폰일메테인설폰아마이드(521 mg, 1.18 mmol)의 용액에 H_2O(1.5 mL) 중 NaOH(237 mg, 5.92 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 *N*-[4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]메테인설폰아마이드(**중간체 A-46**)를 수득하였다. MS = 359.9/362.0 $[M-H]^-$.

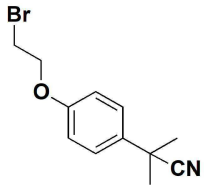
[3071] **중간체 A-47에 대한 일반 절차**



중간체 **A-47**

[3072]

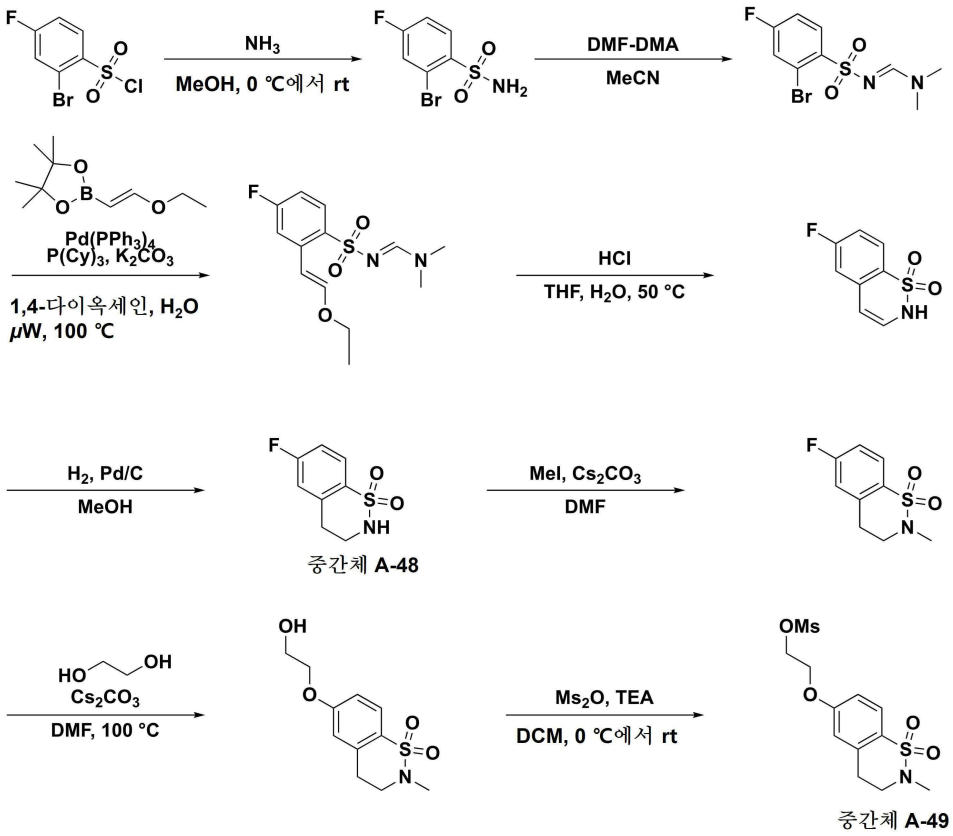
[3073] **단계 1: 2-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-2-메틸프로페인나이트릴**



[3074]

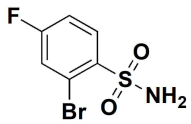
[3075] 1,2-다이브로모에테인(8.0 mL, 106 mmol) 중 2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로페인나이트릴(500 mg, 3.10 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(3.03 g, 9.31 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였고 생성된 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-2-메틸프로페인나이트릴(**중간체 A-47**)을 수득하였다. MS = 241.1/243.0 $[M-CN]^+$.

[3076] **중간체 A-48 및 A-49에 대한 일반 절차**



[3077]

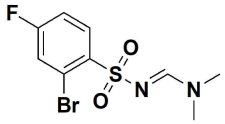
[3078] **단계 1: 2-브로모-4-플루오로벤젠-1-설폰아마이드**



[3079]

[3080] MeOH(30 mL) 중 2-브로모-4-플루오로벤젠-1-설폰일 클로라이드(1.07 mL, 7.31 mmol)의 용액을 0 ℃까지 냉각하였고 반응 혼합물에 15분에 걸쳐 NH_3을 버블링하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하고 H_2O(100 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-브로모-4-플루오로벤젠-1-설폰아마이드를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

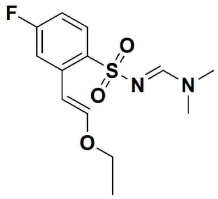
[3081] **단계 2: *N'*-(2-브로모-4-플루오로벤젠설폰일)-*N,N*-다이메틸메탄이미드아마이드**



[3082]

[3083] MeCN(10 mL) 중 2-브로모-4-플루오로벤젠-1-설폰아마이드(1.00 g, 3.94 mmol)의 혼합물에 MeCN(1 mL) 중 *N,N*-다이메틸폼아마이드 다이메틸 아세탈(0.627 mL, 4.72 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하여 *N'*-(2-브로모-4-플루오로벤젠설폰일)-*N,N*-다이메틸메탄이미드아마이드를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 309.0/311.0 $[M+H]^+$.

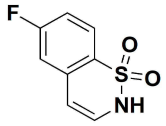
[3084] **단계 3: *N'*-{2-[(1*E*)-2-에톡시에텐일]-4-플루오로벤젠설폰일}-*N*,*N*-다이메틸메탄이미드아마이드**



[3085]

[3086] 1,4-다이옥세인(5 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 2-[(1*E*)-2-에톡시에텐일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(895 mg, 4.52 mmol), *N'*-(2-브로모-4-플루오로벤젠설폰일)-*N*,*N*-다이메틸메탄이미드아마이드(700 mg, 2.26 mmol), K_2CO_3(937 mg, 6.78 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(261 mg, 0.226 mmol) 및 PCy_3(73.3 μL, 0.226 mmol)의 용액을 N_2로 (2회) 퍼징하고 마이크로파를 통해 1시간 동안 100 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 *N'*-{2-[(1*E*)-2-에톡시에텐일]-4-플루오로벤젠설폰일}-*N*,*N*-다이메틸메탄이미드아마이드를 수득하였다. MS = 301.1 $[M+H]^+$.

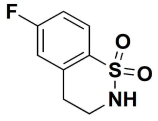
[3087] **단계 4: 6-플루오로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온**



[3088]

[3089] 6.0 M의 수성 HCl(2.77 mL, 16.6 mmol) 및 THF(5 mL) 중 *N'*-{2-[(1*E*)-2-에톡시에텐일]-4-플루오로벤젠설폰일}-*N*,*N*-다이메틸메탄이미드아마이드(500 mg, 1.66 mmol)의 용액을 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 6-플루오로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 198.1 $[M-H]^-$.

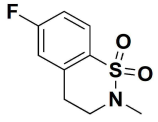
[3090] **단계 5: 6-플루오로-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온**



[3091]

[3092] MeOH(3 mL) 중 Pd/C(10.0 mg, 10 wt%, 0.0094 mmol)의 혼합물에 6-플루오로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온(50.0 mg, 0.251 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2로 퍼징하였다(2회). 혼합물을 16시간 동안 실온에서 H_2 분위기(15 psi)하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-플루오로-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온(**중간체 A-48**)을 수득하였다. MS = 200.0 $[M-H]^-$.

[3093] **단계 6: 6-플루오로-2-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온**

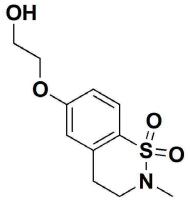


[3094]

[3095] DMF(10 mL) 중 6-플루오로-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온(500 mg, 2.48 mmol) 및 Cs_2CO_3(891 mg, 2.73 mmol)의 용액에 MeI(1.55 mL, 24.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 5 mL)

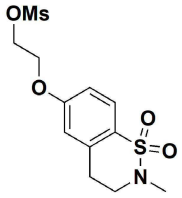
로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 6-플루오로-2-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 216.1 $[M+H]^+$.

[3096] **단계 7: 6-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온**

[3097] 

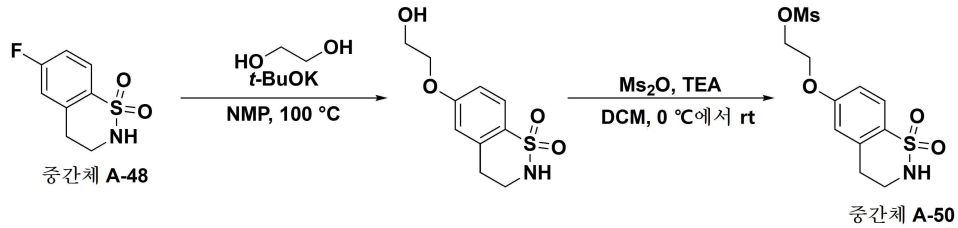
[3098] DMF(3 mL) 중 6-플루오로-2-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온(700 mg, 3.25 mmol), 에틸렌 글라이콜(1.82 mL, 32.5 mmol) 및 Cs_2CO_3(3.18 g, 9.76 mmol)의 용액을 5시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-60% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온을 수득하였다. MS = 258.0 $[M+H]^+$.

[3099] **단계 8: 2-[(2-메틸-1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸 메테인설포네이트**

[3100] 

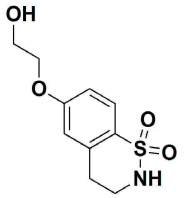
[3101] DCM(5 mL) 중 6-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온(180 mg, 0.700 mmol) 및 TEA(0.146 mL, 1.05 mmol)의 0 ℃ 용액에 메테인설폰산 무수물(146 mg, 0.839 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, 반응 혼합물을 H_2O(3 mL)로 퀜칭하였다. 용액을 2.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 6까지 조정하였다. 혼합물을 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-[(2-메틸-1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸 메테인설포네이트(**중간체 A-49**)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 336.1 $[M+H]^+$.

[3102] **중간체 A-50에 대한 일반 절차**



[3103]

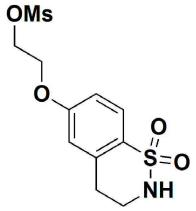
[3104] **단계 1: 6-(2-하이드록시에톡시)-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-1,1-다이온**



[3105]

[3106] NMP(15 mL) 중 6-플루오로-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-1,1-다이온(**중간체 A-48**, 2.50 g, 12.4 mmol), 에틸렌 글라이콜(3.47 mL, 62.1 mmol) 및 *t*-BuOK(6.97 g, 62.1 mmol)의 용액을 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 EtOAc 3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-하이드록시에톡시)-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-1,1-다이온을 수득하였다. MS = 242.1 $[M-H]^-$.

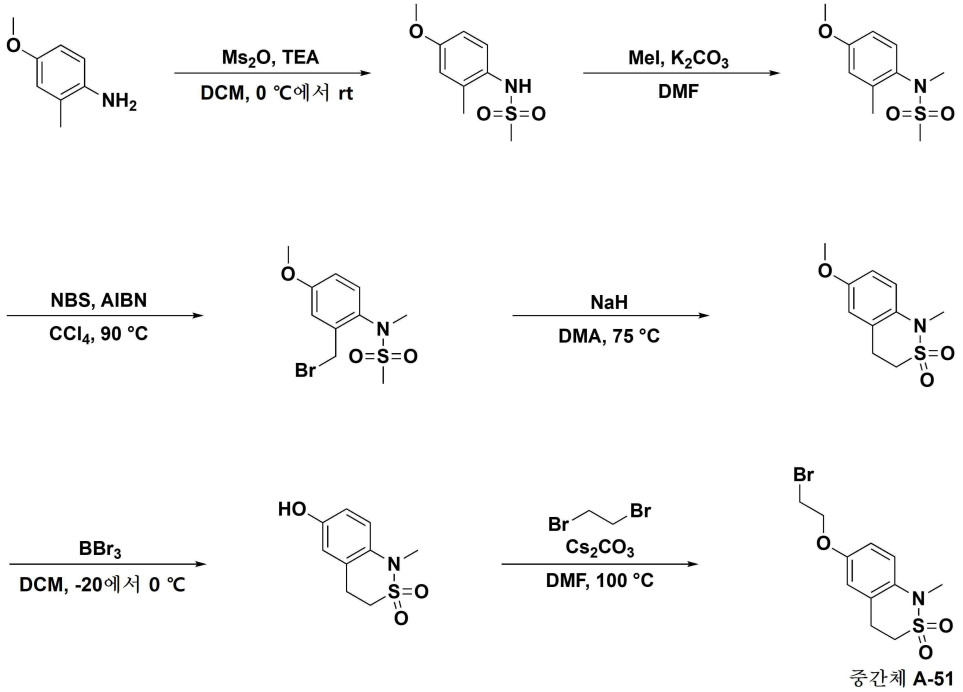
[3107] **단계 2: 2-[(1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸 메테인설포네이트**



[3108]

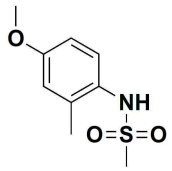
[3109] DCM(5 mL) 중 6-(2-하이드록시에톡시)-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-1,1-다이온(400 mg, 1.64 mmol) 및 TEA(0.343 mL, 2.47 mmol)의 0 ℃ 용액에 메테인설폰산 무수물(344 mg, 1.97 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, 반응 혼합물을 H_2O(3 mL)로 퀜칭하였다. 용액을 2.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 6까지 조정하였다. 혼합물을 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-80% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-[(1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸 메테인설포네이트(**중간체 A-50**)를 수득하였다. MS = 320.1 $[M-H]^+$.

[3110] **중간체 A-51에 대한 일반 절차**



[3111]

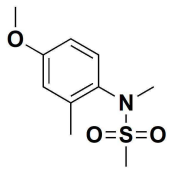
[3112] **단계 1: *N*-(4-메톡시-2-메틸페닐)메테인설폰아마이드**



[3113]

[3114] DCM(50 mL) 중 4-메톡시-2-메틸아닐린(7.41 mL, 58.3 mmol) 및 TEA(12.2 mL, 87.4 mmol)의 0 ℃ 용액에 메테인설폰산 무수물(11.2 g, 64.2 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 H_2O(35 mL)로 퀜칭하였다. 용액을 1.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 6까지 조정하였다. 혼합물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조생성물을 EtOAc로 연화하였고, 고체를 여과를 통해 단리한 후, 진공 농축하여 *N*-(4-메톡시-2-메틸페닐)메테인설폰아마이드를 수득하였다. MS = 214.2 $[M-H]^-$.

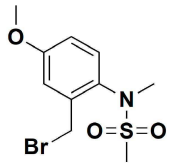
[3115] **단계 2: *N*-(4-메톡시-2-메틸페닐)-*N*-메틸메테인설폰아마이드**



[3116]

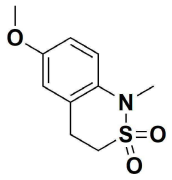
[3117] DMF(30 mL) 중 *N*-(4-메톡시-2-메틸페닐)메테인설폰아마이드(10.0 g, 46.5 mmol), MeI(4.34 mL, 69.68 mmol) 및 K_2CO_3(12.8 g, 92.9 mmol)의 용액을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(15 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 *N*-(4-메톡시-2-메틸페닐)-*N*-메틸메테인설폰아마이드를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3118] **단계 3: *N*-[2-(브로모메틸)-4-메톡시페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드**

[3119] 

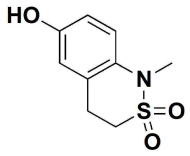
[3120] CCl_4(50 mL) 중 *N*-(4-메톡시-2-메틸페닐)-*N*-메틸메테인설폰아마이드(5.00 g, 21.8 mmol), NBS(4.66 g, 26.2 mmol) 및 AIBN(71.6 mg, 0.436 mmol)의 용액을 2시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-80% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 *N*-[2-(브로모메틸)-4-메톡시페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드를 수득하였다. MS = 308.0/310.0 $[M+H]^+$.

[3121] **단계 4: 6-메톡시-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^6,1-벤조싸이아진-2,2-다이온**

[3122] 

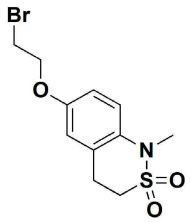
[3123] DMA(15 mL) 중 *N*-[2-(브로모메틸)-4-메톡시페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드(2.60 g, 8.44 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(371 mg, 광물유 중 60 wt%, 9.28 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 75 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-메톡시-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^6,1-벤조싸이아진-2,2-다이온을 수득하였다. MS = 228.1 $[M+H]^+$.

[3124] **단계 5: 6-하이드록시-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^6,1-벤조싸이아진-2,2-다이온**

[3125] 

[3126] DCM(15 mL) 중 6-메톡시-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^6,1-벤조싸이아진-2,2-다이온(1.20 g, 5.28 mmol)의 -20 ℃ 용액에 BBr_3(1.53 mL, 15.8 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0 ℃까지 가온하고 1시간 동안 교반하였다. H_2O(15 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 실온까지 가온한 후, 포화 수성 $NaHCO_3$을 이용하여 pH = 8까지 조정하였다. 혼합물을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-하이드록시-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^6,1-벤조싸이아진-2,2-다이온을 수득하였다. MS = 212.1 $[M-H]^-$.

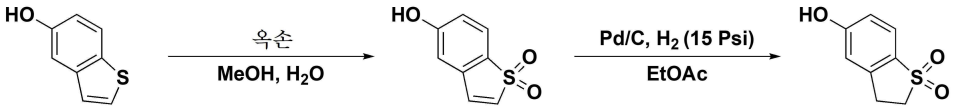
[3127] **단계 6: 6-(2-브로모에톡시)-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^6,1-벤조싸이아진-2,2-다이온**



[3128]

[3129] DMF(2 mL) 중 1,2-다이브로모에테인(1.59 mL, 21.1 mmol), 6-하이드록시-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^6,1-벤조싸이아진-2,2-다이온(900 mg, 4.22 mmol) 및 Cs_2CO_3(2.06 g, 6.33 mmol)의 용액을 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(15 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^6,1-벤조싸이아진-2,2-다이온(**중간체 A-51**)을 수득하였다. MS = 319.9/321.9 $[M+H]^+$.

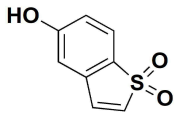
[3130] **중간체 A-52에 대한 일반 절차**



중간체 **A-52**

[3131]

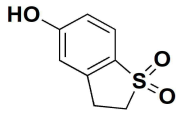
[3132] **단계 1: 5-하이드록시-1λ^6-벤조싸이오펜-1,1-다이온**



[3133]

[3134] H_2O(15 mL) 중 옥손(1.84 g, 3.00 mmol)의 0 ℃ 용액에 MeOH(15 mL) 중 1-벤조싸이오펜-5-올(300 mg, 2.00 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 H_2O(10 mL)로 희석한 후, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-하이드록시-1λ^6-벤조싸이오펜-1,1-다이온을 수득하였다. MS = 181.1 $[M-H]^-$.

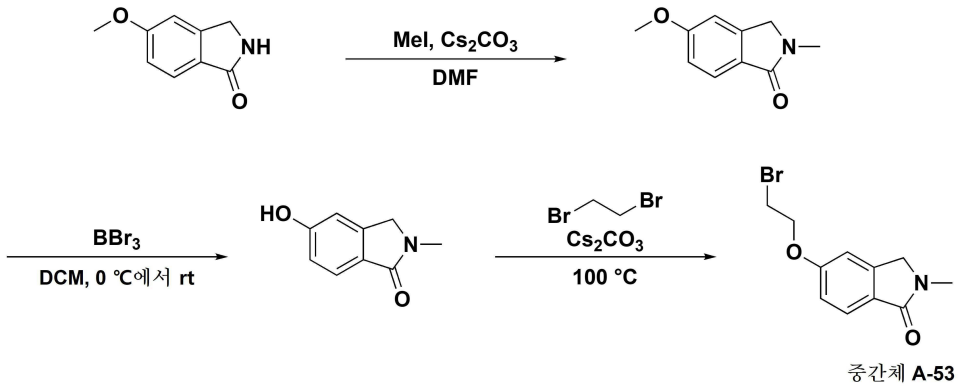
[3135] **단계 2: 5-하이드록시-2,3-다이하이드로-1λ^6-벤조싸이오펜-1,1-다이온**



[3136]

[3137] EtOAc(30 mL) 중 5-하이드록시-1λ^6-벤조싸이오펜-1,1-다이온(270 mg, 1.48 mmol)의 용액에 Pd/C(27 mg, 10 wt%, 0.025 mmol)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 H_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 3시간 동안 실온에서 H_2 분위기(15 psi)하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 5-하이드록시-2,3-다이하이드로-1λ^6-벤조싸이오펜-1,1-다이온(**중간체 A-52**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 183.1 $[M-H]^-$.

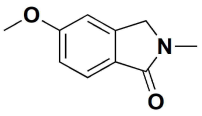
[3138] **중간체 A-53에 대한 일반 절차**



중간체 **A-53**

[3139]

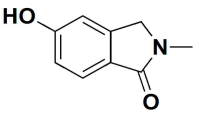
[3140] **단계 1: 5-메톡시-2-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온**



[3141]

[3142] DMF(15 mL) 중 5-메톡시-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온(750 mg, 4.60 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(2.25 g, 6.89 mmol) 및 MeI(0.343 mL, 5.52 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였고 생성된 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 50-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-메톡시-2-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온을 수득하였다. MS = 178.0 $[M+H]^+$.

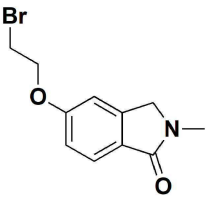
[3143] **단계 2: 5-하이드록시-2-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온**



[3144]

[3145] DCM(10 mL) 중 5-메톡시-2-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온(800 mg, 4.51 mmol)의 0 ℃ 용액에 BBr_3(1.31 mL, 13.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 MeOH(5 mL)를 첨가하여 퀜칭한 후, 진공 농축하였다. 조잔류물을 EtOAc로 연화하여 5-하이드록시-2-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 164.0 $[M+H]^+$.

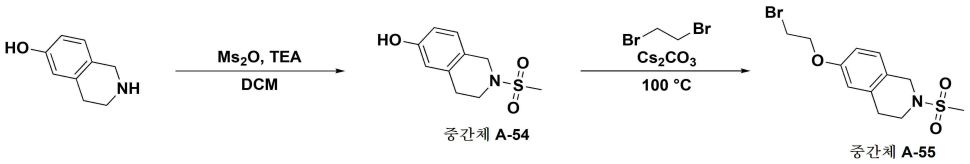
[3146] **단계 3: 5-(2-브로모에톡시)-2-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온**



[3147]

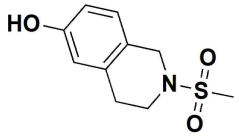
[3148] 1,2-다이브로모에테인(12.5 mL, 166 mmol) 중 5-하이드록시-2-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온(1.25 g, 7.66 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(4.99 g, 15.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 70-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온(**중간체 A-53**)을 수득하였다. MS = 270.0/272.0 $[M+H]^+$.

[3149] **중간체 A-54 및 A-55에 대한 일반 절차**



[3150]

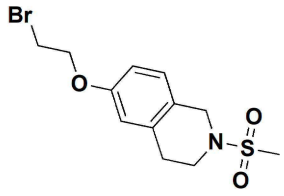
[3151] **단계 1: 2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-올**



[3152]

[3153] DCM(10 mL) 중 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-올(500 mg, 3.35 mmol), 메테인설폰산 무수물(1.17 g, 6.70 mmol) 및 TEA(0.933 mL, 6.70 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 3시간 동안 실온에서 N_2 분위기하에 교반한 후, 반응 혼합물을 H_2O(5 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-올(**중간체 A-54**)을 수득하였다. MS = 228.1 $[M+H]^+$.

[3154] **단계 2: 6-(2-브로모에톡시)-2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린**



[3155]

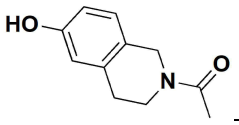
[3156] 1,2-다이브로모에테인(5 mL) 중 2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-올(100 mg, 0.440 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(430 mg, 1.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(**중간체 A-55**)을 수득하였다. MS = 334.1/336.1 $[M+H]^+$.

[3157] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 A-54**에 대해 기술한 단계 1과 유사한 절차를 사용하여 표 9에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

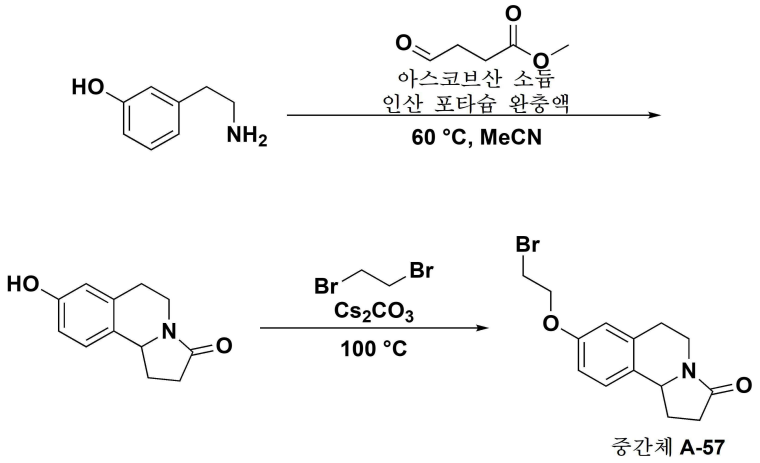
[3158] **중간체 A-56에 대한 일반 절차**

표 9

[3159]

중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-56		1-(6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-일)에탄-1-온	계산치 192.1 실측치 192.2

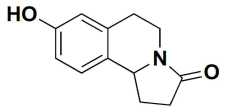
[3160] **중간체 A-57에 대한 일반 절차**



중간체 **A-57**

[3161]

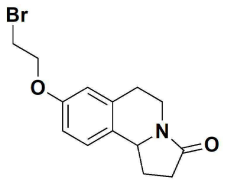
[3162] **단계 1: 8-하이드록시-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-3-온**



[3163]

[3164] 0.3 M의 수성 인산 포타슘 완충액(200 mL) 및 MeCN(200 mL)의 용액 중 3-(2-아미노에틸)페놀(1.00 g, 5.76 mmol, HCl 염), 메틸 4-옥소뷰타노에이트(1.00 g, 8.64 mmol) 및 아스코브산 소듐(1.14 g, 5.76 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 60 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 1.0 M의 수성 Na_2CO_3(2.0 mL, 2.0 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 추가로 4시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터에서 0-10% MeOH:EtOAc까지)로 정제하여 8-하이드록시-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-3-온을 수득하였다. MS = 204.1 $[M+H]^+$.

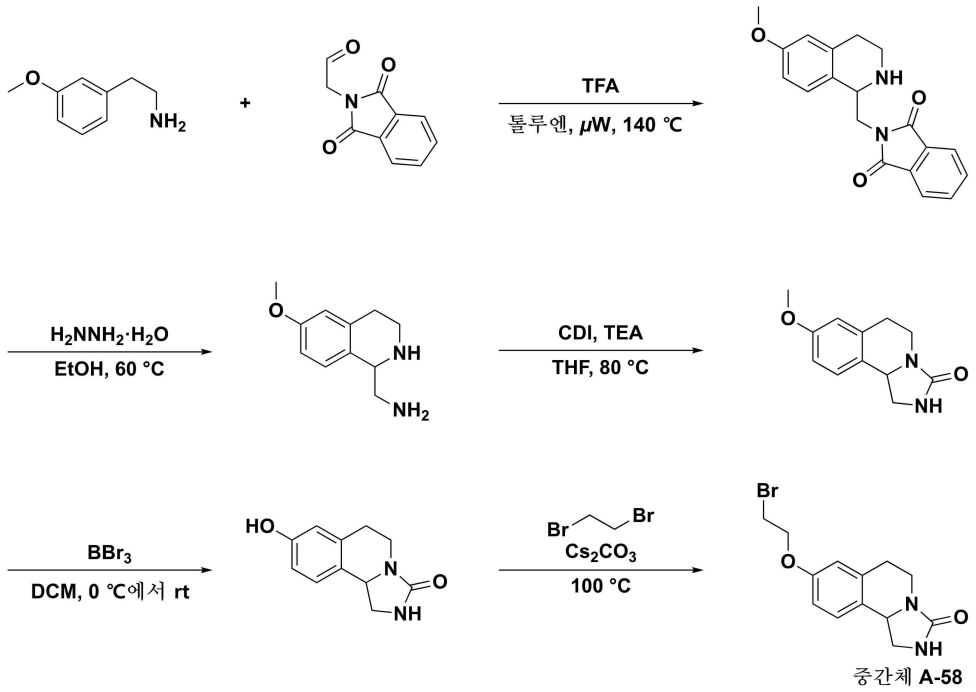
[3165] **단계 2: 8-(2-브로모에톡시)-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-3-온**



[3166]

[3167] 1,2-다이브로모에테인(5.00 mL, 66.3 mmol) 중 8-하이드록시-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-3-온(300 mg, 1.48 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(962 mg, 2.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 32시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(4 x 8 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 8 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 70-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 8-(2-브로모에톡시)-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-3-온(**중간체 A-57**)을 수득하였다. MS = 310.0/312.0 $[M+H]^+$.

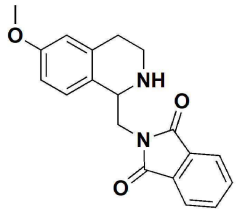
[3168] **중간체 A-58에 대한 일반 절차**



중간체 **A-58**

[3169]

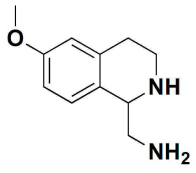
[3170] **단계 1: 2-[(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-1-일)메틸]-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1,3-다이온**



[3171]

[3172] 톨루엔(50 mL) 중 2-(3-메톡시페닐)에탄-1-아민(4.85 mL, 33.1 mmol), 2-(1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-2-일)아세트알데하이드(7.51 g, 39.7 mmol) 및 TFA(19.6 mL, 265 mmol)의 혼합물을 마이크로파를 통해 30분 동안 140 ℃에서 N_2 분위기하에 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(60 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-[(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-1-일)메틸]-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1,3-다이온을 수득하였다. MS = 323.2 $[M+H]^+$.

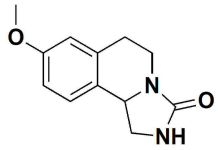
[3173] **단계 2: 1-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-1-일)메탄아민**



[3174]

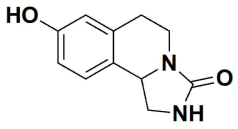
[3175] EtOH(50 mL) 중 2-[(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-1-일)메틸]-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1,3-다이온(5.00 g, 15.5 mmol), $H_2NNH_2 \cdot H_2O$(2.66 mL, 85% 순도, 46.53 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 5시간 동안 60 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였고 생성된 여과물을 진공 농축하여 1-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-1-일)메탄아민을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 193.2 $[M+H]^+$.

[3176] **단계 3: 8-메톡시-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-3-온**

[3177] 

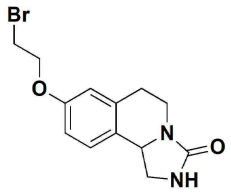
[3178] THF(20 mL) 중 1-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-1-일)메탄아민(1.00 g, 5.20 mmol)의 용액에 CDI(4.22 g, 26.0 mmol) 및 TEA(0.724 mL, 5.20 mmol)를 첨가하였다. 상술한 절차를 사용하여 총 다섯 개의 동일한 반응물을 준비하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 다섯 개의 반응 혼합물을 하나의 용액으로 합하고 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-60% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 8-메톡시-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-3-온을 수득하였다. MS = 219.2 $[M+H]^+$.

[3179] **단계 4: 8-하이드록시-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-3-온**

[3180] 

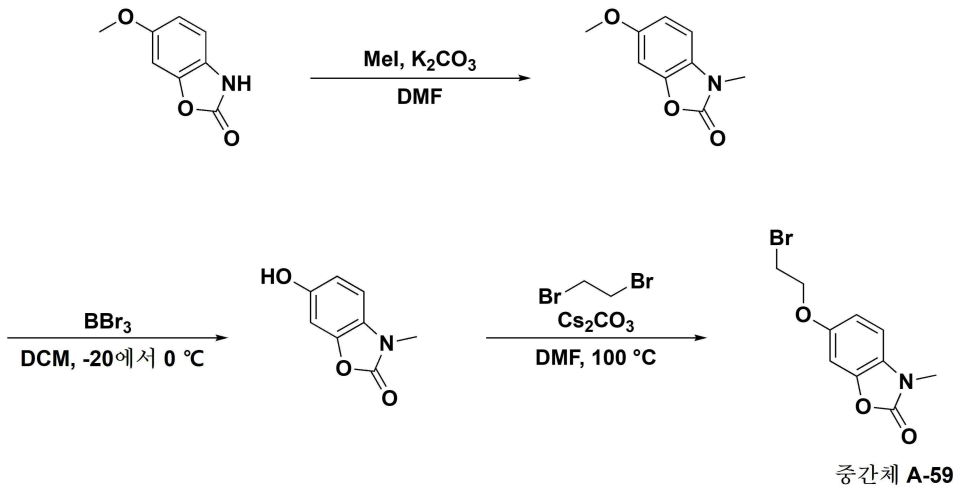
[3181] DCM(10 mL) 중 8-메톡시-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-3-온(1.00 g, 4.58 mmol)의 0 ℃ 용액에 BBr_3(0.883 mL, 9.16 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭한 후, 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 8-메톡시-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-3-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 205.1 $[M+H]^+$.

[3182] **단계 5: 8-(2-브로모에톡시)-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-3-온**

[3183] 

[3184] 1,2-다이브로모에테인(15 mL, 197 mmol) 중 8-메톡시-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-3-온(700 mg, 3.43 mmol) 및 Cs_2CO_3(3.19 g, 9.79 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 8-(2-브로모에톡시)-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-3-온(**중간체 A-58**)을 수득하였다. MS = 311.1/313.1 $[M+H]^+$.

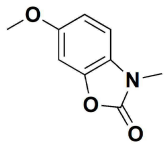
[3185] **중간체 A-59에 대한 일반 절차**



중간체 **A-59**

[3186]

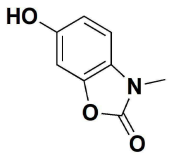
[3187] **단계 1: 6-메톡시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-2-온**



[3188]

[3189] DMF(18 mL) 중 6-메톡시-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-2-온(1.80 g, 10.9 mmol) 및 K_2CO_3(3.01 g, 21.8 mmol)의 용액에 MeI(1.36 mL, 21.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(15 mL)로 퀜칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-20% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-메톡시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-2-온을 수득하였다. MS = 180.0 $[M+H]^+$.

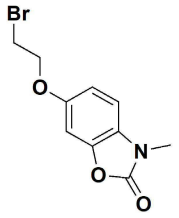
[3190] **단계 2: 6-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-2-온**



[3191]

[3192] DCM(3 mL) 중 6-메톡시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-2-온(1.50 g, 8.37 mmol)의 -20 ℃ 용액에 BBr_3(2.42 mL, 25.1 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0 ℃까지 가온하고 1시간 동안 교반한 후, H_2O(15 mL)에 부었다. 생성된 고체를 여과를 통해 단리하였다. 필터 케이크를 H_2O로 세척한 후, 진공 건조시켜 원하는 생성물의 제1 분획을 수득하였다. 여과물을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 MeCN(2 mL)으로 세척하고 여과를 통해 단리하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 6-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-2-온의 제2 분획을 수득하였고, 이를 제1 분획과 조합하여 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 166.3 $[M+H]^+$.

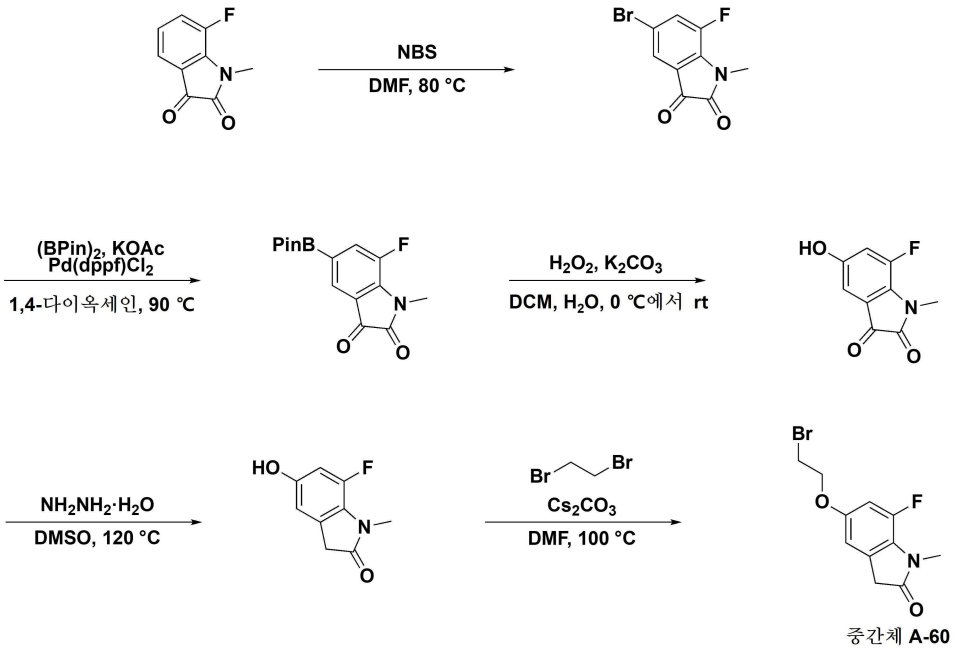
[3193] **단계 3: 6-(2-브로모에톡시)-3-메틸-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-2-온**



[3194]

[3195] DMF(2 mL) 중 1,2-다이브로모에테인(2.97 mL, 39.4 mmol), 6-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-2-온(1.30 g, 7.87 mmol) 및 Cs_2CO_3(3.85 g, 11.8 mmol)의 용액을 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(15 mL)로 퀜칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-3-메틸-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-2-온(**중간체 A-59**)을 수득하였다. MS = 271.9/273.8 $[M+H]^+$.

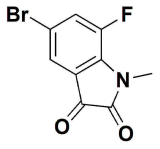
[3196] **중간체 A-60에 대한 일반 절차**



중간체 **A-60**

[3197]

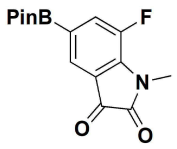
[3198] **단계 1: 5-브로모-7-플루오로-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온**



[3199]

[3200] DMF(45 mL) 중 7-플루오로-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온(4.00 g, 22.3 mmol) 및 NBS(5.17 g, 29.0 mmol)의 용액을 2시간 동안 80 ℃에서 N_2하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(100 mL)에 부었고, 고체를 용액 밖에서 잘게 부수었다. 고체를 여과를 통해 단리하고 진공 건조시켜 5-브로모-7-플루오로-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 258.0/260.0 $[M+H]^+$.

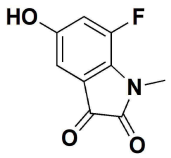
[3201] **단계 2: 7-플루오로-1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온**



[3202]

[3203] 1,4-다이옥세인(40 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온(3.98 g, 15.4 mmol) 및 비스(피나콜레이토)다이보론(5.88 g, 23.1 mmol)의 용액에 KOAc(3.03 g, 30.9 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(1.13 g, 1.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 7-플루오로-1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온을 수득하였다. MS = 306.1 $[M+H]^+$.

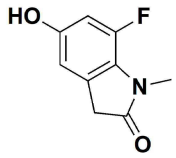
[3204] **단계 3: 7-플루오로-5-하이드록시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온**



[3205]

[3206] DCM(35 mL) 중 7-플루오로-1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온(2.80 g, 9.18 mmol)의 용액에 K_2CO_3(2.54 g, 18.4 mmol) 및 H_2O 중 H_2O_2(2.20 mL, 30 wt%, 22.94 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 Na_2SO_3(10 mL)으로 퀜칭하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-35% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 7-플루오로-5-하이드록시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온을 수득하였다. MS = 196.1 $[M+H]^+$.

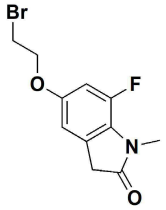
[3207] **단계 4: 7-플루오로-5-하이드록시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온**



[3208]

[3209] DMSO(2.5 mL) 중 7-플루오로-5-하이드록시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온(600 mg, 3.07 mmol)의 용액에 NH_2NH_2. H_2O(2.46 mL, 85% 순도, 43.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 120 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(8 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 7 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-29% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 7-플루오로-5-하이드록시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온을 수득하였다. MS = 180.1 $[M-H]^-$.

[3210] **단계 5: 5-(2-브로모에톡시)-7-플루오로-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온**

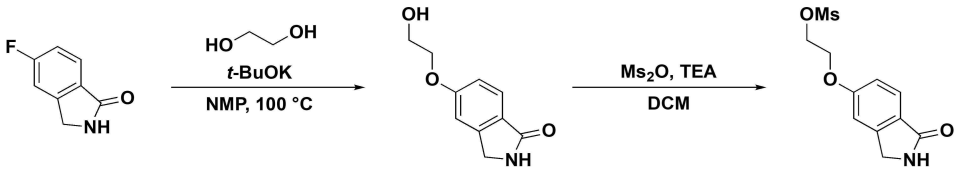


[3211]

[3212] 1,2-다이브로모에테인(6.00 mL, 79.5 mmol) 중 7-플루오로-5-하이드록시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-

2-온(250 mg, 1.38 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.12 g, 3.45 mmol)의 용액을 15시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(18 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 12 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-17% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-7-플루오로-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온(**중간체 A-60**)을 수득하였다. MS = 287.9/289.9 $[M+H]^+$.

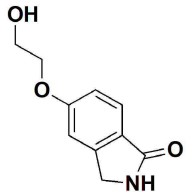
[3213] **중간체 A-61에 대한 일반 절차**



중간체 **A-61**

[3214]

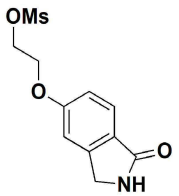
[3215] **단계 1: 5-(2-하이드록시에톡시)-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온**



[3216]

[3217] NMP(4 mL) 중 5-플루오로-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온(750 mg, 4.96 mmol) 및 에틸렌 글라이콜(4.00 mL, 71.53 mmol)의 혼합물에 *t*-BuOK(1.67 g, 14.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 NMP(2 mL)로 희석하였고, 고체를 여과하여 제거하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 1-30% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-(2-하이드록시에톡시)-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온을 수득하였다. MS = 194.2 $[M+H]^+$.

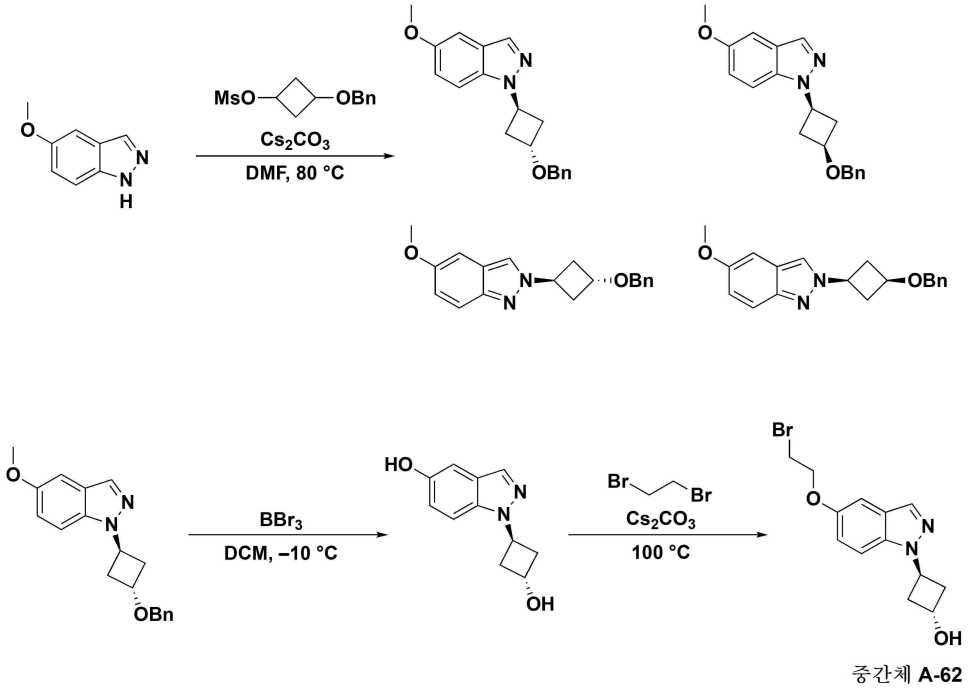
[3218] **단계 2: 2-[(1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸 메테인설포네이트**



[3219]

[3220] DCM(2 mL) 중 5-(2-하이드록시에톡시)-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-1-온(100 mg, 0.518 mmol) 및 TEA(0.144 mL, 1.04 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 메테인설폰산 무수물(451 mg, 2.59 mmol)을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-[(1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸 메테인설포네이트(**중간체 A-61**)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 272.1 $[M+H]^+$.

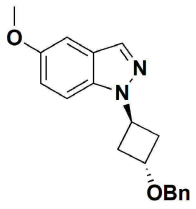
[3221] **중간체 A-62에 대한 일반 절차**



중간체 **A-62**

[3222]

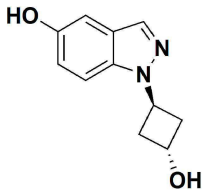
[3223] **단계 1: 5-메톡시-1-[트랜스-3-(벤질옥시)사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸**



[3224]

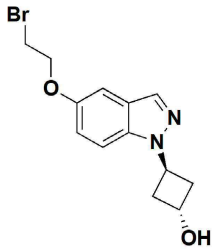
[3225] DMF(15 mL) 중 5-메톡시-1H-인다졸(665 mg, 4.49 mmol) 및 (3-벤질옥시사이클로뷰틸)메테인설포네이트(1.15 g, 4.49 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(2.92 g, 8.98 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(45 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하였다. 제1 용출 생성물, 원하는 5-메톡시-1-[트랜스-3-(벤질옥시)사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 6H), 7.08-7.04 (m, 2H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.93-2.83 (m, 4H). MS = 309.3 $[M+H]^+$. 제2 용출 생성물, 원하는 5-메톡시-1-[시스-3-(벤질옥시)사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 6H), 7.07-7.04 (m, 2H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H). 제3 용출 생성물, 원치 않는 5-메톡시-2-[(트랜스)-3-(벤질옥시)사이클로뷰틸]-2*H*-인다졸: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 5H), 7.00 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H). 제4 용출 생성물, 원치 않는 5-메톡시-2-[(시스)-3-(벤질옥시)사이클로뷰틸]-2*H*-인다졸: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 5H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H).

[3226] **단계 2: 1-[트랜스-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸-5-올**

[3227] 

[3228] DCM(2.5 mL) 중 5-메톡시-1-[트랜스-3-(벤질옥시)사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸(250 mg, 0.811 mmol)의 -10 ℃ 용액에 BBr_3(156 μL, 1.62 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 -10 ℃에서 교반한 후, MeOH(10 mL)로 퀜칭하였다. 용액을 0 ℃ 얼음조에 넣고 포화 수성 $NaHCO_3$을 적가하여 pH = 7 내지 8까지 조정하였다. 이상 혼합물을 진공 농축하였고 나머지 수성층을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-[트랜스-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸-5-올을 수득하였다. MS = 205.2 $[M+H]^+$.

[3229] **단계 3: 트랜스-3-[5-(2-브로모에톡시)-1*H*-인다졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올**

[3230] 

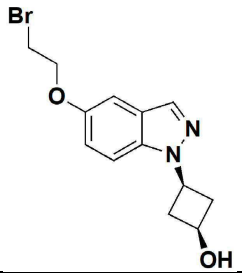
[3231] 1,2-다이브로모에테인(10 mL, 133 mmol) 중 1-[트랜스-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸-5-올(100 mg, 0.490 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(479 mg, 1.47 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 트랜스-3-[5-(2-브로모에톡시)-1*H*-인다졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올 **(중간체 A-62)**을 수득하였다. MS = 311.2/313.2 $[M+H]^+$.

[3232] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 A-62**에 대해 기술한 것과 유사한 절차를 사용하여 표 10에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

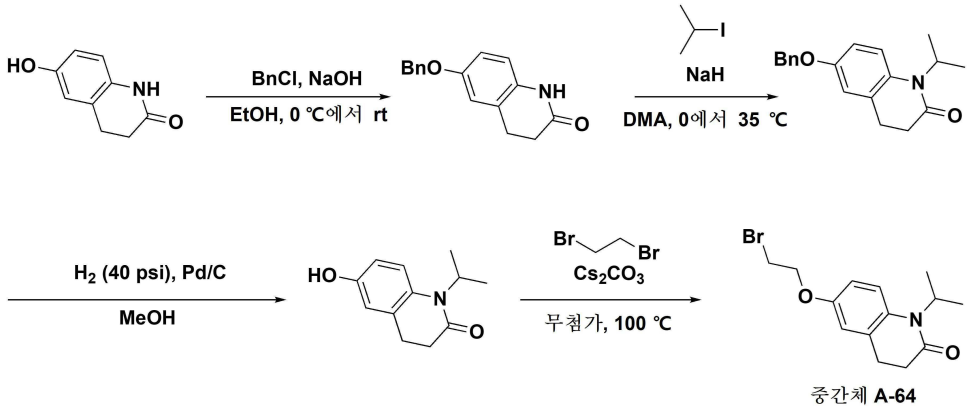
[3233] **중간체 A-63에 대한 일반 절차**

표 10

[3234]

중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-63		시스-3-[5-(2-브로모에톡시)-1*H*-인다졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올	계산치 311.0/313.0 실측치 311.2/313.2

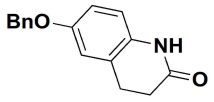
[3235] **중간체 A-64에 대한 일반 절차**



중간체 **A-64**

[3236]

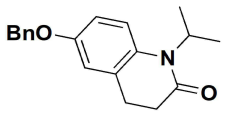
[3237] **단계 1: 6-(벤질옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**



[3238]

[3239] EtOH(10 mL) 중 6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(1.00 g, 6.13 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaOH(490 mg, 12.3 mmol) 및 염화 벤질(2.12 mL, 18.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(20 mL)에 붓고 여과하여 필터 케이크를 수득하였다. 필터 케이크를 EtOH로 세척하고 MTBE로 연화한 후, 진공 건조시켜 6-(벤질옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 254.2 $[M+H]^+$.

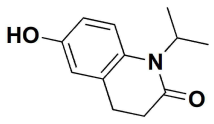
[3240] **단계 2: 6-(벤질옥시)-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**



[3241]

[3242] N_2 분위기하에 DMA(20 mL) 중 6-(벤질옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(1.50 g, 5.92 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(616 mg, 광물유 중 60 wt%, 15.4 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 2-아이오도프로페인(2.37 mL, 23.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온한 후, 35 ℃까지 가열하고 15.5시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-27% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(벤질옥시)-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온을 수득하였다. MS = 296.1 $[M+H]^+$.

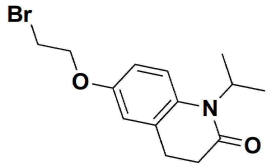
[3243] **단계 3: 6-하이드록시-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**



[3244]

[3245] MeOH(25 mL) 중 6-(벤질옥시)-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(1.30 g, 4.40 mmol)의 용액에 Pd/C(0.30 g, 10 wt%, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 40 ℃에서 H_2 분위기(40 psi)하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 6-하이드록시-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 206.0 $[M+H]^+$.

[3246] **단계 4: 6-(2-브로모에톡시)-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**

[3247] 

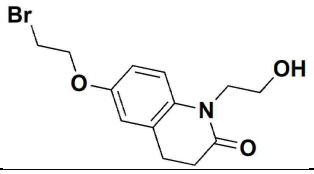
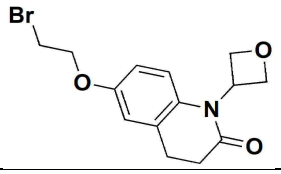
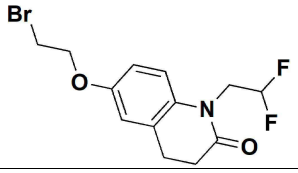
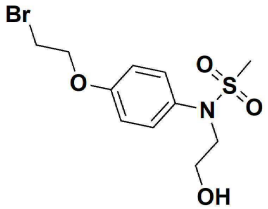
[3248] 1,2-다이브로모에테인(12 mL, 159 mmol) 중 6-하이드록시-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(810 mg, 3.95 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(2.57 g, 7.89 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 25 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-20% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**(중간체 A-64)**을 수득하였다. MS = 312.0/314.0 $[M+H]^+$.

[3249] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 A-64**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 11에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

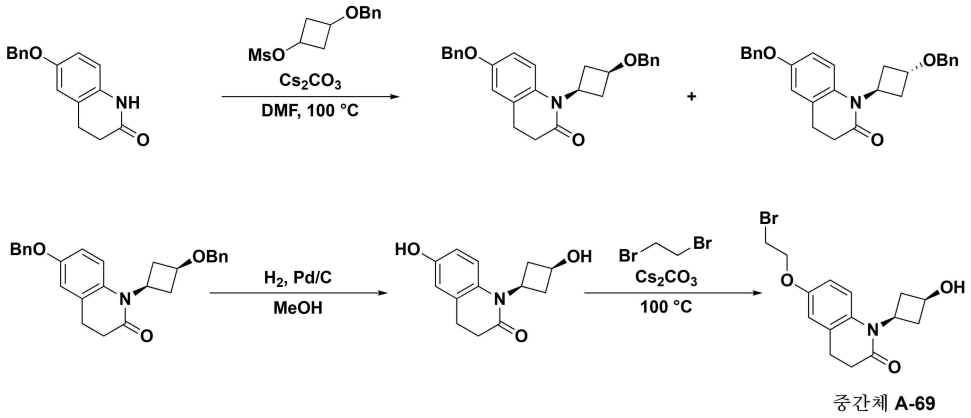
[3250] **중간체 A-65 내지 A-68에 대한 일반 절차**

표 11

[3251]

중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-65		6-(2-브로모에톡시)-1-(2-하이드록시에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온	계산치 314.0/316.0 실측치 313.9/315.9
A-66		6-(2-브로모에톡시)-1-(옥세탄-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온	계산치 326.0/328.0 실측치 326.1/328.1
A-67		6-(2-브로모에톡시)-1-(2,2-다이플루오로에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온	계산치 334.0/336.0 실측치 334.1/336.1
A-68		*N*-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-*N*-(2-하이드록시에틸)메테인설폰아마이드	계산치 338.0/340.0 실측치 338.1/340.1

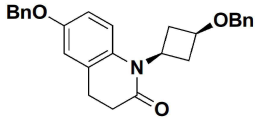
[3252] **중간체 A-69에 대한 일반 절차**



중간체 **A-69**

[3253]

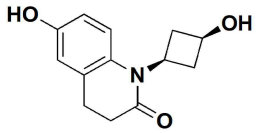
[3254] **단계 1: 6-(벤질옥시)-1-[(시스)-3-(벤질옥시)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**



[3255]

[3256] DMF(4 mL) 중 6-(벤질옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(300 mg, 1.18 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.54 g, 4.74 mmol) 및 3-(벤질옥시)사이클로뷰틸 메테인설포네이트(910 mg, 3.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 여과하고 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하였다. 제1 용출 이성질체, 부생성물 6-(벤질옥시)-1-[(트랜스)-3-(벤질옥시)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.44-7.33 (m, 10H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.14-4.11 (m, 1H), 2.76-3.73 (m, 2H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 4H). 제2 용출 이성질체, 원하는 주생성물 6-(벤질옥시)-1-[(시스)-3-(벤질옥시)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.45-7.39 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 6H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93-6.77 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H).

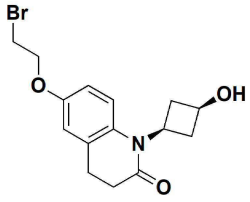
[3257] **단계 2: 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**



[3258]

[3259] N_2 분위기하에 MeOH(20 mL) 중 6-(벤질옥시)-1-[(시스)-3-(벤질옥시)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(400 mg, 0.967 mmol)의 용액에 Pd/C(50 mg, 10 wt%, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 H_2로 (3회) 퍼징한 후, 12시간 동안 실온에서 H_2 분위기(50 Psi)하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 진공 농축하여 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 234.3 $[M+H]^+$.

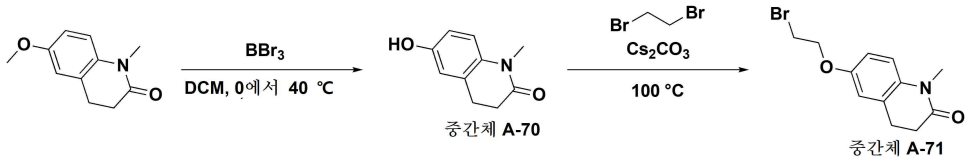
[3260] **단계 3: 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**



[3261]

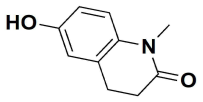
[3262] 1,2-다이브로모에테인(5 mL, 133 mmol) 중 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(200 mg, 0.857 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(558 mg, 1.71 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 4 g 카트리지, 0-47% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(**중간체 A-69**)을 수득하였다. MS = 340.1/342.1 $[M+H]^+$.

[3263] **중간체 A-70 및 A-71에 대한 일반 절차**



[3264]

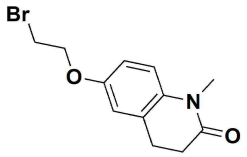
[3265] **단계 1: 6-하이드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**



[3266]

[3267] DCM(5 mL) 중 6-메톡시-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(150 mg, 0.784 mmol)의 0 ℃ 용액에 BBr_3(378 µL, 3.92 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 4시간 동안 40 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭하고 포화 수성 Na_2CO_3을 이용하여 pH = 8까지 조정하였다. 이상 혼합물을 EtOAc(5 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 80-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-하이드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(**중간체 A-70**)을 수득하였다. MS = 178.1 $[M+H]^+$.

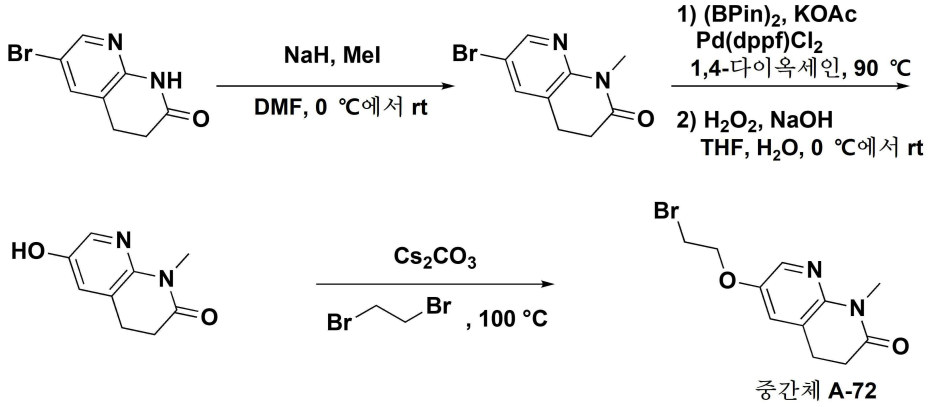
[3268] **단계 2: 6-(2-브로모에톡시)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**



[3269]

[3270] 1,2-다이브로모에테인(5.11 mL, 67.7 mmol) 중 6-하이드록시-1-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온(0.300 g, 1.69 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.10 g, 3.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-25% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(**중간체 A-71**)을 수득하였다. MS = 284.0/286.1 $[M+H]^+$.

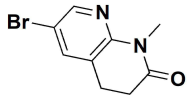
[3271] **중간체 A-72에 대한 일반 절차**



중간체 **A-72**

[3272]

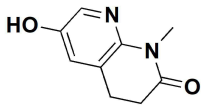
[3273] **단계 1: 6-브로모-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[3274]

[3275] DMF(11 mL) 중 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(739 mg, 3.26 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(156 mg, 60 wt%, 3.91 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, MeI(693 mg, 4.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-100% EtOAc:헥세인)로 정제하여 6-브로모-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

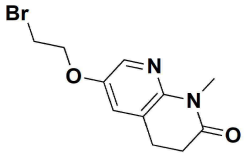
[3276] **단계 2: 6-하이드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[3277]

[3278] 1,4-다이옥세인(9.3 mL) 중 6-브로모-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(450 mg, 1.87 mmol), 아세트산 포타슘(366 mg, 3.73 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(569 mg 2.24 mmol)의 용액에 질소를 10분 동안 살포하였다. 그 후, Pd(dppf)Cl_2(68 mg, 0.093 mmol)를 첨가하였고 반응물을 2시간 동안 90 ℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트에서 여과하고 EtOAc(30 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 10% EtOAc:헥세인)로 정제하였다. 생성된 잔류물을 THF(25 mL) 및 H_2O(10 mL)에 용해하였고 1 M의 수성 NaOH(5 mL)를 첨가하였다. 용액을 0 ℃까지 냉각하였고 H_2O 중 H_2O_2(423 mg, 30 wt%, 3.7 mmol)를 3분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1.0 M의 수성 HCl을 이용하여 pH = 5까지 조정하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 10% MeOH:DCM)로 정제하여 6-하이드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.57 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62-2.36 (m, 2H). MS = 179.1 $[M+H]^+$.

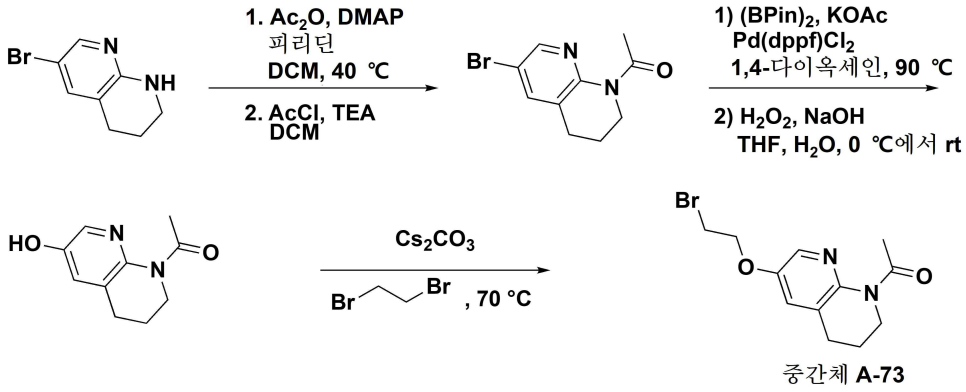
[3279] **단계 3: 6-(2-브로모에톡시)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[3280]

[3281] 1,2-다이브로모에테인(4.1 mL, 53 mmol) 중 6-하이드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(221 mg, 1.24 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.2 g, 3.7 mmol)을 첨가하였고 반응물을 6시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 EtOAc(10 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에서 여과하고 EtOAc(30 mL)로 세척하였다. 그 후, 반응 혼합물을 진공 농축하여 6-(2-브로모에톡시)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**중간체 A-72**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

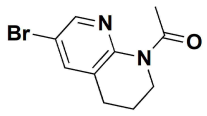
[3282] **중간체 A-73에 대한 일반 절차**



중간체 **A-73**

[3283]

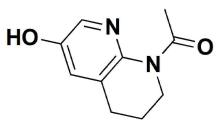
[3284] **단계 1: 1-(6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일)에탄-1-온**



[3285]

[3286] DCM(12 mL) 중 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘(500 mg, 2.35 mmol)의 용액에 피리딘(757 μL, 9.39 mmol), 아세트산 무수물(660 μL, 7.05 mmol) 및 DMAP(5.0 mg, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40 ℃까지 가열하고 16시간 동안 교반한 후, 실온까지 냉각하였다. 그 후, 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-100% EtOAc:헥세인)로 정제하여 1-(6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일)에탄-1-온 및 미반응 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 DCM(11.7 mL)에 재용해하였고 TEA(326 μL, 2.35 mmol)를 첨가한 후, 염화 아세틸(167 μL, 2.35 mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-100% EtOAc:헥세인)로 정제하여 1-(6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일)에탄-1-온을 수득하였다.

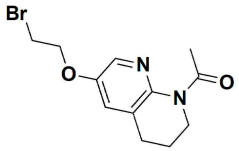
[3287] **단계 2: 1-(6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일)에탄-1-온**



[3288]

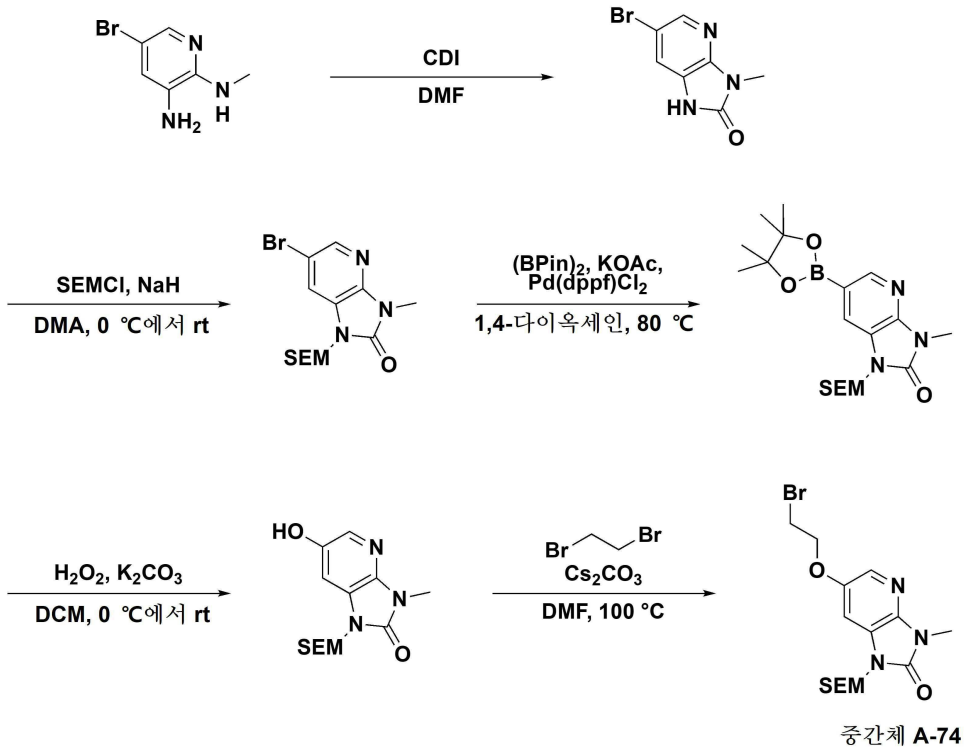
[3289] 1,4-다이옥세인(8.5 mL) 중 1-(6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일)에탄-1-온(435 mg, 1.71 mmol), 아세트산 포타슘(335 mg, 3.41 mmol) 및 비스(피나콜레이토)다이보론(520 mg, 2.05 mmol)의 용액에 N_2를 10분 동안 살포하였다. Pd(dppf)Cl_2(62 mg, 0.085 mmol)를 첨가하였고 반응물을 2시간 동안 90 ℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트에서 여과하고 EtOAc(30 mL)로 세척한 후, 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 10% EtOAc:헥세인)로 정제하였다. 생성된 잔류물을 THF(25 mL) 및 H_2O(10 mL)에 용해하였고 1.0 M의 수성 NaOH(5 mL)를 첨가하였다. 용액을 0 ℃까지 냉각하였고 H_2O 중 H_2O_2(387 mg, 30 wt%, 3.4 mmol)를 3분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1.0 M의 수성 HCl을 이용하여 pH = 5까지 조정하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 10% MeOH:DCM)로 정제하여 1-(6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일)에탄-1-온을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 11/12 H): δ 7.92 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.00-1.85 (m, 2H). MS = 193.1 $[M+H]^+$.

[3290] **단계 3: 1-[6-(2-브로모에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일]에탄-1-온**

[3291] 

[3292] 1,2-다이브로모에테인(2.1 mL, 27.8 mmol) 중 1-(6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일)에탄-1-온(124 mg, 0.645 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(631 mg, 1.94 mmol)을 첨가하였고 반응물을 6시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 EtOAc(10 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에서 여과하고 EtOAc(30 mL)로 세척하였다. 그 후, 반응 혼합물을 진공 농축하여 1-[6-(2-브로모에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일]에탄-1-온(**중간체 A-73**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H).

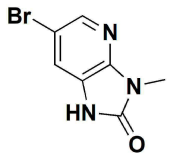
[3293] **중간체 A-74에 대한 일반 절차**



중간체 **A-74**

[3294]

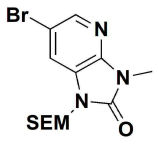
[3295] **단계 1: 6-브로모-3-메틸-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온**



[3296]

[3297] DMF(15 mL) 중 5-브로모-*N*2-메틸피리딘-2,3-다이아민(1.00 g, 4.95 mmol)의 용액에 CDI(3.21 g, 19.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc:헥세인)로 정제하여 6-브로모-3-메틸-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온을 수득하였다. MS = 228.1/230.1 $[M+H]^+$.

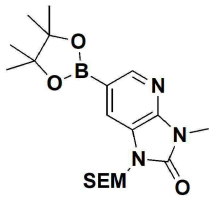
[3298] **단계 2: 6-브로모-3-메틸-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온**



[3299]

[3300] DMA(8 mL) 중 6-브로모-3-메틸-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온(500 mg, 2.19 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(263 mg, 광물유 중 60 wt%, 6.58 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 0 ℃에서 교반한 후, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(0.582 mL, 3.29 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 추가로 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각한 후, 포화 수성 NH_4Cl(5 mL)로 퀜칭하고 H_2O(5 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-100% EtOAc:헥세인)로 정제하여 6-브로모-3-메틸-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온을 수득하였다. MS = 358.1/360.1 $[M+H]^+$.

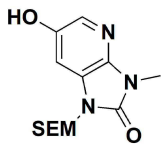
[3301] **단계 3: 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온**



[3302]

[3303] 1,4-다이옥세인(25 mL) 중 6-브로모-3-메틸-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온(1.80 g, 5.02 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(1.53 g, 6.03 mmol), Pd(dppf)Cl_2(368 mg, 0.502 mmol) 및 KOAc(986 mg, 10.1 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온을 수득하였다. MS = 406.3 $[M+H]^+$.

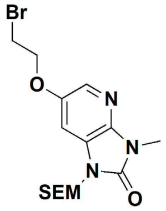
[3304] **단계 4: 6-하이드록시-3-메틸-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온**



[3305]

[3306] DCM(30 mL) 중 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온(2.00 g, 4.93 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 H_2O 중 H_2O_2(1.19 mL, 30 wt%, 12.3 mmol) 및 K_2CO_3(1.36 g, 9.87 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 수성 Na_2SO_3(40 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 Na_2SO_3(40 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-하이드록시-3-메틸-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온을 수득하였다. MS = 296.2 $[M+H]^+$.

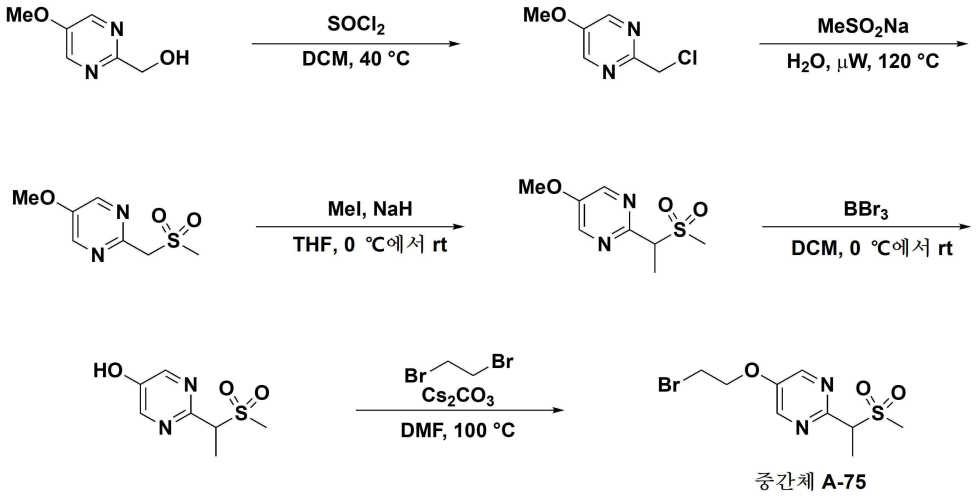
[3307] **단계 5: 6-(2-브로모에톡시)-3-메틸-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온**



[3308]

[3309] DMF(5 mL) 중 6-하이드록시-3-메틸-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온(600 mg, 2.03 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(1.53 mL, 20.3 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(1.32 g, 4.06 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(10 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-3-메틸-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온(**중간체 A-74**)을 수득하였다. MS = 402.2/404.1 $[M+H]^+$.

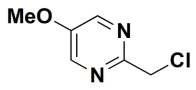
[3310] **중간체 A-75에 대한 일반 절차**



중간체 **A-75**

[3311]

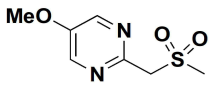
[3312] **단계 1: 2-(클로로메틸)-5-메톡시피리미딘**



[3313]

[3314] N_2 분위기하에 DCM(143 mL) 중 (5-메톡시피리미딘-2-일)메탄올(4.00 g, 28.5 mmol)의 용액에 염화 싸이오닐(6.21 mL, 64.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 40 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 H_2O(100 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-(클로로메틸)-5-메톡시피리미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

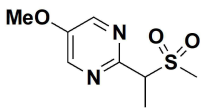
[3315] **단계 2: -(메테인설폰일메틸)-5-메톡시피리미딘**



[3316]

[3317] 교반 막대를 구비한 마이크로웨이브용 바이알에 2-(클로로메틸)-5-메톡시피리미딘(1.00 g, 6.31 mmol) 및 소듐 메테인설피네이트(0.837 g, 8.20 mmol)를 첨가한 후, H_2O(12.6 mL)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 마이크로웨이브 장비에 넣고 120 ℃에서 30분 동안 40 psi에서 가열하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 생성된 고체를 여과를 통해 단리하고 진공 건조시켜 2-(메테인설폰일메틸)-5-메톡시피리미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 203.0 $[M+H]^+$.

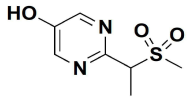
[3318] **단계 3: 2-(1-메테인설폰일에틸)-5-메톡시피리미딘**



[3319]

[3320] DMF(29.4 mL) 중 2-(메테인설폰일메틸)-5-메톡시피리미딘(1.25 g, 6.18 mmol)의 용액에 NaH(0.494 g, 광물유 중 60 wt%, 12.4 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 10분 동안 교반하였다. MeI(0.366 mL, 5.87 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 합하고 5% LiCl 수용액(100 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축하였다. 순상 실리카 겔 크로마토그래피(헥세인 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 2-(1-메테인설폰일에틸)-5-메톡시피리미딘을 수득하였다. MS = 217.12 $[M+H]^+$.

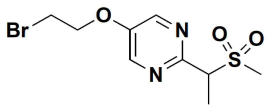
[3321] **단계 4: 2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-올**



[3322]

[3323] 0 ℃에서 DCM(11.6 mL) 중 2-(1-메테인설폰일에틸)-5-메톡시피리미딘(500 mg, 2.31 mmol)의 용액에 DCM 중 1.0 M의 BBr_3(11.6 mL, 11.6 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축한 후, DCM에 재용해하고 진공 농축하였다(2회). 잔류물을 MeOH(30 mL)로 퀜칭한 후, 진공 농축하여 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 202.95 $[M+H]^+$.

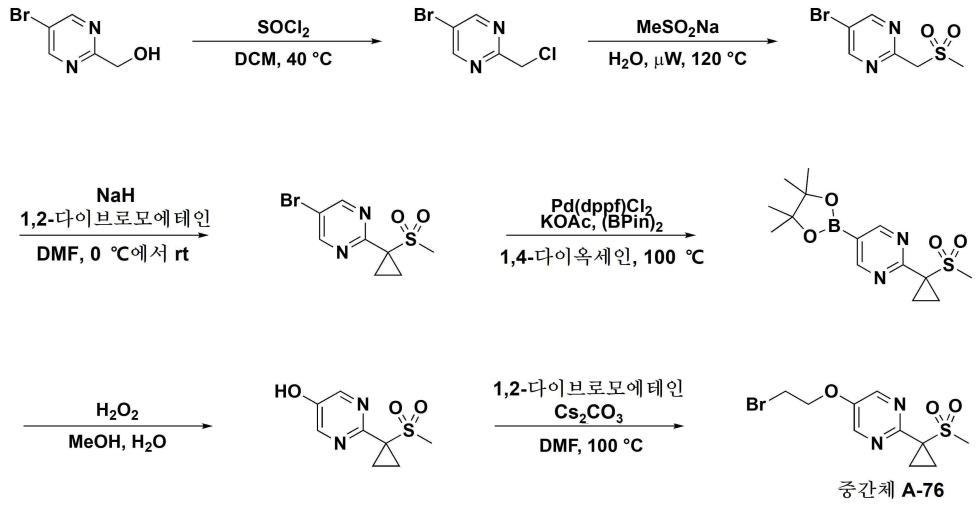
[3324] **단계 5: 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘**



[3325]

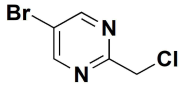
[3326] 1,2-다이브로모에테인(8.24 mL, 93.9 mmol) 및 DMF(0.5 mL) 중 2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-올(500 mg, 2.47 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(2.42 g, 7.42 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 100 ℃에서 가열한 후, 실온까지 방랭하였다. 그 후, 반응 혼합물을 20 mL의 EtOAc로 희석하고 셀라이트에서 여과하고 진공 농축하여 미정제 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘(**중간체 A-75**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 309.0/311.0 $[M+H]^+$.

[3327] **중간체 A-76에 대한 일반 절차**



[3328]

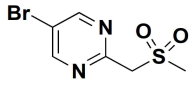
[3329] **단계 1: 5-브로모-2-(클로로메틸)피리미딘**



[3330]

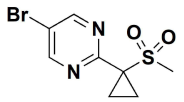
[3331] N_2 분위기하에 DCM(132 mL) 중 (5-브로모피리미딘-2-일)메탄올(5.00 g, 26.5 mmol)의 용액에 염화 싸이오닐(5.76 mL, 79.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 40 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(100 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과한 후, 진공 농축하여 5-브로모-2-(클로로메틸)피리미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 207.0/209.0 $[M+H]^+$.

[3332] **단계 2: 5-브로모-2-(메테인설폰일메틸)피리미딘**

[3333] 

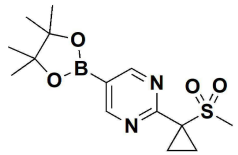
[3334] 교반 막대를 구비한 마이크로웨이브용 바이알에 5-브로모-2-(클로로메틸)피리미딘(2.00 g, 9.64 mmol), 소듐 메테인설피네이트(1.28 g, 12.5 mmol)를 첨가한 후, H_2O(19 mL)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 마이크로웨이브 장비에 넣고 120 ℃에서 30분 동안 40 psi에서 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 생성된 고체를 여과를 통해 단리하고 진공 건조시켜 2-(메테인설폰일메틸)-5-메톡시피리미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 251.0/253.0 $[M+H]^+$.

[3335] **단계 3: 5-브로모-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘**

[3336] 

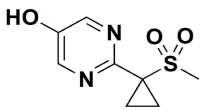
[3337] 0 ℃에서 DMF(5.0 mL) 중 5-브로모-2-(메테인설폰일메틸)피리미딘(250 mg, 1.00 mmol)의 용액에 NaH(0.119 g, 광물유 중 60 wt%, 2.99 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 실온까지 가온되게 둔 후, 1,2-다이브로모에테인(0.561 g, 2.99 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반되게 한 후, H_2O(20 mL)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 5% LiCl 수용액(50 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축하였다. 순상 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc:헥세인)로 정제하여 5-브로모-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.74 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H). MS = 277.0/279.0 $[M+H]^+$.

[3338] **단계 4: 2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘**

[3339] 

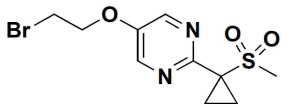
[3340] 교반 막대를 구비한 바이알에 5-브로모-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘(500 mg, 1.80 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(687 mg, 2.71 mmol), 아세트산 포타슘(619 mg, 6.31 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 팔라듐 다이클로라이드(66 mg, 0.09 mmol) 및 건조 1,4-다이옥세인(9.0 mL)을 첨가하였다. 용액에서 가스 발생이 관찰될 때까지 바이알을 밀봉하고 탈기하였다. 그 후, 바이알을 N_2로 채우고 탈기하였다. 이 공정을 세 번 반복한 후, 밀봉된 바이알을 16시간 동안 100 ℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, EtOAc(20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3341] **단계 5: 2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-올**

[3342] 

[3343] MeOH(3.1 mL) 중 2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘(300 mg, 0.93 mmol)의 용액이 담겨있는 바이알에 H_2O 중 30% 과산화 수소(0.284 mL, 2.78 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반되게 두었다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 MeOH로 희석하고 진공 농축하였다. 생성된 혼합물을 MeOH로 희석하고 농축하여 2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 215.04 $[M+H]^+$.

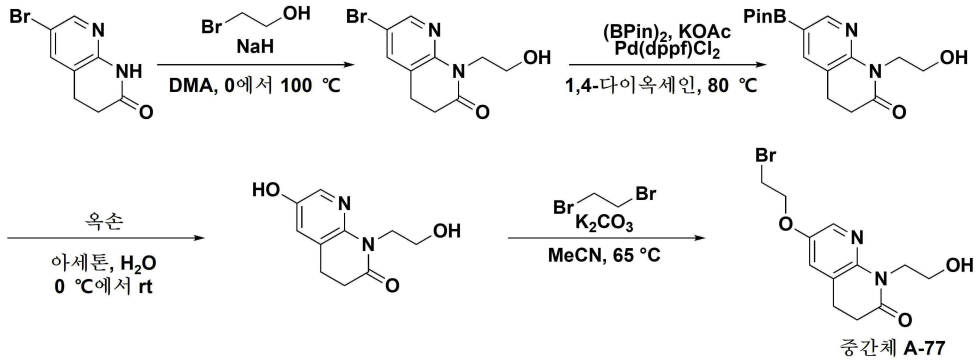
[3344] **단계 6: 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘**



[3345]

[3346] 바이알에 2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-올(200 mg, 0.934 mmol)을 채우고 1,2-다이브로모에테인(3.1 mL, 41 mmol) 및 DMF(0.5 mL)에 용해하였다 Cs_2CO_3(0.912 g, 2.801 mmol)을 첨가하였고 반응 혼합물을 6시간 동안 100 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트에서 여과하고 진공 농축하여 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘(**중간체 A-76**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 321.1/323.1 $[M+H]^+$.

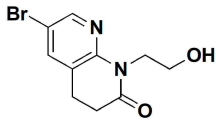
[3347] **중간체 A-77에 대한 일반 절차**



중간체 **A-77**

[3348]

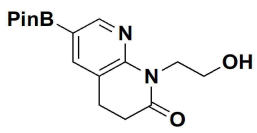
[3349] **단계 1: 6-브로모-1-(2-하이드록시에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[3350]

[3351] N_2 분위기하에 DMA(80 mL) 중 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(4.00 g, 17.6 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(3.52 g, 광물유 중 60 wt%, 88.1 mmol)를 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 2-브로모에탄올(22.0 g, 176 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃까지 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(40 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-45% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-브로모-1-(2-하이드록시에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 271.0/273.0 $[M+H]^+$.

[3352] **단계 2: 1-(2-하이드록시에틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

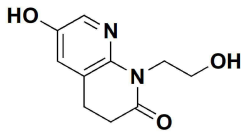


[3353]

[3354] 1,4-다이옥세인(30 mL) 중 6-브로모-1-(2-하이드록시에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(2.00 g, 7.38 mmol) 및 비스(피나콜레이토)다이보론(2.25 g, 8.85 mmol)의 혼합물에 KOAc(1.45 g, 14.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). $Pd(dppf)Cl_2$(540 mg, 0.738 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 16시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-(2-하이드록시에틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하

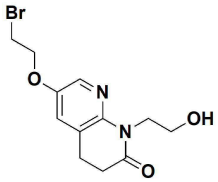
이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 319.2.0 $[M+H]^+$.

[3355] **단계 3: 6-하이드록시-1-(2-하이드록시에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[3356] 

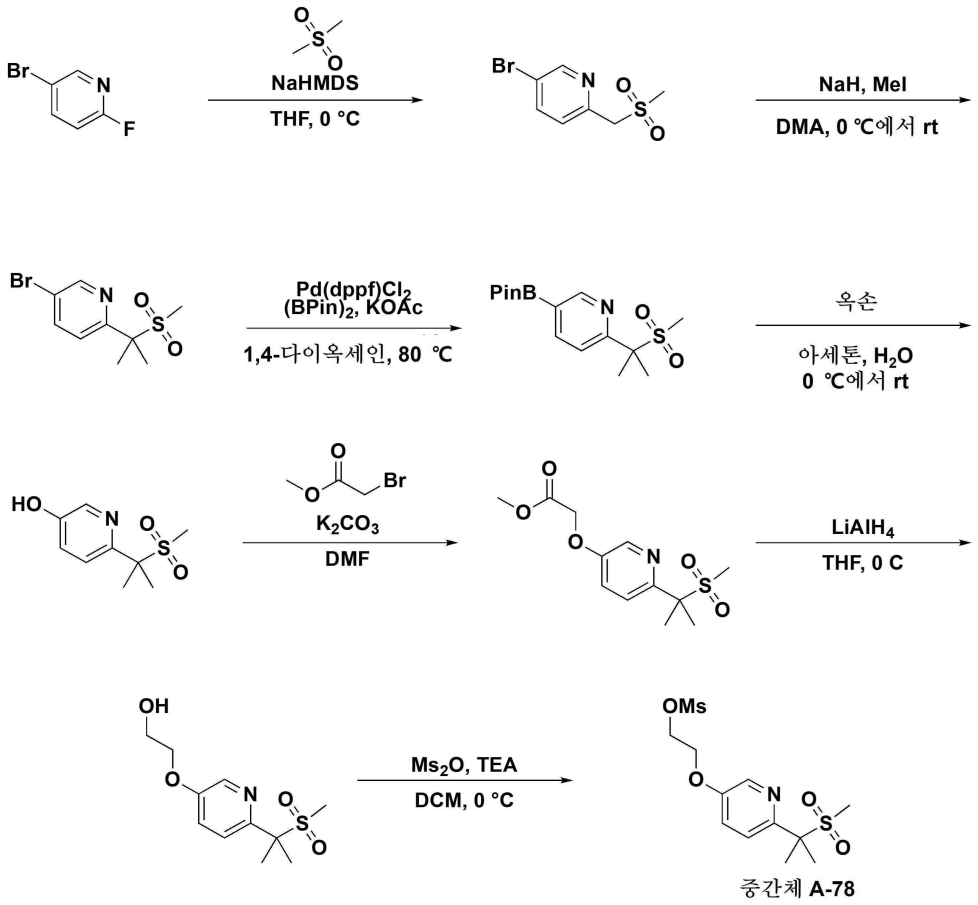
[3357] 아세톤(10 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 1-(2-하이드록시에틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.60 g, 5.03 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(3.71 g, 6.03 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 수성 Na_2SO_3(40 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 Na_2SO_3(50 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 6-하이드록시-1-(2-하이드록시에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 209.1 $[M+H]^+$.

[3358] **단계 4: 6-(2-브로모에톡시)-1-(2-하이드록시에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[3359] 

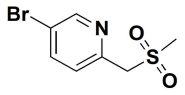
[3360] MeCN(3 mL) 중 6-하이드록시-1-(2-하이드록시에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(200 mg, 0.961 mmol), 1,2-다이브로모에테인(1.45 mL, 19.2 mmol) 및 K_2CO_3(664 mg, 4.80 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-(2-하이드록시에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**중간체 A-77**)을 수득하였다. MS = 315.1/317.1 $[M+H]^+$.

[3361] **중간체 A-78에 대한 일반 절차**



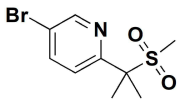
[3362]

[3363] **단계 1: 5-브로모-2-(메테인설폰일메틸)피리딘**

[3364] 

[3365] N_2 분위기하에 THF(100 mL) 중 DMSO(11.5 mL, 142 mmol)의 0 ℃ 용액에 THF 중 1.0 M의 NaHMDS(142 mL, 142 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, THF(50 mL) 중 5-브로모-2-플루오로피리딘(2.92 mL, 28.4 mmol)의 용액을 적가하였고 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(40 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 역상 분취용 HPLC(Agela C_{18} 컬럼, 0.1% NH_4OH 개질제를 포함한 물 중 20-50% MeCN)로 정제하여 5-브로모-2-(메테인설폰일메틸)피리딘을 수득하였다. MS = 250.0/252.0 $[M+H]^+$.

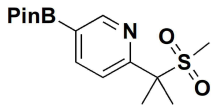
[3366] **단계 2: 5-브로모-2-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘**

[3367] 

[3368] N_2 분위기하에 DMA(30 mL) 중 5-브로모-2-(메테인설폰일메틸)피리딘(3.00 g, 12.0 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(1.06 g, 광물유 중 60 wt%, 26.4 mmol)를 나누어 첨가하였다. 1시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, DMA(30 mL) 중 MeI(2.24 mL, 36.0 mmol, 2.24 mL)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 추가로 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(40 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-(2-메테인설폰일프

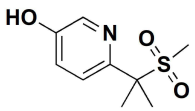
로판-2-일)피리딘을 수득하였다. MS = 278.1/280.1 $[M+H]^+$.

[3369] **단계 3: 2-(2-메테인설폰일프로판-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘**

[3370] 

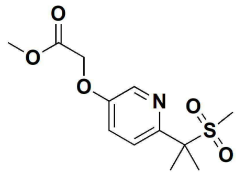
[3371] 1,4-다이옥세인(10 mL) 중 5-브로모-2-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘(2.40 g, 8.63 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(3.29 g, 12.9 mmol)의 혼합물에 KOAc(1.69 g, 17.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, Pd(dppf)Cl_2(316 mg, 0.431 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 12시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 H_2O(40 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-(2-메테인설폰일프로판-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘을 수득하였다. MS = 326.2 $[M+H]^+$.

[3372] **단계 4: 6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-올**

[3373] 

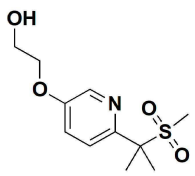
[3374] 아세톤(10 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 2-(2-메테인설폰일프로판-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(900 mg, 2.77 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(3.40 g, 5.53 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 수성 Na_2SO_3(50 mL)으로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-올을 수득하였다. MS = 216.1 $[M+H]^+$.

[3375] **단계 5: 메틸 2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}아세테이트**

[3376] 

[3377] DMF(6 mL) 중 6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-올(300 mg, 1.39 mmol)의 용액에 K_2CO_3(385 mg, 2.79 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트(255 mg, 1.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}아세테이트를 수득하였다. MS = 288.1 $[M+H]^+$.

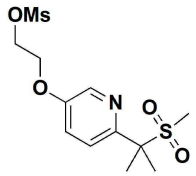
[3378] **단계 6: 2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}에탄-1-올**

[3379] 

[3380] N_2 분위기하에 THF(8 mL) 중 메틸 2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}아세테이트(400 mg,

1.39 mmol)의 0 ℃ 용액에 $LiAlH_4$(79.3 mg, 2.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 메틸 2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}아세테이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 260.1 $[M+H]^+$.

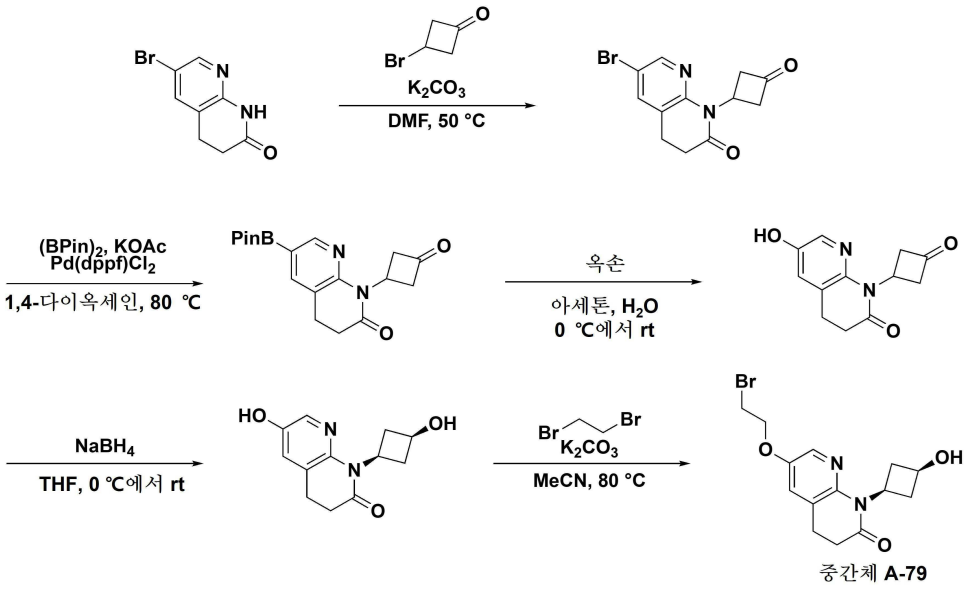
[3381] **단계 7: 2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}에틸 메테인설포네이트**



[3382]

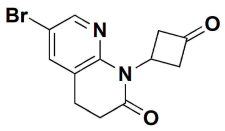
[3383] DCM(5 mL) 중 메틸 2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}아세테이트(361 mg, 1.39 mmol)의 0 ℃ 용액에 메테인설폰산 무수물(364 mg, 2.09 mmol) 및 TEA(388 μL, 2.78 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}에틸 메테인설포네이트(**중간체 A-78**)를 수득하였다. MS = 338.1 $[M+H]^+$

[3384] **중간체 A-79에 대한 일반 절차**



[3385]

[3386] **단계 1: 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

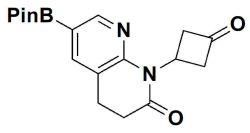


[3387]

[3388] N_2 분위기하에 DMF(5 mL) 중 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(250 mg, 1.10 mmol)의 용액에 K_2CO_3(380 mg, 2.75 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 50 ℃에서 교반한 후, DMF(5 mL) 중 3-브로모사이클로뷰탄온(197 mg, 1.32 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 추가로 1시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 295.1/297.1 $[M+H]^+$.

[3389] **단계 2: 1-(3-옥소사이클로뷰틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-**

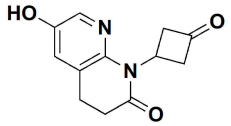
1,8-나프티리딘-2-온



[3390]

[3391] 1,4-다이옥세인(60 mL) 중 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.20 g, 4.07 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(1.24 g, 4.88 mmol), KOAc(798 mg, 8.13 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(149 mg, 0.203 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 1-(3-옥소사이클로뷰틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 343.2 $[M+H]^+$.

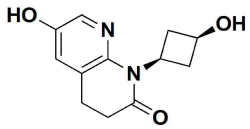
[3392] **단계 3: 6-하이드록시-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[3393]

[3394] 아세톤(30 mL) 및 H_2O(30 mL) 중 1-(3-옥소사이클로뷰틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.00 g, 2.92 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(3.59 g, 5.84 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-하이드록시-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 233.2 $[M+H]^+$.

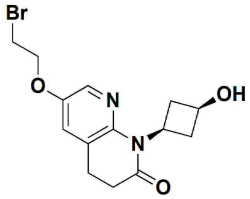
[3395] **단계 4: 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[3396]

[3397] N_2 분위기하에 THF(15 mL) 중 6-하이드록시-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(500 mg, 2.15 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaBH4(163 mg, 4.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, $NaHCO_3$ 포화 수용액(10 mL)으로 퀜칭하였다. 수성상을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 235.2 $[M+H]^+$.

[3398] **단계 5: 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

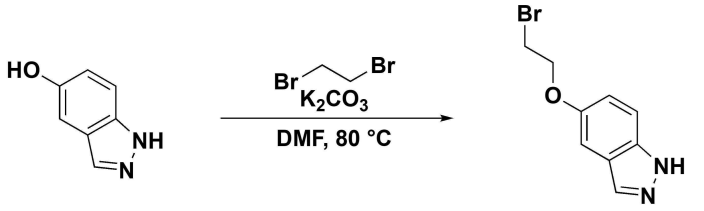


[3399]

[3400] MeCN(4 mL) 중 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(300 mg, 1.28 mmol)의 용액에 K_2CO_3(531 mg, 3.84 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(3.86 mL, 51.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하

였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**중간체 A-79**)을 수득하였다. MS = 341.1/343.1 $[M+H]^+$.

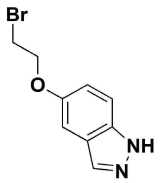
[3401] **중간체 A-80에 대한 일반 절차**



중간체 **A-80**

[3402]

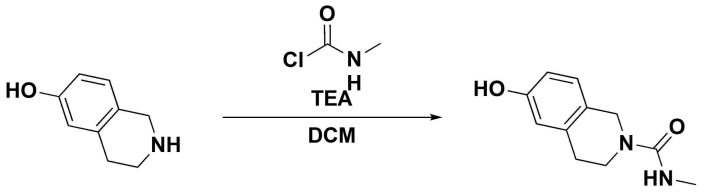
[3403] **단계 1: 5-(2-브로모에톡시)-1*H*-인다졸**



[3404]

[3405] DMF(10 mL) 중 1*H*-인다졸-5-올(1.00 g, 7.46 mmo), 1,2-다이브로모에테인(11.3 mL, 149 mmol) 및 K_2CO_3(1.24 g, 8.95 mmol)의 용액을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석한 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-1*H*-인다졸(**중간체 A-80**)을 수득하였다. MS = 241.1/243.1 $[M+H]^+$.

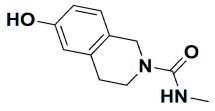
[3406] **중간체 A-81에 대한 일반 절차**



중간체 **A-81**

[3407]

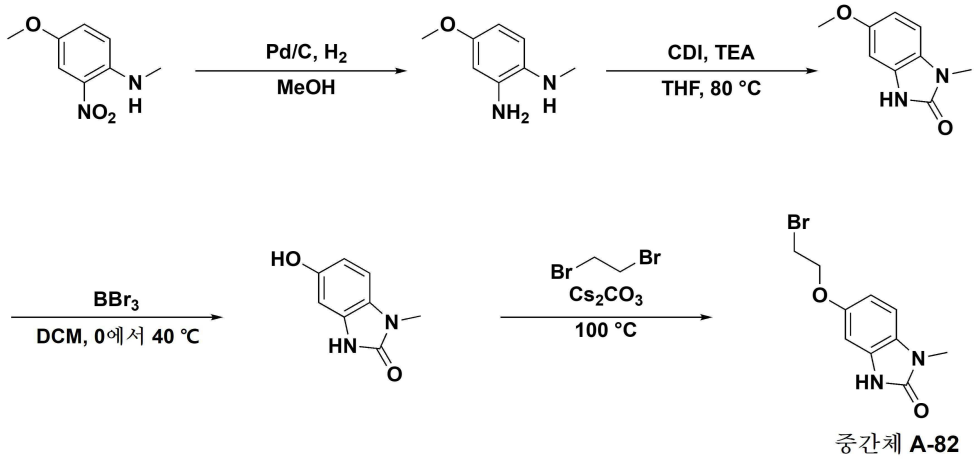
[3408] **단계 1: 6-하이드록시-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드**



[3409]

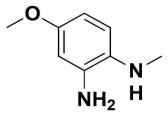
[3410] DCM(7 mL) 중 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-올(500 mg, 3.35 mmol)의 용액에 TEA(847 mg, 8.38 mmol)를 첨가한 후, *N*-메틸카밤오일 클로라이드(783 mg, 8.38 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-하이드록시-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드(**중간체 A-81**)를 수득하였다. MS = 207.2 $[M+H]^+$.

[3411] **중간체 A-82에 대한 일반 절차**



[3412]

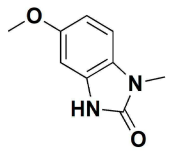
[3413] **단계 1: 4-메톡시-*N*1-메틸벤젠-1,2-다이아민**



[3414]

[3415] N_2 분위기하에 MeOH(10 mL) 중 4-메톡시-*N*-메틸-2-나이트로아닐린(500 mg, 2.74 mmol)의 용액에 Pd/C(150 mg, 10 wt%, 0.141 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H_2로 퍼징하였다(3회). 12시간 동안 실온에서 H_2 분위기(15 psi)하에 교반한 후, 고체를 셀라이트를 통해 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-메톡시-*N*1-메틸벤젠-1,2-다이아민을 수득하였다. MS = 153.2 $[M+H]^+$.

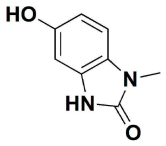
[3416] **단계 2: 5-메톡시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온**



[3417]

[3418] THF(20 mL) 중 4-메톡시-*N*1-메틸벤젠-1,2-다이아민(150 mg, 0.986 mmol)의 용액에 TEA(99.0 mg, 0.986 mmol) 및 CDI(799 mg, 4.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-메톡시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.72 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61-6.56 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.23 (s, 3H).

[3419] **단계 3: 5-하이드록시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온**

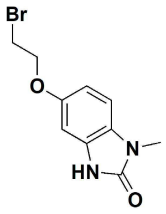


[3420]

[3421] DCM(5 mL) 중 5-메톡시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온(216 mg, 1.21 mmol)의 0 ℃ 용액에 BBr_3(1.52 g, 6.06 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 4시간 동안 40 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-메톡시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온을

수득하였다.

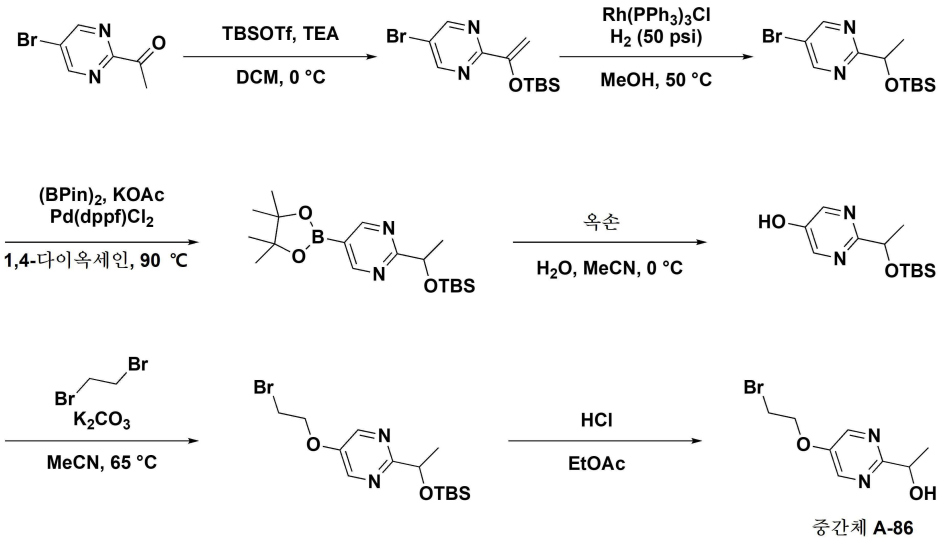
[3422] **단계 4: 5-(2-브로모에톡시)-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온**



[3423]

[3424] N_2 분위기하에 1,2-다이브로모에테인(5 mL, 66 mmol) 중 5-메톡시-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온(100 mg, 0.609 mmol) 및 Cs_2CO_3(595 mg, 1.83 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온(**중간체 A-82**)을 수득하였다. MS = 271.0/273.0 $[M+H]^+$.

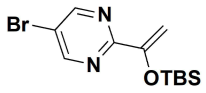
[3425] **중간체 A-86에 대한 일반 절차**



중간체 A-86

[3426]

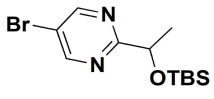
[3427] **단계 1: 5-브로모-2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에텐일}피리미딘**



[3428]

[3429] DCM(10 mL) 중 1-(5-브로모피리미딘-2-일)에탄-1-온(500 mg, 2.49 mmol)의 용액에 TEA(378 mg, 3.73 mmol) 및 TBSOTf(988 mg, 3.73 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭한 후, DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-20% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에텐일}피리미딘을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

[3430] **단계 2: 5-브로모-2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피리미딘**

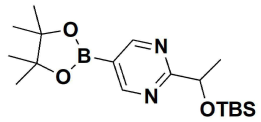


[3431]

[3432] N_2 분위기하에 MeOH(30 mL) 중 5-브로모-2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에텐일}피리미딘(300 mg, 0.952

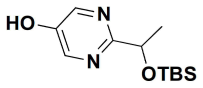
mmol)의 용액에 $Rh(PPh_3)_3Cl$(178 mg, 0.190 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H_2로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 4시간 동안 50 ℃에서 H_2(50 psi)하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-10% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피리미딘을 수득하였다. MS = 317.1/319.1 $[M+H]^+$.

[3433] **단계 3: 2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘**

[3434] 

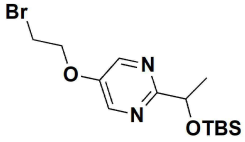
[3435] 1,4-다이옥세인(15 mL) 중 5-브로모-2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피리미딘(0.25 g, 0.788 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(240 mg, 0.945 mmol), KOAc(232 mg, 2.36 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(58 mg, 78.8 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 5시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3436] **단계 4: 2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피리미딘-5-올**

[3437] 

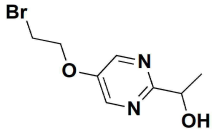
[3438] MeCN(10 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘(300 mg, 0.823 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(607 mg, 0.988 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, 포화 수성 Na_2SO_3(5 mL)으로 퀜칭하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL) 및 포화 수성 Na_2SO_3(15 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피리미딘-5-올을 수득하였다. MS = 255.2 $[M+H]^+$.

[3439] **단계 5: 5-(2-브로모에톡시)-2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피리미딘**

[3440] 

[3441] MeCN(3 mL) 중 2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피리미딘-5-올(80.0 mg, 0.314 mmol)의 용액에 K_2CO_3(218 mg, 1.57 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(2.36 g, 12.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-{1-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피리미딘을 수득하였다. 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)피리미딘. MS = 361.1/363.1 $[M+H]^+$

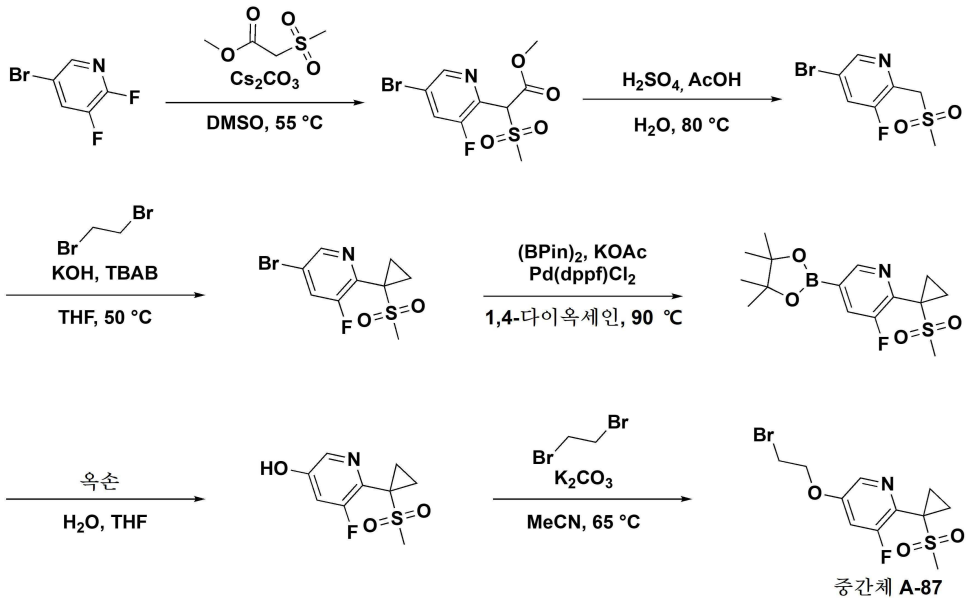
[3442] **단계 6: 1-[5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-일]에탄-1-올**

[3443] 

[3444] EtOAc(3 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-((삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시)에틸)피리미딘(130 mg, 0.360 mmol)의

용액에 EtOAc 중 4.0 M의 HCl(10 mL, 40.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 1-[5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-일]에탄-1-올(**중간체 A-86**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 247.0/249.0 $[M+H]^+$.

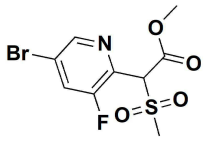
[3445] **중간체 A-87에 대한 일반 절차**



중간체 **A-87**

[3446]

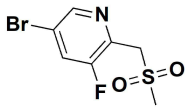
[3447] **단계 1: 메틸 2-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-2-메테인설폰일아세테이트**



[3448]

[3449] DMSO(55 mL) 중 5-브로모-2,3-다이플루오로피리딘(5.00 g, 25.8 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(16.8 g, 51.6 mmol) 및 메틸 2-메틸설폰일아세테이트(4.71 g, 30.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30시간 동안 55 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-25% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 2-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-2-메테인설폰일아세테이트를 수득하였다. MS = 325.8/327.8 $[M+H]^+$.

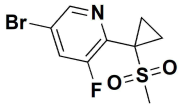
[3450] **단계 2: 5-브로모-3-플루오로-2-(메테인설폰일메틸)피리딘**



[3451]

[3452] H_2O(26 mL) 및 AcOH(26 mL) 중 메틸 2-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-2-메테인설폰일아세테이트(5.30 g, 16.3 mmol)의 용액에 H_2SO_4(5.10 mL, 95.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2CO_3을 이용하여 pH = 4.0까지 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였고 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 미정제 5-브로모-3-플루오로-2-(메테인설폰일메틸)피리딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 267.8/269.8 $[M+H]^+$.

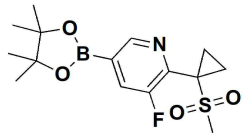
[3453] **단계 3: 5-브로모-3-플루오로-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘**



[3454]

[3455] THF(35 mL) 중 5-브로모-3-플루오로-2-(메테인설폰일메틸)피리딘(3.30 g, 12.3 mmol)의 용액에 KOH(3.45 g, 61.5 mmol), 1,2-다이브로모에테인(13.9 g, 73.9 mmol) 및 TBAB(793 mg, 2.46 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-브로모-3-플루오로-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘을 수득하였다. MS = 293.9/295.9 $[M+H]^+$.

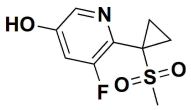
[3456] **단계 4: 3-플루오로-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘**



[3457]

[3458] N_2 분위기하에 1,4-다이옥세인(6 mL) 중 5-브로모-3-플루오로-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘(500 mg, 1.70 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이토)다이보론(648 mg, 2.55 mmol), KOAc(334 mg, 3.40 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(125 mg, 0.170 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-55% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-플루오로-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘을 수득하였다.

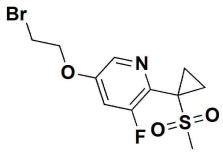
[3459] **단계 5: 5-플루오로-6-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘-3-올**



[3460]

[3461] H_2O(3 mL) 및 THF(3 mL) 중 3-플루오로-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(400 mg, 1.17 mmol)의 용액에 옥손(721 mg, 1.17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(15 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-70% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-플루오로-6-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘-3-올을 수득하였다. MS = 232.0 $[M+H]^+$.

[3462] **단계 6: 5-(2-브로모에톡시)-3-플루오로-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘**

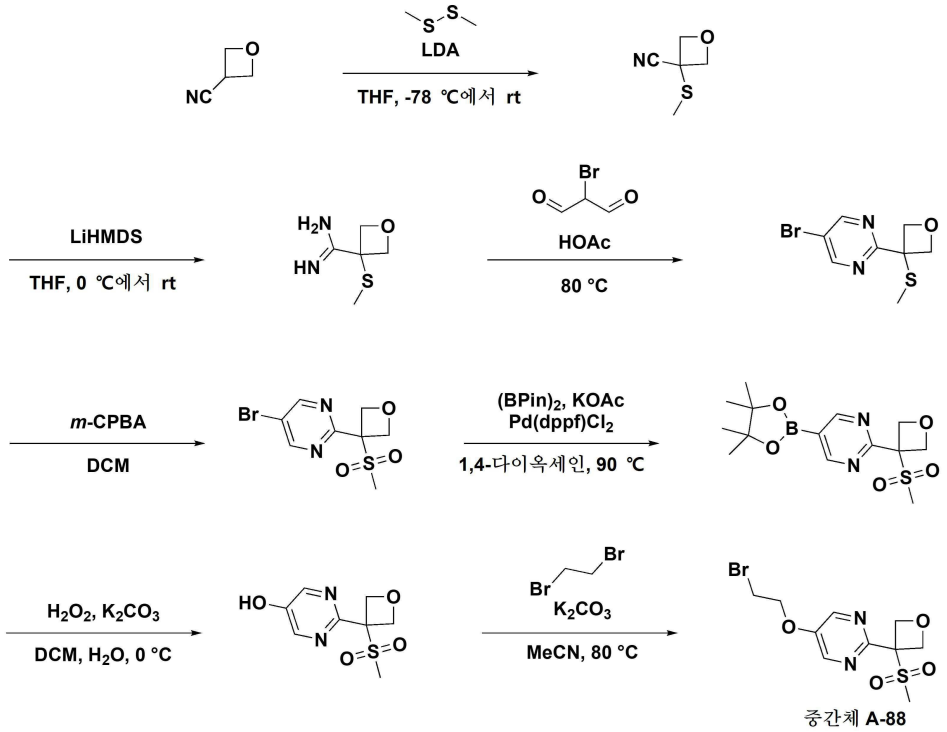


[3463]

[3464] MeCN(2 mL) 중 5-플루오로-6-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘-3-올(140 mg, 0.605 mmol)의 용액에 1,2-다이브로모에테인(4.55 g, 24.2 mmol) 및 K_2CO_3(419 mg, 3.03 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-3-플루

오로-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘(**중간체 A-87**)을 수득하였다. MS = 337.9/339.9 $[M+H]^+$.

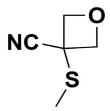
[3465] **중간체 A-88에 대한 일반 절차**



중간체 A-88

[3466]

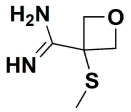
[3467] **단계 1: 3-(메틸설판일)옥세테인-3-카보나이트릴**



[3468]

[3469] N_2 분위기하에 THF(100 mL) 중 옥세테인-3-카보나이트릴(10.0 g, 12.4 mmol) 및 (메틸다이설판일)메테인(21.6 mL, 241 mmol)의 -78 ℃ 용액에 THF 중 2.0 M의 LDA(151 mL, 302 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각한 후, H_2O(200 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-25% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-(메틸설판일)옥세테인-3-카보나이트릴을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

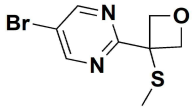
[3470] **단계 2: 3-(메틸설판일)옥세테인-3-카복스이미드아마이드**



[3471]

[3472] N_2 분위기하에 THF(30 mL) 중 3-(메틸설판일)옥세테인-3-카보나이트릴(2.50 g, 19.4 mmol)의 0 ℃ 용액에 THF 중 1.0 M의 LiHMDS(96.8 mL, 96.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 15시간 동안 교반한 후, AcOH(40 mL)로 퀜칭하였다. 생성된 고체를 여과를 통해 단리하고 진공 건조시켜 3-(메틸설판일)옥세테인-3-카복스이미드아마이드를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 147.2 $[M+H]^+$.

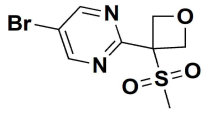
[3473] **단계 3: 5-브로모-2-[3-(메틸설판일)옥세탄-3-일]피리미딘**



[3474]

[3475] AcOH(50 mL) 중 3-(메틸설판일)옥세테인-3-카복스이미드아마이드(2.50 g, 17.1 mmol) 및 2-브로모프로페인다이알(5.16 g, 34.2 mmol)의 혼합물을 8시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 Na_2CO_3(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-20% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-[3-(메틸설판일)옥세탄-3-일]피리미딘을 수득하였다. MS = 261.1/263.1 $[M+H]^+$

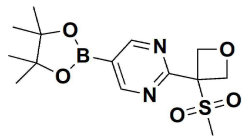
[3476] **단계 4: 5-브로모-2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘**



[3477]

[3478] DCM(15 mL) 중 5-브로모-2-[3-(메틸설판일)옥세탄-3-일]피리미딘(150 mg, 0.573 mmol)의 용액에 *m*-CPBA(350 mg, 1.72 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3(20 mL)으로 퀜칭하고 H_2O(10 mL)로 희석하고 DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$(2 x 20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘을 수득하였다. MS = 293.0/295.0 $[M+H]^+$.

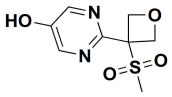
[3479] **단계 5: 2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘**



[3480]

[3481] 1,4-다이옥세인(15 mL) 중 5-브로모-2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘(140 mg, 0.476 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(182 mg, 0.718 mmol), KOAc(141 mg, 1.43 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(35 mg, 47.8 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 15시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 341.2 $[M+H]^+$

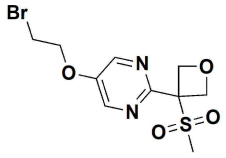
[3482] **단계 6: 2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘-5-올**



[3483]

[3484] DCM(20 mL) 중 2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘(220 mg, 0.646 mmol)의 0 ℃ 용액에 K_2CO_3(179 mg, 0.118 mmol) 및 H_2O 중 30% H_2O_2(0.25 mL, 2.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(5 mL)으로 퀜칭하였다. 혼합물을 DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였고 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘-5-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 229.0 $[M-H]^+$.

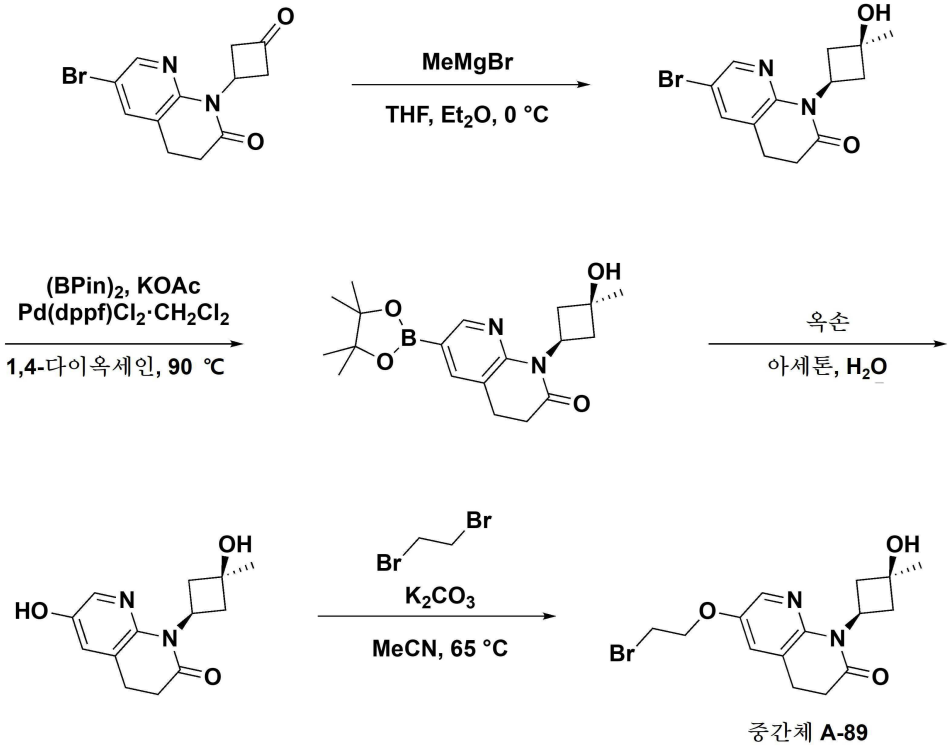
[3485] **단계 7: 5-(2-브로모에톡시)-2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘**



[3486]

[3487] MeCN(10 mL) 중 2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘-5-올(220 mg, 0.957 mmol)의 용액에 K_2CO_3(660 mg, 4.78 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(7.18 g, 37.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 감압 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-60% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘(**중간체 A-88**)을 수득하였다. MS = 336.9/338.9 $[M+H]^+$

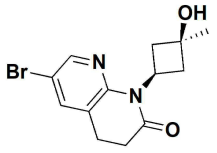
[3488] **중간체 A-89에 대한 일반 절차**



중간체 **A-89**

[3489]

[3490] **단계 1: 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

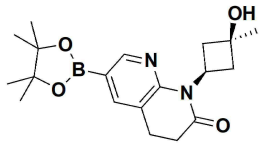


[3491]

[3492] THF(20 mL) 중 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(중간체 A-79에 대한 절차, 단계 1, 1.00 g, 3.39 mmol)의 0 ℃ 용액에 Et_2O 중 3.0 M의 MeMgBr(1.24 mL, 3.72 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, NH_4Cl 포화 수용액(100 mL)으로 퀜칭하였다. 이상 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였고 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-48% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.33 -

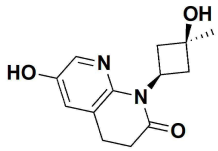
2.25 (m, 2H), 1.25 (s, 3H). MS = 311.0/313.0 $[M+H]^+$.

[3493] **단계 2: 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[3494] 

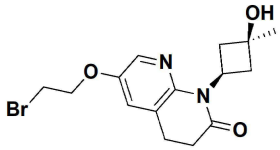
[3495] 1,4-다이옥세인(20 mL) 중 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.00 g, 3.21 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이토)다이보론(1.06 g, 4.18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(210 mg, 257 μmol) 및 KOAc(788 mg, 8.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반한 후, 실온까지 냉각하였다. 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-58% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 359.1 $[M+H]^+$.

[3496] **단계 3: 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[3497] 

[3498] 아세톤(10 mL) 및 H_2O(5 mL) 중 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(610 mg, 1.70 mmol)의 용액에 옥손(1.57 g, 2.55 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-85% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 249.0 $[M+H]^+$.

[3499] **단계 4: 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[3500] 

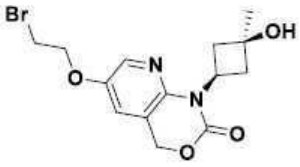
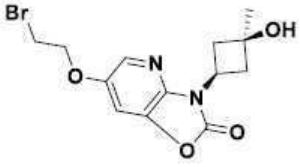
[3501] MeCN(10 mL) 중 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(400 mg, 1.61 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(1.82 mL, 24.2 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.11 g, 8.06 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-70% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**중간체 A-89**)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.36 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 3.80 (t, J =

5.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.51 - 2.49 (m, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.34 - 2.33 (m, 2H), 1.25 (s, 3H). MS = 355.0/357.0 $[M+H]^+$.

[3502] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 A-89**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 11.1에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

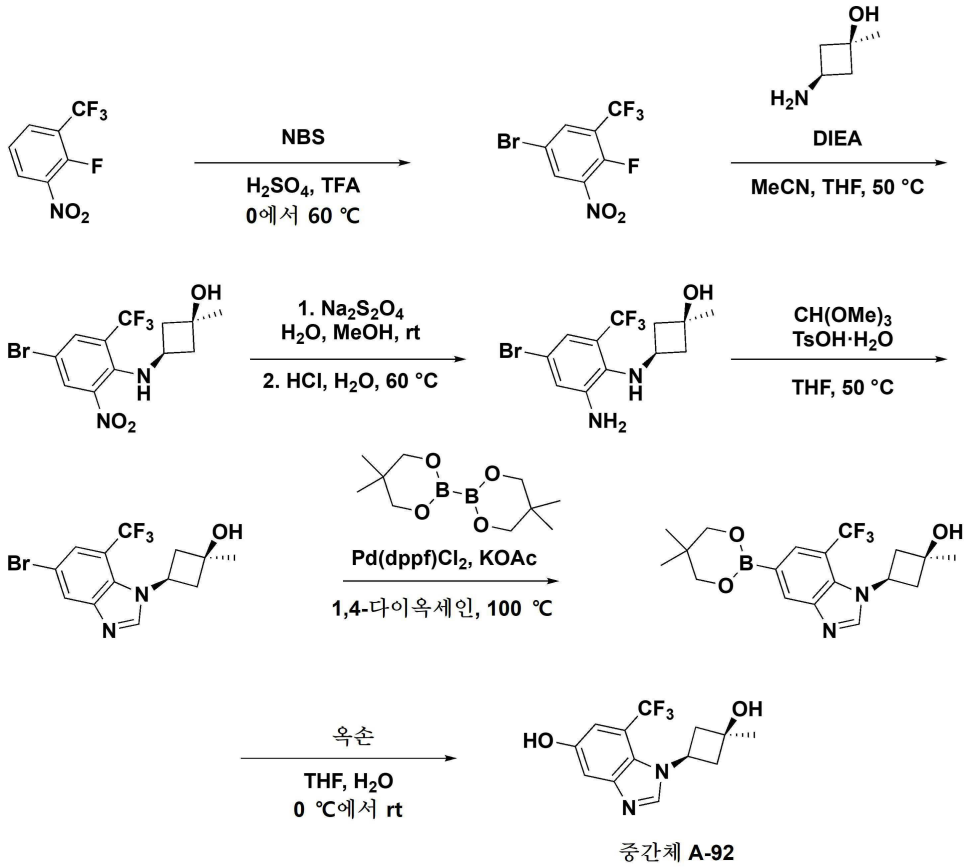
[3503] **중간체 A-90 내지 A-91에 대한 일반 절차**

[3504] [표 11.1]

중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-90		6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*][1,3]옥사진-2-온	계산치 357.0/357.0 실측치 357.1/357.1
A-91		6-(2-브로모에톡시)-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-2*H*,3*H*-[1,3]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-온	계산치 343.0/343.0 실측치 343.0/343.0

[3505]

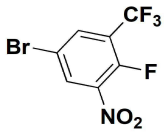
[3506] **중간체 A-92에 대한 일반 절차**



중간체 **A-92**

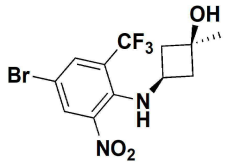
[3507]

[3508] **단계 1: 5-브로모-2-플루오로-1-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)벤젠**

[3509] 

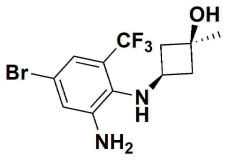
[3510] 0 ℃에서 진한 H_2SO_4(15 mL)에 TFA(10 mL) 중 2-플루오로-1-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)벤젠(5.00 g, 23.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. NBS(5.11 g, 28.7 mol)를 0 ℃ 혼합물에 여러 번 나누어 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후 얼음물(200 mL)에 부었다. 혼합물을 석유 에터(2 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 pH = 8 내지 9까지 포화 수성 $NaHCO_3$으로 세척하였다. 유기층을 분리하고 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 5-브로모-2-플루오로-1-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)벤젠을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 (dd, J = 6.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 5.6 Hz, 2.4 Hz, 1H).

[3511] **단계 2: (시스)-3-{[4-브로모-2-나이트로-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3512] 

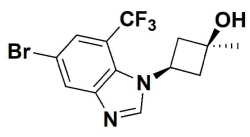
[3513] THF(35 mL) 및 MeCN(35 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-1-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)벤젠(6.50 g, 22.6 mmol), DIEA(11.2 mL, 67.7 mmol) 및 (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(3.42 g, 24.8 mmol, HCl 염)의 혼합물을 2시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(150 mL)로 희석하고 MTBE(2 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (시스)-3-{[4-브로모-2-나이트로-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 368.9/370.9 $[M+H]^+$.

[3514] **단계 3: (시스)-3-{[2-아미노-4-브로모-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3515] 

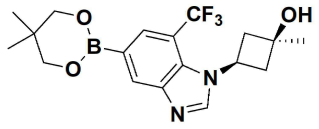
[3516] 자석 교반 막대 및 온도계를 구비한 3구 둥근 바닥 플라스크에 H_2O(170 mL) 및 아다이싸이온산 소듐(32.1 g, 184 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 MeOH(170 mL) 중 (시스)-3-{[4-브로모-2-나이트로-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(17.0 g, 46.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 12 M의 수성 HCl(35 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 진공 농축하여 MeOH를 제거하였고 잔류물을 H_2O(150 mL)로 희석하였다. 고체 Na_2CO_3을 첨가하여 수성층을 pH > 7까지 조정하였다. 혼합물을 MTBE(2 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (시스)-3-{[2-아미노-4-브로모-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 339.0/341.0 $[M+H]^+$.

[3517] **단계 4: (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3518] 

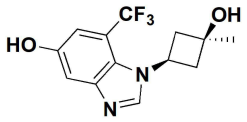
[3519] THF(130 mL) 중 (시스)-3-{[2-아미노-4-브로모-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(13.0 g, 38.3 mmol), 트라이메톡시메테인(6.10 g, 57.5 mmol) 및 TsOH·H_2O(729 mg, 3.83 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 진공 농축하여 대부분의 THF를 제거하였다. 잔류 용액을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(200 mL)으로 희석하고 MTBE(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 30분 동안 MTBE(20 mL)에서 연화하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 수집함으로써 (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 349.0/350.9 $[M+H]^+$.

[3520] **단계 5: (시스)-3-[5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3521] 

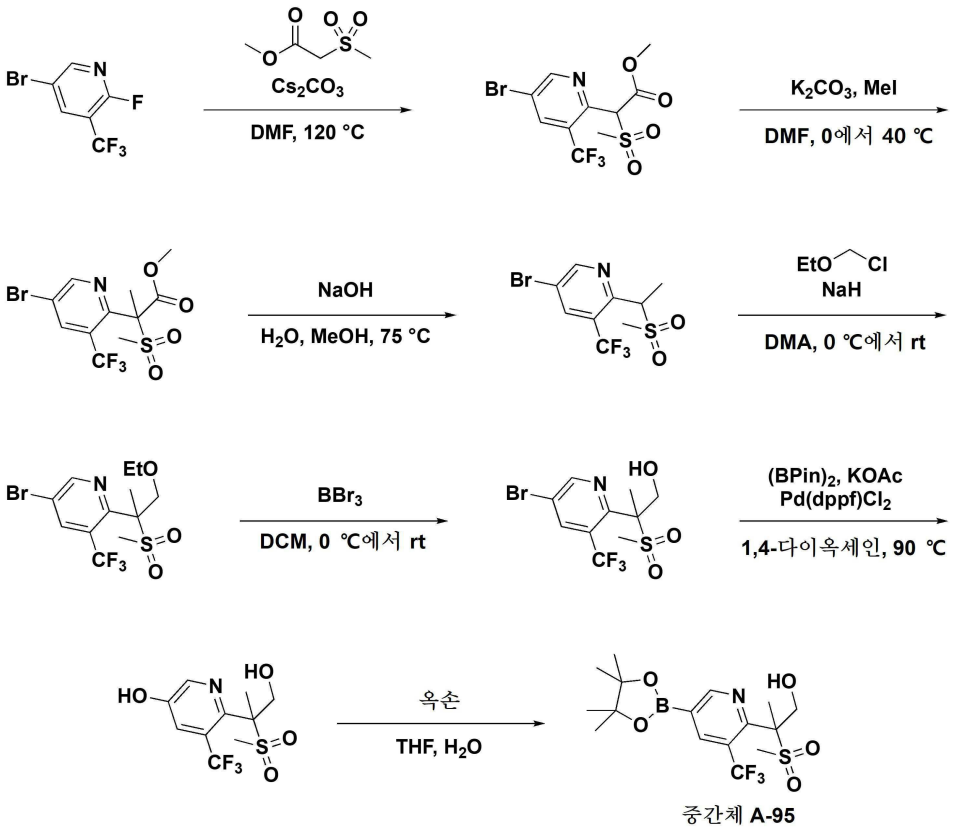
[3522] 1,4-다이옥세인(60 mL) 중 (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(6.00 g, 17.2 mmol), 2-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리네인(5.82 g, 25.8 mmol), KOAc(5.06 g, 51.6 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(130 mg, 0.172 mmol)의 혼합물을 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 (시스)-3-[5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3523] **단계 6: 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올**

[3524] 

[3525] THF(50 mL) 및 H_2O(50 mL) 중 (시스)-3-[5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(9.00 g, 23.6 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(14.5 g, 23.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 수성 Na_2SO_3(60 mL)을 첨가하여 퀜칭하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$을 첨가하여 혼합물을 pH = 7까지 조정하고 EtOAc(2 x 60 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 MTBE(20 mL)로 연화하여 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올(**중간체 A-92**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 287.1 $[M+H]^+$.

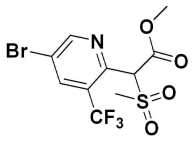
[3526] **중간체 A-93 및 A-94에 대한 일반 절차**



중간체 **A-95**

[3527]

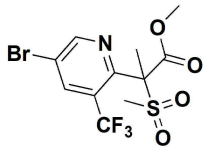
[3528] **단계 1: 메틸 2-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-메테인설폰일아세테이트**



[3529]

[3530] DMF(70 mL) 중 5-브로모-2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(7.50 g, 28.8 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(23.5 g, 72.0 mmol) 및 메틸 2-메틸설폰일아세테이트(6.57 g, 43.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 120 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, H_2O(70 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, EtOAc(5 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 220 g 카트리지, 0-20% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 메틸 2-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-메테인설폰일아세테이트를 수득하였다. MS = 376.1/378.0 $[M+H]^+$.

[3531] **단계 2: 메틸 2-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-메테인설폰일프로파노에이트**

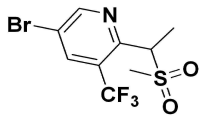


[3532]

[3533] DMF(140 mL) 중 메틸 2-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-메테인설폰일아세테이트(14.0 g, 37.2 mmol) 및 K_2CO_3(10.3 g, 74.4 mmol)의 0 ℃ 용액에 MeI(10.6 g, 74.4 mmol)를 주사기를 통해 적가하였다. 혼합물을 4시간 동안 40 ℃에서 교반하였다. 얼음물(100 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 10분 동안 10 ℃ 미만에서 교반한 후, EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 220 g 카트리지, 0-30% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 메틸 2-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-메테인설폰일프로파노에이트를 수득하였다. MS =

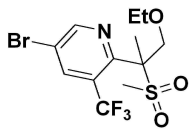
390.1/392.1 $[M+H]^+$.

[3534] **단계 3: 5-브로모-2-(1-메테인설폰일에틸)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘**

[3535] 

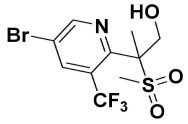
[3536] H_2O(20 mL) 및 MeOH(50 mL) 중 메틸 2-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-메테인설폰일프로파노에이트(13.0 g, 33.3 mmol)의 용액에 H_2O(30 mL) 중 NaOH(13.3 g, 333 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 75 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 H_2O(3 x 30 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 5-브로모-2-(1-메테인설폰일에틸)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 332.1/334.1 $[M+H]^+$.

[3537] **단계 4: 5-브로모-2-(1-에톡시-2-메테인설폰일프로판-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘**

[3538] 

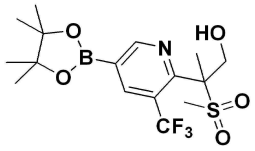
[3539] 자석 교반 막대 및 온도계를 구비한 N_2 분위기하의 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-2-(1-메테인설폰일에틸)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(7.20 g, 21.7 mmol) 및 DMA(420 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 NaH(3.48 g, 86.7 mmol, 광물유 중 60%)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 실온에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 그 후, 클로로메톡시에테인(10.26 g, 108 mmol)을 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 10 ℃까지 냉각하고 NH_4Cl 포화 수용액(150 mL)을 첨가하여 퀜칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출한 후, 조합된 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-25% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-(1-에톡시-2-메테인설폰일프로판-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘을 수득하였다. MS = 389.9/391.9 $[M+H]^+$.

[3540] **단계 5: 2-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-메테인설폰일프로판-1-올**

[3541] 

[3542] 자석 교반 막대 및 온도계를 구비한 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-2-(1-에톡시-2-메테인설폰일프로판-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(3.90 g, 9.99 mmol) 및 DCM(150 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 BBr_3(12.5 g, 50.0 mmol)을 주사기를 통해 적가하였다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 10 ℃까지 냉각하고 $NaHCO_3$ 포화 수용액(150 mL)을 첨가하여 퀜칭한 후, 혼합물을 EtOAc(3 x 75 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-25% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 2-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-메테인설폰일프로판-1-올을 수득하였다. MS = 361.9/363.9 $[M+H]^+$.

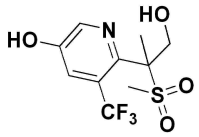
[3543] **단계 6: 2-메테인설폰일-2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]프로판-1-올**



[3544]

[3545] 1,4-다이옥세인(16 mL) 중 2-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-메테인설폰일프로판-1-올(1.20 g, 3.31 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(1.01 g, 3.98 mmol), KOAc(650 mg, 6.63 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(242 mg, 331 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 그 후, 혼합물을 16시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-메테인설폰일-2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]프로판-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 328.1 $[M - C_6H_{10}+H]^+$.

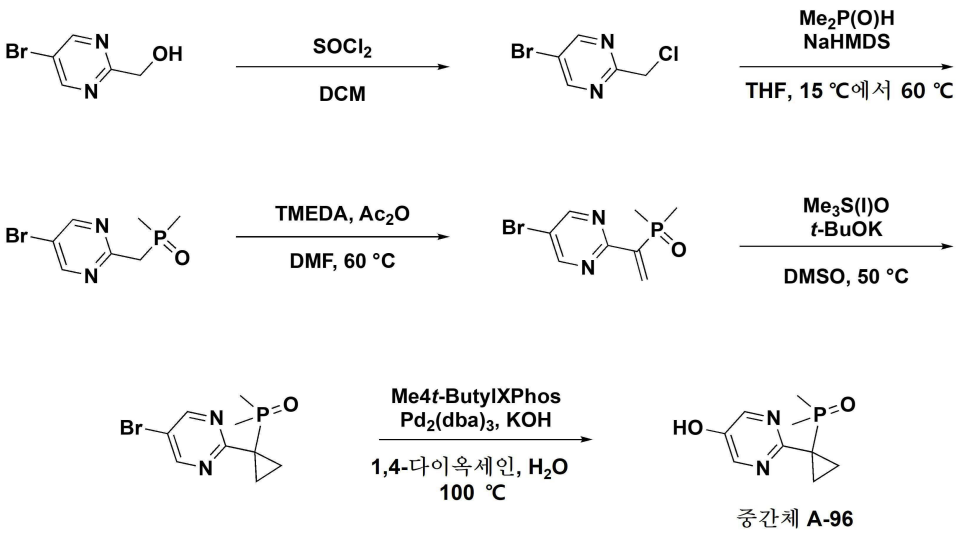
[3546] **단계 7: 6-(1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올**



[3547]

[3548] 아세톤(15 mL) 및 H_2O(15 mL) 중 2-메테인설폰일-2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]프로판-1-올(2.00 g, 4.88 mmol)의 용액에 옥손(6.00 g, 9.78 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 Na_2SO_3 포화 수용액(50 mL)을 첨가하여 퀜칭한 후, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-(1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올(**중간체 A-95**)을 수득하였다. MS = 300.0 $[M+H]^+$.

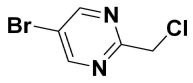
[3549] **중간체 A-96에 대한 일반 절차**



중간체 **A-96**

[3550]

[3551] **단계 1: 5-브로모-2-(클로로메틸)피리미딘**

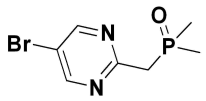


[3552]

[3553] DCM(200 mL) 중 (5-브로모피리미딘-2-일)메탄올(4.00 g, 21.2 mmol)의 용액에 $SOCl_2$(20 mL)를 주사기를 통해 서

서히 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하였고 생성된 잔류물을 H_2O(80 mL)로 퀜칭하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$을 이용하여 pH = 8까지 조정하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 5-브로모-2-(클로로메틸)피리미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 2H), 4.81 (s, 2H).

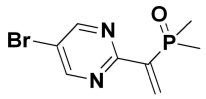
[3554] **단계 2: 5-브로모-2-[(다이메틸포스포릴)메틸]피리미딘**



[3555]

[3556] 자력 교반기, 추가 깔때기 및 온도계를 구비한 N_2 분위기하의 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 다이메틸포스핀 산화물(1.66 g, 21.2 mmol) 및 THF(140 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도를 15 내지 20 ℃ 사이로 유지하면서, 혼합물에 THF 중 1 M의 NaHMDS(23.1 mL, 23.1 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 15 ℃에서 N_2하에 교반한후, THF(30 mL) 중 5-브로모-2-(클로로메틸)피리미딘(4.00 g, 19.3 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 60 ℃까지 가열하고 15시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 10 ℃까지 냉각하고 NH_4Cl 포화 용액(100 mL)을 첨가하여 퀜칭하고 10분 동안 교반한 후, EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Welch Xtimate C_{18} 컬럼, 0-20% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-브로모-2-[(다이메틸포스포릴)메틸]피리미딘을 수득하였다. MS = 248.9/250.9 $[M+H]^+$.

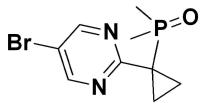
[3557] **단계 3: 5-브로모-2-[1-(다이메틸포스포릴)에텐일]피리미딘**



[3558]

[3559] DMF(8 mL) 중 5-브로모-2-(다이메틸포스포릴메틸)피리미딘(1.00 g, 4.02 mmol) 및 *N,N,N′,N′*-테트라메틸메테인다이아민(821 mg, 8.03 mmol)의 용액에 Ac_2O(1.64 g, 16.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 여과하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 5-35% MeCN:H_2O 중 10 mM TFA)로 정제하여 5-브로모-2-[1-(다이메틸포스포릴)에텐일]피리미딘을 수득하였다. MS = 260.9/262.9 $[M+H]^+$.

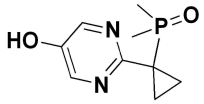
[3560] **단계 4: 5-브로모-2-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]피리미딘**



[3561]

[3562] DMSO(6 mL) 중 아이오딘화 트라이메틸설폭소늄(2.02 g, 9.19 mmol)의 용액에 *t*-BuOK(904 mg, 8.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 50 ℃에서 교반한 후, DMSO(1 mL) 중 5-브로모-2-[1-(다이메틸포스포릴)에텐일]피리미딘(600 mg, 2.30 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 1-40% MeCN:H_2O 중 10 mM TFA)로 정제하여 5-브로모-2-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]피리미딘을 수득하였다. MS = 274.9/276.9 $[M+H]^+$.

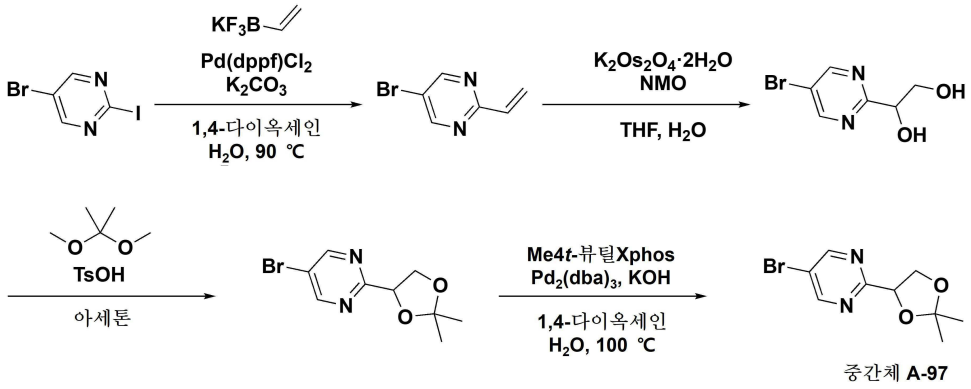
[3563] **단계 5: 2-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]피리미딘-5-올**



[3564]

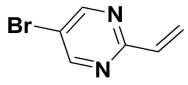
[3565] 1,4-다이옥세인(5 mL) 및 H_2O(2 mL) 중 5-브로모-2-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]피리미딘(400 mg, 1.45 mmol), 다이-삼차-뷰틸-[2,3,4,5-테트라메틸-6-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(69.9 mg, 145 μmol), $Pd_2(dba)_3$(26.6 mg, 29.1 μmol) 및 KOH(245 mg, 4.36 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 16시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 1-25% MeCN:H_2O 중 10 mM TFA)로 정제하여 2-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]피리미딘-5-올(**중간체 A-96**)을 수득하였다. MS = 213.2 $[M+H]^+$.

[3566] **중간체 A-97에 대한 일반 절차**



[3567]

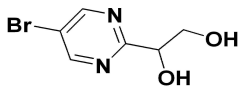
[3568] **단계 1: 5-브로모-2-바이닐피리미딘**



[3569]

[3570] 1,4-다이옥세인(75 mL) 및 H_2O(25 mL) 중 5-브로모-2-아이오도-피리미딘(5.00 g, 17.6 mmol), 포타슘 바이닐트라이플루오로보레이트(2.59 g, 19.3 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(1.28 g, 1.76 mmol) 및 K_2CO_3(6.06 g, 43.9 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(60 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-바이닐-피리미딘을 수득하였다. MS = 185.1/187.1 $[M+H]^+$.

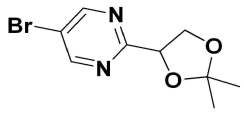
[3571] **단계 2: 1-(5-브로모피리미딘-2-일)에테인-1,2-다이올**



[3572]

[3573] THF(20 mL) 및 H_2O(20 mL) 중 5-브로모-2-바이닐-피리미딘(1.80 g, 9.73 mmol)의 0 ℃ 용액에 $K_2OsO_4.2H_2O$(358 mg, 97 μmol) 및 NMO(2.28 g, 19.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Welch Xtimate C_{18} 컬럼, 0-20% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 1-(5-브로모피리미딘-2-일)에테인-1,2-다이올을 수득하였다. MS = 219.1/221.1 $[M+H]^+$.

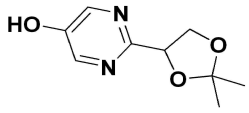
[3574] **단계 3: 5-브로모-2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘**



[3575]

[3576] 아세톤(9 mL) 중 1-(5-브로모피리미딘-2-일)에테인-1,2-다이올(860 mg, 3.93 mmol)의 용액에 2,2-다이메톡시프로페인(8.18 g, 78.5 mmol) 및 TsOH(67.6 mg, 0.393 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(4 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-70% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘을 수득하였다. MS = 259.0/261.0 $[M+H]^+$.

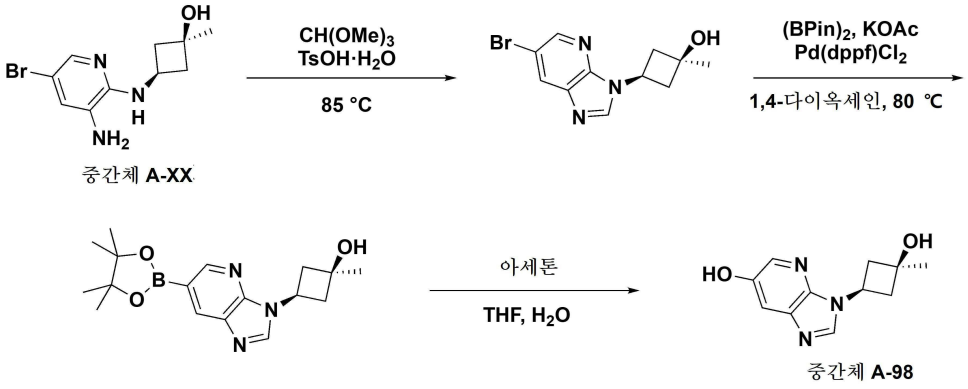
[3577] **단계 4: 2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-올**



[3578]

[3579] H_2O(2 mL) 및 1,4-다이옥세인(5 mL) 중 5-브로모-2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘(200 mg, 0.772 mmol), $Pd_2(dba)_3$(14.0 mg, 15.4 μmol), 다이-삼차-뷰틸-[2,3,4,5-테트라메틸-6-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(37.0 mg, 77.2 μmol) 및 KOH(130 mg, 2.32 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 16시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-올(**중간체 A-97**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 197.1 $[M+H]^+$.

[3580] **중간체 A-98에 대한 일반 절차**

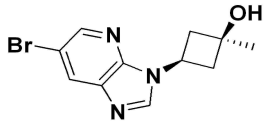


중간체 A-XX

중간체 A-98

[3581]

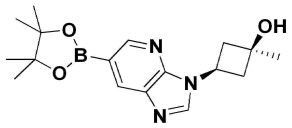
[3582] **단계 1: (시스)-3-{6-브로모-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**



[3583]

[3584] $CH(OMe)_3$(10 mL) 중 (시스)-3-[(3-아미노-5-브로모피리딘-2-일)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(**중간체 A-93**, 750 mg, 2.76 mmol)의 용액에 TsOH · H_2O(52.4 mg, 0.276 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 85 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (시스)-3-{6-브로모-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 282.0/284.0 $[M+H]^+$.

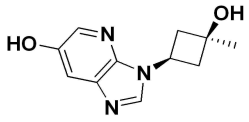
[3585] **단계 2: (시스)-1-메틸-3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일]사이클로뷰탄-1-올**



[3586]

[3587] 1,4-다이옥세인(4 mL) 중 (시스)-3-{6-브로모-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(500 mg, 1.77 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이토)다이보론(540 mg, 2.13 mmol), KOAc(348 mg, 3.54 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(130 mg, 177 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 16시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하고 진공 농축하여 (시스)-1-메틸-3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일]사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 247.9 $[M-C_6H_{10}+H]^+$.

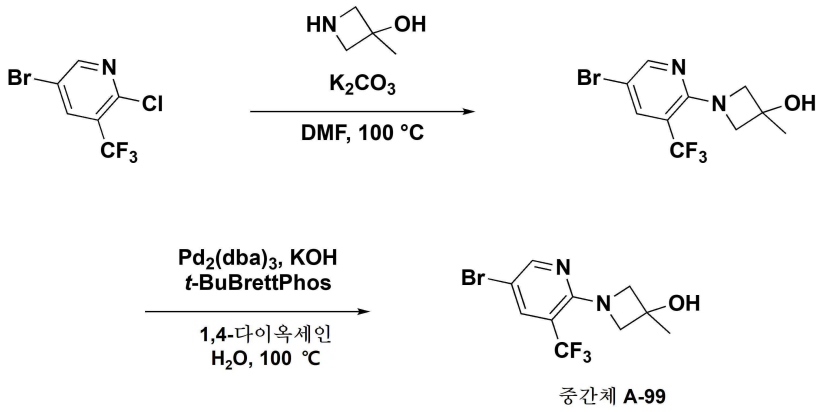
[3588] **단계 3: 3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-올**



[3589]

[3590] THF(2 mL) 및 H_2O(2 mL) 중 (시스)-1-메틸-3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일]사이클로뷰탄-1-올(300 mg, 0.911 mmol)의 용액에 옥손(560 mg, 911 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-올(**중간체 A-98**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 220.2 $[M+H]^+$.

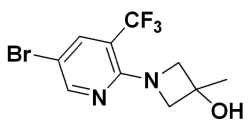
[3591] **중간체 A-99에 대한 일반 절차**



중간체 **A-99**

[3592]

[3593] **단계 1: 1-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-3-메틸아제티딘-3-올**

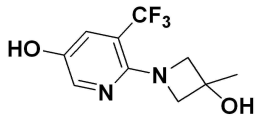


[3594]

[3595] DMF(10 mL) 중 5-브로모-2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(1.00 g, 3.84 mmol) 및 3-메틸아제티딘-3-올(522 mg, 4.22 mmol, HCl 염)의 용액에 K_2CO_3(1.86 g, 13.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압

농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-3-메틸아제티딘-3-올을 수득하였다. MS = 311.0/313.0 $[M+H]^+$.

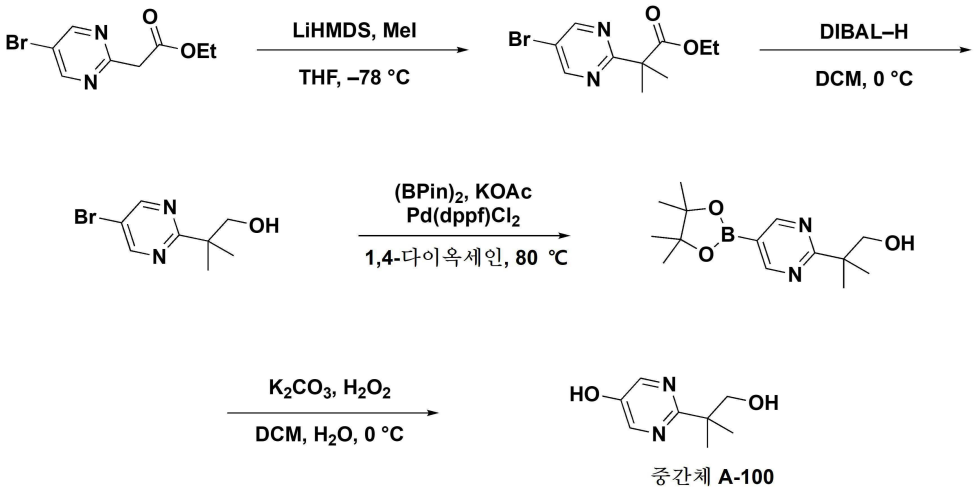
[3596] **단계 2: 6-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올**



[3597]

[3598] 1,4-다이옥세인(15 mL) 및 H_2O(6 mL) 중 1-[5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-3-메틸아제티딘-3-올(900 mg, 2.89 mmol), $Pd_2(dba)_3$(53.0 mg, 57.9 μmol), *t*-BuBrettphos(1.40 g, 2.89 mmol) 및 KOH(487 mg, 8.68 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 16시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올(**중간체 A-99**)을 수득하였다. MS = 249.2 $[M+H]^+$.

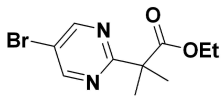
[3599] **중간체 A-100에 대한 일반 절차**



중간체 **A-100**

[3600]

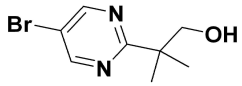
[3601] **단계 1: 에틸 2-(5-브로모피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트**



[3602]

[3603] 자석 교반 막대 및 온도계를 구비한 N_2 분위기하의 3구 둥근 바닥 플라스크에 에틸 2-(5-브로모피리미딘-2-일)아세테이트(2.00 g, 8.16 mmol) 및 THF(20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 -78 ℃까지 냉각하였고 THF 중 1.0 M의 LiHMDS(8.98 mL, 8.98 mmol)를 적가하였다. 1시간 동안 -78 ℃에서 교반한 후, MeI(2.42 g, 17.1 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 2시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 약 0 내지 5 ℃까지 냉각하고 포화 수성 NH_4Cl(40 mL)을 첨가하여 퀜칭한 후, H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 25 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 에틸 2-(5-브로모피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 273.2/275.2 $[M+H]^+$.

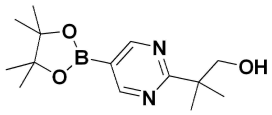
[3604] **단계 2: 2-(5-브로모피리미딘-2-일)-2-메틸프로판-1-올**



[3605]

[3606] 자석 교반 막대 및 온도계를 구비한 N_2 분위기하의 3구 둥근 바닥 플라스크에 에틸 2-(5-브로모피리미딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(2.60 g, 9.52 mmol) 및 DCM(30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 THF 중 1.0 M의 DIBAL-H(19.0 mL, 19.0 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 3시간 동안 0 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. H_2O(60 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 3.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 3 내지 4까지 조정한 후, DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 20-60% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 2-(5-브로모피리미딘-2-일)-2-메틸프로판-1-올을 수득하였다. MS = 231.0/233.0 $[M+H]^+$.

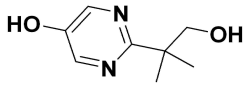
[3607] **단계 3: 2-메틸-2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]프로판-1-올**



[3608]

[3609] 1,4-다이옥세인(10 mL) 중 2-(5-브로모피리미딘-2-일)-2-메틸프로판-1-올(800 mg, 3.46 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(1.32 g, 5.19 mmol), KOAc(1.02 g, 10.4 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(253 mg, 346 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 2-메틸-2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]프로판-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 197.2 $[M - C_6H_{10}+H]^+$.

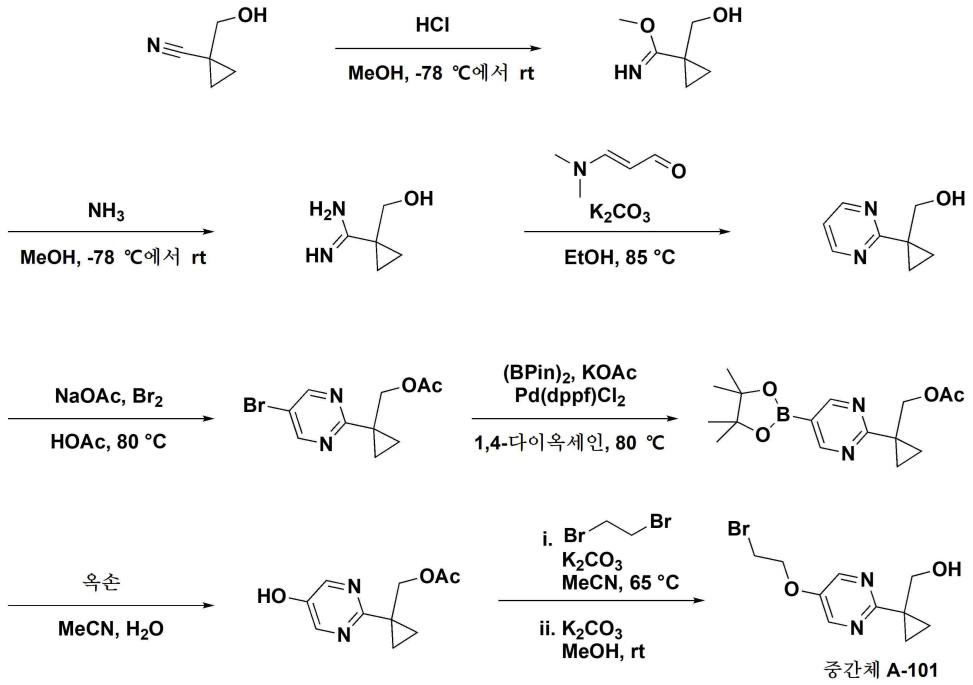
[3610] **단계 4: 2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-5-올**



[3611]

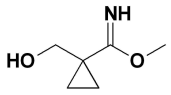
[3612] 자석 교반 막대 및 온도계를 구비한 N_2 분위기하의 3구 둥근 바닥 플라스크에 2-메틸-2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]프로판-1-올(960 mg, 3.45 mmol), K_2CO_3(1.19 g, 8.63 mmol) 및 DCM(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 H_2O 중 30% H_2O_2(1.16 mL, 12.1 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2SO_3 포화 수용액(20 mL)을 첨가하여 퀜칭한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge OBD C_{18} 컬럼, 20% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-5-올(**중간체 A-100**)을 수득하였다. MS = 169.2 $[M+H]^+$.

[3613] **중간체 A-101에 대한 일반 절차**



[3614]

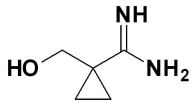
[3615] **단계 1: 메틸 1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인카복스이미데이트**



[3616]

[3617] MeOH(40 mL) 중 1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인카보나이트릴(4.00 g, 41.2 mmol)의 용액에 20분 동안 -78 ℃에서 HCl 기체를 버블링하였다. 그 후, 혼합물을 15시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 메틸 1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인카복스이미데이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 130.0 $[M+H]^+$.

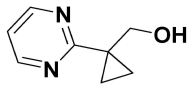
[3618] **단계 2: 1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인카복스아미딘**



[3619]

[3620] MeOH(60 mL) 중 메틸 1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인카복스이미데이트(6.00 g, 46.5 mmol)의 용액에 10분 동안 -78 ℃에서 NH_3 기체를 버블링하였다. 그 후, 혼합물을 15시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인카복스아미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 115.2 $[M+H]^+$.

[3621] **단계 3: [1-(피리미딘-2-일)사이클로프로필]메탄올**

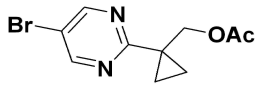


[3622]

[3623] EtOH(50 mL) 중 1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인카복스아미딘(5.50 g, 48.2 mmol), (*E*)-3-(다이메틸아미노)프로프-2-엔알(4.54 g, 45.8 mmol) 및 K_2CO_3(13.3 g, 96.4 mmol)의 혼합물을 15시간 동안 85 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 물(60 mL)로 0 ℃에서 희석한 후, EtOAc(4 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-50% EtOAc/석유 에터)로 정

제하여 [1-(피리미딘-2-일)사이클로프로필]메탄올을 수득하였다. MS = 151.2 $[M+H]^+$.

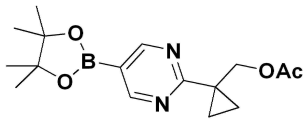
[3624] **단계 4: [1-(5-브로모피리미딘-2-일)사이클로프로필]메틸 아세테이트**



[3625]

[3626] HOAc(10 mL) 중 (1-피리미딘-2-일사이클로프로필)메탄올(1.00 g, 6.66 mmol)의 용액에 NaOAc(655 mg, 7.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 Br_2(1.60 g, 9.99 mmol)를 첨가하였고 반응물을 3시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, H_2O(20 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하였다. 고체 NaOH를 서서히 첨가하여 혼합물을 pH = 8까지 조정한 후, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-20% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 [1-(5-브로모피리미딘-2-일)사이클로프로필]메틸 아세테이트를 수득하였다. MS = 271.0/272.9 $[M+H]^+$.

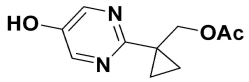
[3627] **단계 5: {1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]사이클로프로필}메틸 아세테이트**



[3628]

[3629] 1,4-다이옥세인(15 mL) 중 [1-(5-브로모피리미딘-2-일)사이클로프로필]메틸 아세테이트(500 mg, 1.84 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(609 mg, 2.40 mmol), KOAc(543 mg, 5.53 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(67.5 mg, 92.2 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 15시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 {1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]사이클로프로필}메틸 아세테이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 319.3 $[M+H]^+$.

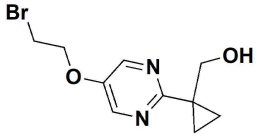
[3630] **단계 6: [1-(5-하이드록시피리미딘-2-일)사이클로프로필]메틸 아세테이트**



[3631]

[3632] MeCN(10 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 {1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]사이클로프로필}메틸 아세테이트(800 mg, 2.51 mmol)의 용액에 옥손(1.85 g, 3.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, Na_2SO_3 포화 수용액(15 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 [1-(5-하이드록시피리미딘-2-일)사이클로프로필]메틸 아세테이트를 수득하였다. MS = 209.2 $[M+H]^+$.

[3633] **단계 7: {1-[5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-일]사이클로프로필}메탄올**

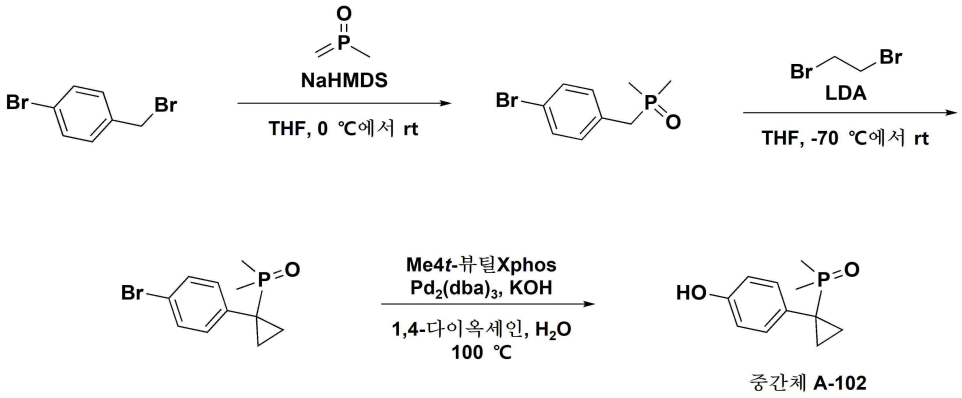


[3634]

[3635] MeCN(5 mL) 중 [1-(5-하이드록시피리미딘-2-일)사이클로프로필]메틸 아세테이트(400 mg, 1.92 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.06 g, 7.68 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(5.79 mL, 76.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하였고 MeOH(10 mL) 및 추가의 K_2CO_3(1.06 g, 7.68 mmol)을 첨가

하였고 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 농축하여 [{1-[5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-일]사이클로프로필}메탄올(**중간체 101**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 273.2/275.1 $[M+H]^+$.

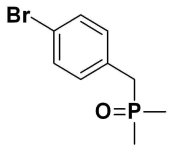
[3636] **중간체 A-102에 대한 일반 절차**



중간체 **A-102**

[3637]

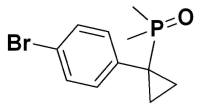
[3638] **단계 1: 1-브로모-4-[(다이메틸포스포릴)메틸]벤젠**



[3639]

[3640] 자석 교반 막대 및 온도계가 있는 3구 둥근 바닥 플라스크에서, THF 중 1.0 M의 NaHMDS(96.0 mL, 96.0 mmol)를 THF(200 mL) 중 메틸포스포노일메테인(6.87 g, 88.2 mmol)의 0 ℃ 용액에 적가하였다. 혼합물을 15분 동안 0 ℃에서 교반한 후, THF(25 mL) 중 1-브로모-4-(브로모메틸)벤젠(20.0 g, 80.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(200 mL)로 퀜칭하고 DCM(5 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-10% MeOH/EtOAc)로 정제하여 1-브로모-4-[(다이메틸포스포릴)메틸]벤젠을 수득하였다. MS = 247.0/249.0 $[M+H]^+$.

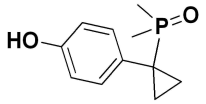
[3641] **단계 2: 1-브로모-4-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]벤젠**



[3642]

[3643] 자석 교반 막대 및 온도계를 구비한 N_2 분위기하의 3구 둥근 바닥 플라스크에 1-브로모-4-(다이메틸포스포릴메틸)벤젠(3.00 g, 12.1 mmol) 및 갓 증류한 THF(40 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 -70 ℃까지 냉각하였고 THF 중 2.0 M의 LDA(13.4 mL, 13.4 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 -70 ℃에서 교반한 후, 1,2-다이브로모에테인(3.42 g, 18.1 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(15 mL)로 퀜칭한 후, 10분 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM TFA)로 정제하여 1-브로모-4-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]벤젠을 수득하였다. MS = 273.1/275.1 $[M+H]^+$.

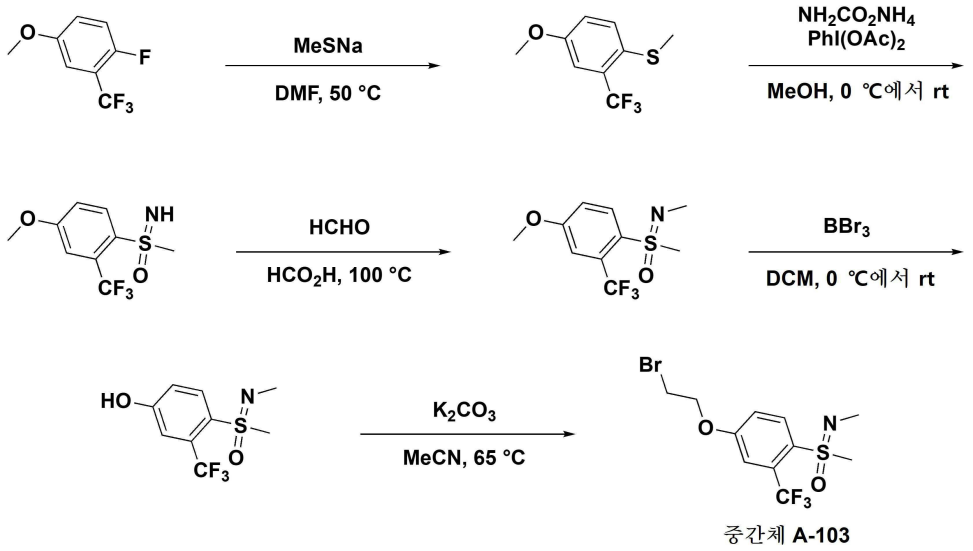
[3644] **단계 3: 4-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]페놀**



[3645]

[3646] 1,4-다이옥세인(5 mL) 및 H_2O(2 mL) 중 1-브로모-4-(1-다이메틸포스포릴사이클로프로필)벤젠(350 mg, 1.28 mmol), 다이-삼차-뷰틸-[2,3,4,5-테트라메틸-6-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(61.6 mg, 128 μmol), $Pd_2(dba)_3$(23.5 mg, 25.6 μmol) 및 KOH(216 mg, 3.84 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 1-45% MeCN:H_2O 중 10 mM TFA)로 정제하여 4-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]페놀(중간체 A-102)을 수득하였다. MS = 211.0 $[M+H]^+$.

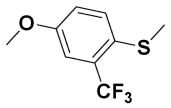
[3647] **중간체 A-103에 대한 일반 절차**



중간체 **A-103**

[3648]

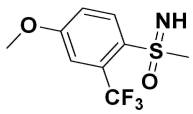
[3649] **단계 1: 4-메톡시-1-(메틸설판일)-2-(트라이플루오로메틸)벤젠**



[3650]

[3651] DMF(100 mL) 중 1-플루오로-4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(10.0 g, 51.5 mmol) 및 메테인싸이올산 소듐(5.42 g, 77.3 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, H_2O(150 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O(3 x 150 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 4-메톡시-1-(메틸설판일)-2-(트라이플루오로메틸)벤젠을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

[3652] **단계 2: 이미노[4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸-λ^6-설판온**

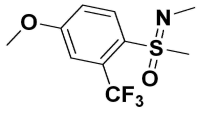


[3653]

[3654] MeOH(150 mL) 중 4-메톡시-1-(메틸설판일)-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(10.5 g, 47.3 mmol) 및 $NH_2CO_2NH_4$(14.8 g, 189 mmol)의 0 ℃ 용액에 $PhI(OAc)_2$(38.1 g, 118 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반

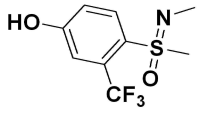
하였다. H_2O(300 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, 감압 농축하여 MeOH를 제거하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-70% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 이미노[4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸-λ^6-설판온을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).

[3655] **단계 3: {[4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐](메틸)옥소-λ^6-설판일리덴}(메틸)아민**

[3656] 

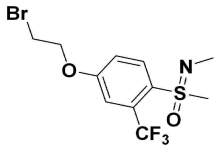
[3657] HCOOH(40 mL) 중 이미노[4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸-λ^6-설판온(4.00 g, 15.8 mmol)의 용액에 H_2O 중 37% HCHO(6.41 g, 79.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, H_2O(100 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, Na_2CO_3 포화 수용액을 적가하여 pH = 7까지 조정하였다. 수성상을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 {[4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐](메틸)옥소-λ^6-설판일리덴}(메틸)아민을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 268.1 $[M+H]^+$.

[3658] **단계 4: 4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]-3-(트라이플루오로메틸)페놀**

[3659] 

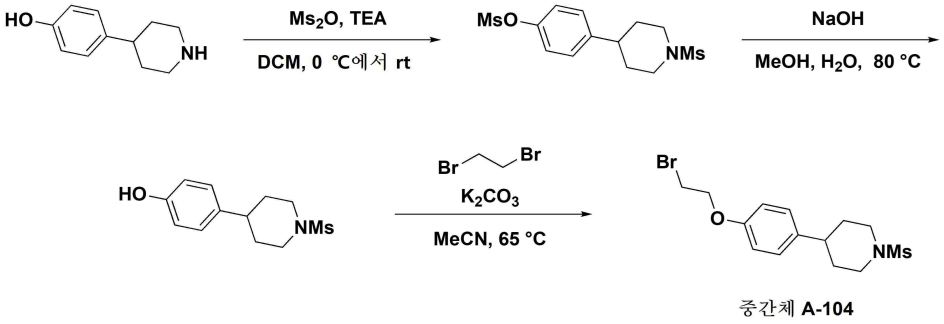
[3660] DCM(30 mL) 중 {[4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐](메틸)옥소-λ^6-설판일리덴}(메틸)아민(2.50 g, 9.35 mmol)의 0 ℃ 용액에 BBr_3(7.21 mL, 74.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, MeOH(200 mL)를 서서히 첨가하여 퀜칭하였다. 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(100 mL)로 희석하고 EtOAc(6 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]-3-(트라이플루오로메틸)페놀을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 254.1 $[M+H]^+$.

[3661] **단계 5: {[4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)페닐](메틸)옥소-λ^6-설판일리덴}(메틸)아민**

[3662] 

[3663] MeCN(20 mL) 중 4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]-3-(트라이플루오로메틸)페놀(2.00 g, 7.90 mmol), 1,2-다이브로모에테인(59.4 g, 316 mmol) 및 K_2CO_3(8.73 g, 63.2 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(30 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-90% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 {[4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)페닐](메틸)옥소-λ^6-설판일리덴}(메틸)아민(**중간체 A-103**)을 수득하였다. MS = 360.0/362.0 $[M+H]^+$.

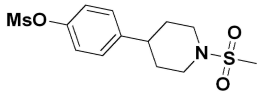
[3664] **중간체 A-104에 대한 일반 절차**



중간체 **A-104**

[3665]

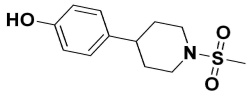
[3666] **단계 1: 4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페닐 메테인설포네이트**



[3667]

[3668] DCM(10 mL) 중 4-(4-피페리딜)페놀 하이드로클로라이드(1.00 g, 4.68 mmol) 및 TEA(1.42 g, 14.0 mmol)의 0 ℃ 용액에 Ms_2O(1.63 g, 9.36 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. H_2O(15 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페닐 메테인설포네이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다.

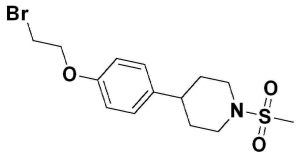
[3669] **단계 2: 4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페놀**



[3670]

[3671] MeOH(15 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 [4-(1-메틸설폰일-4-피페리딜)페닐]메테인설포네이트(1.30 g, 3.90 mmol)의 용액에 NaOH(1.19 g, 29.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압 농축하여 MeOH를 제거한 후, 3.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 1까지 조정하였다. 생성된 고체 침전물을 여과하여 수집하고 진공 건조시켜 4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페놀을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 256.2 $[M+H]^+$.

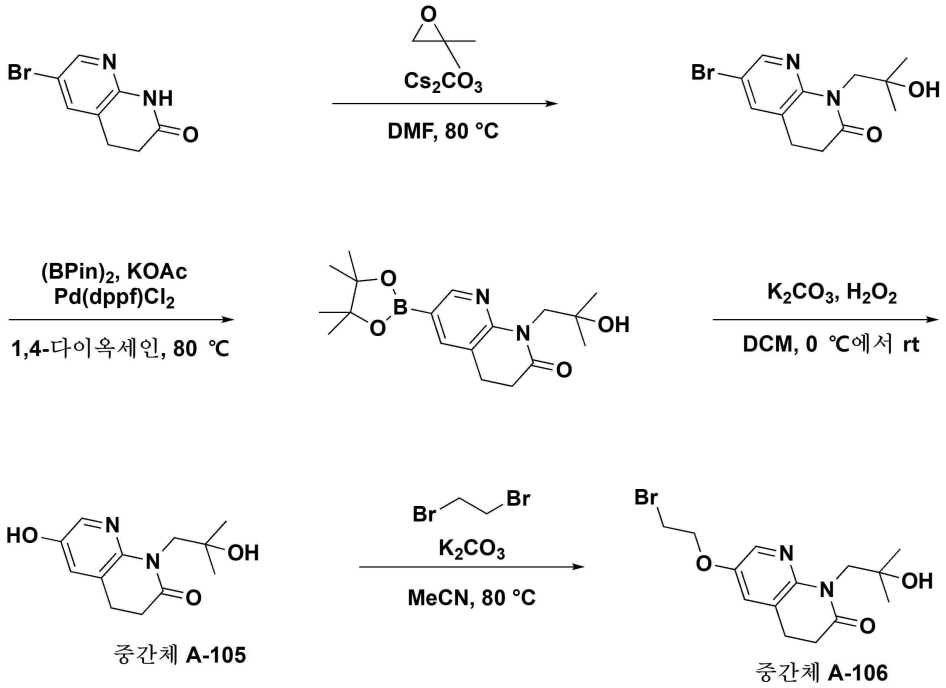
[3672] **단계 3: 4-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-1-메테인설폰일피페리딘**



[3673]

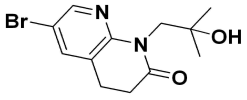
[3674] MeCN(10 mL) 중 4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페놀(600 mg, 2.35 mmol), 1,2-다이브로모에테인(17.7 g, 94.0 mmol) 및 K_2CO_3(1.95 g, 14.1 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 H_2O(15 mL)를 첨가하여 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-65% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 4-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-1-메테인설폰일피페리딘(**중간체 A-104**)을 수득하였다. MS = 364.1/362.1 $[M+H]^+$.

[3675] **중간체 A-105 및 A-106에 대한 일반 절차**



[3676]

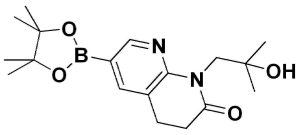
[3677] **단계 1: 6-브로모-1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온리딘-2-온**



[3678]

[3679] DMF(30 mL) 중 6-브로모-3,4-다이하이드로-1*H*-1,8-나프티리딘-2-온(2.00 g, 8.81 mmol), 2,2-다이메틸옥시레인(1.27 g, 17.6 mmol) 및 Cs_2CO_3(4.30 g, 13.2 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, H_2O(100 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-30% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-브로모-1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 298.9/300.9 $[M+H]^+$.

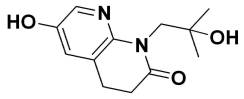
[3680] **단계 2: 1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[3681]

[3682] 1,4-다이옥세인(10 mL) 중 6-브로모-1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(900 mg, 3.01 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(917 mg, 3.61 mmol), KOAc(591 mg, 6.02 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(246 mg, 301 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 347.3 $[M+H]^+$.

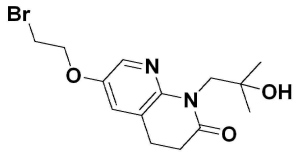
[3683] **단계 3: 6-하이드록시-1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온 온**



[3684]

[3685] DCM(10 mL) 중 1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(800 mg, 2.31 mmol) 및 K_2CO_3(639 mg, 4.62 mmol)의 0 ℃ 용액에 H_2O 중 30% H_2O_2(0.577 mL, 6.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, Na_2SO_3 포화 수용액(20 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 4.0 M의 HCl 수용액을 적가하여 pH = 6까지 조정하였다. 혼합물을 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였고 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 조생성물을 수득하였다. 추가로, 조생성물을 석유 에터(10 mL)로 10분 동안 실온에서 연화한 후, 여과하여 6-하이드록시-1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**중간체 A-105**)을 수득하였다. MS = 237.2 $[M+H]^+$.

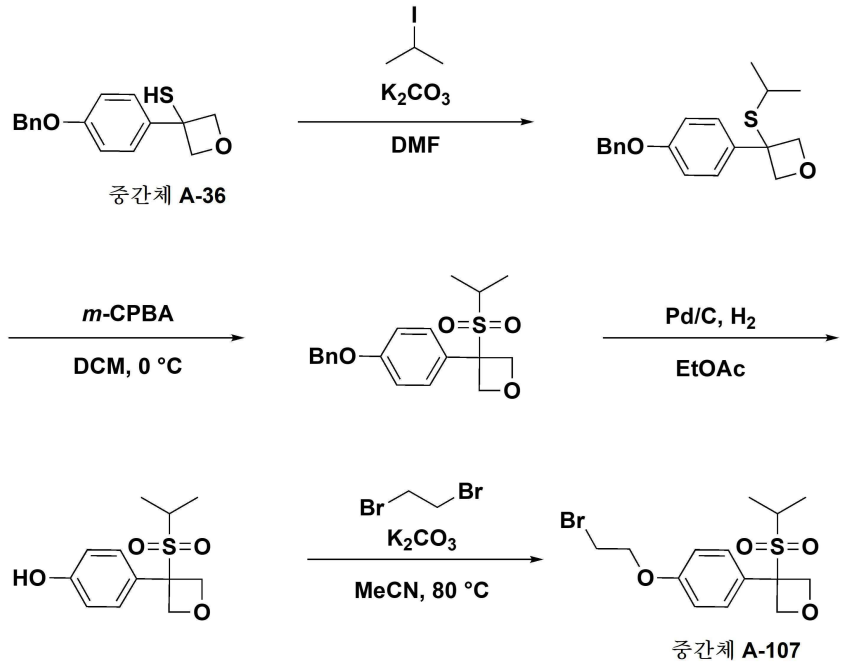
[3686] **단계 4: 6-(2-브로모에톡시)-1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[3687]

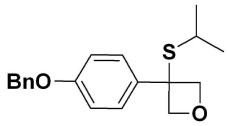
[3688] MeCN(0.5 mL) 중 6-하이드록시-1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(190 mg, 804 μmol)의 용액에 K_2CO_3(111 mg, 804 μmol) 및 1,2-다이브로모에테인(6.04 g, 32.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**중간체 A-106**)을 수득하였다. MS = 343.1/345.1 $[M+H]^+$.

[3689] **중간체 A-107에 대한 일반 절차**



[3690]

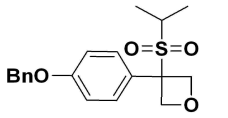
[3691] **단계 1: 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-(프로판-2-일설판일)옥세테인**



[3692]

[3693] DMF(10 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세테인-3-싸이올(**단계 3, 중간체 A-36,** 1.00 g, 3.67 mmol)의 용액에 K_2CO_3(761 mg, 5.51 mmol) 및 2-아이오도프로페인(1.87 g, 11.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 물(10 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-20% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-(프로판-2-일설판일)옥세테인을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.44 - 7.31 (m, 5H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.05 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

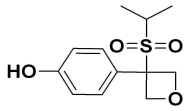
[3694] **단계 2: 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-(프로페인-2-설폰일)옥세테인**



[3695]

[3696] DCM(20 mL) 중 3-(4-벤질옥시페닐)-3-아이소프로필설판일-옥세테인(1.00 g, 3.18 mmol)의 0 ℃ 용액에 *m*-CPBA(1.94 g, 85% 순도, 9.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, Na_2SO_3 포화 수용액(20 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, H_2O(10 mL)로 희석하고 DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 3-(3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-(프로페인-2-설폰일)옥세테인을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 364.1 $[M + NH_4]^+$.

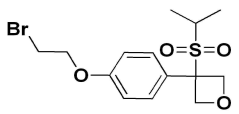
[3697] **단계 3: 4-[3-(프로페인-2-설폰일)옥세탄-3-일]페놀**



[3698]

[3699] Ar 분위기하에 EtOAc(20 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)페닐]-3-(프로페인-2-설폰일)옥세테인(1.00 g, 2.89 mmol)의 용액에 Pd/C(2.00 g, 10 wt%, 1.89 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H_2로 퍼징하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 H_2(15 psi)하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 4-[3-(프로페인-2-설폰일)옥세탄-3-일]페놀을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 274.1 $[M + NH_4]^+$.

[3700] **단계 4: 3-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-3-(프로페인-2-설폰일)옥세테인**

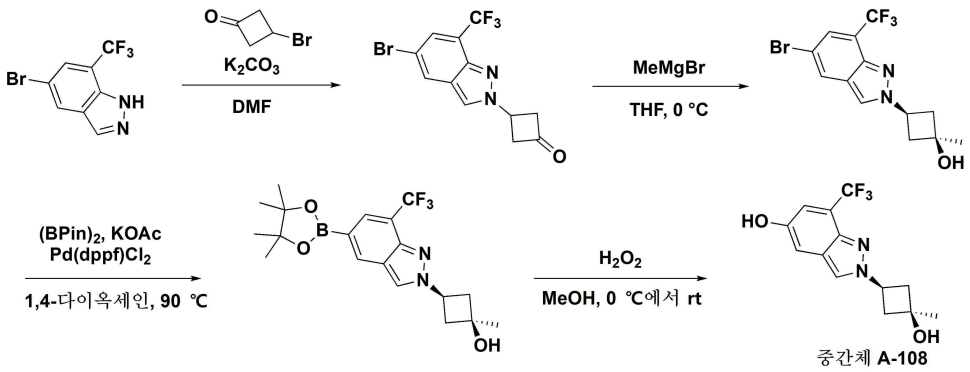


[3701]

[3702] MeCN(5 mL) 중 4-[3-(프로페인-2-설폰일)옥세탄-3-일]페놀(650 mg, 2.54 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.75 g, 12.7 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(19.1 g, 101 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 3-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-3-(프로페인-2-설

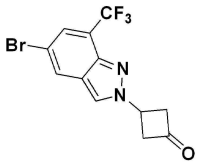
폰일)옥세테인(**중간체 A-107**)을 수득하였다. MS = 380.0/382.0 $[M + NH_4]^+$.

[3703] **중간체 A-108에 대한 일반 절차**



[3704]

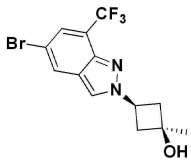
[3705] **단계 1: 3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-2-일]사이클로뷰탄-1-온**



[3706]

[3707] 실온에서 DMF(9 mL) 중 5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸(950 mg, 3.58 mmol) 및 K_2CO_3(991 mg, 7.17 mmol)의 혼합물에 3-브로모사이클로뷰탄-1-온(641 mg, 4.30 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 얼음물(100 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 조생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 50 g 카트리지, 0-10% EtOAc/DCM)로 정제하여 3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-2-일]사이클로뷰탄-1-온(제2 용출 이성질체)을 수득하였다. MS = 333.0/335.0 $[M+H]^+$.

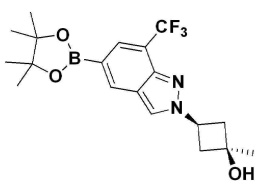
[3708] **단계 2: (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-2-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**



[3709]

[3710] 0 ℃에서 THF(10 mL) 중 3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-2-일]사이클로뷰탄-1-온(995 mg, 2.99 mmol)의 용액에 Et_2O 중 3.0 M의 MeMgBr(1.29 mL, 3.88 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. NH_4Cl 포화 용액(30 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 50 g 카트리지, 0-50% EtOAc/DCM)로 두 번 정제하여 (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-2-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 349.1/351.1 $[M+H]^+$.

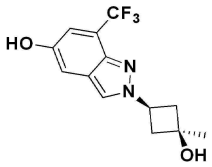
[3711] **단계 3: (시스)-1-메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-2-일]사이클로뷰탄-1-올**



[3712]

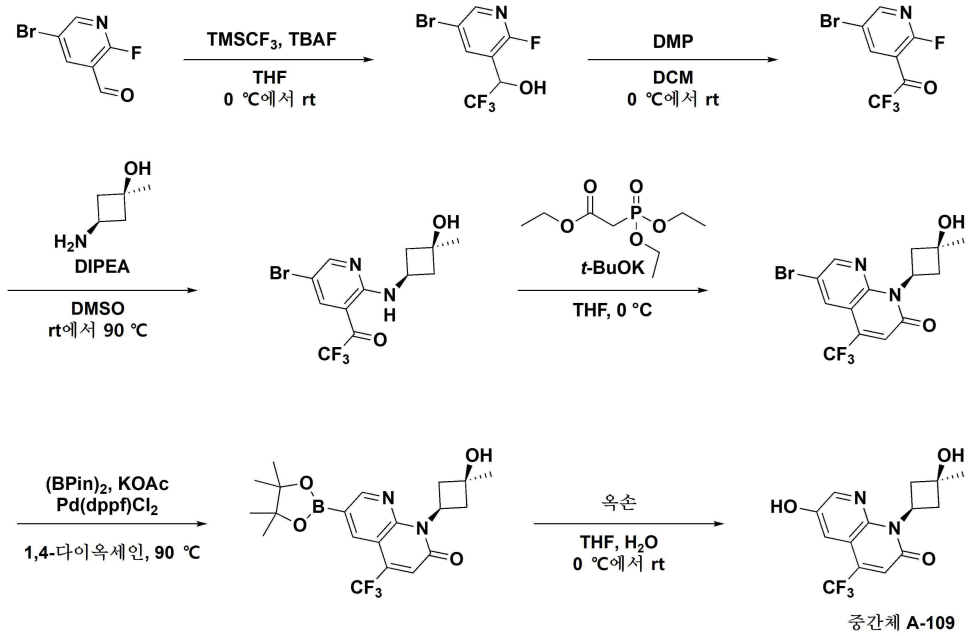
[3713] 1,4-다이옥세인(23 mL) 중 (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-2-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(800 mg, 2.29 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(756 mg, 2.98 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ 다이클로로메테인 복합체(93.6 mg, 0.115 mmol) 및 KOAc(450 mg, 4.58 mmol)의 혼합물에 N_2 기체를 살포한 후, 16시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 EtOAc로 희석한 후, 셀라이트 플러그에서 여과하였다. 생성된 여과물을 농축하고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 397.3 $[M+H]^+$.

[3714] **단계 4: 2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-올**

[3715] 

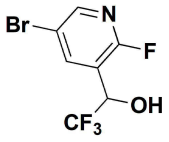
[3716] 이전 단계의 조잔류물을 MeOH(11 mL)에 용해하고 0 ℃까지 냉각하였다. H_2O 중 30% H_2O_2(0.585 mL, 5.72 mmol)의 용액을 적가하였다. 그 후, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 50 g 카트리지, 0-50% EtOAc/DCM)로 정제하여 2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-올(**중간체 A-108**)을 수득하였다. MS = 287.1 $[M+H]^+$.

[3717] **중간체 A-109에 대한 일반 절차**

[3718] 

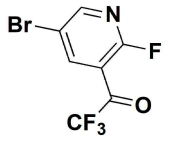
중간체 **A-109**

[3719] **단계 1: 1-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올**

[3720] 

[3721] THF(100 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-피리딘-3-카브알데하이드(10.0 g, 49.0 mmol) 및 $TMSCF_3$(8.36 g, 58.8 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 THF 중 1.0 M의 TBAF(9.80 mL, 9.80 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 염수(150 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-8% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올을 수득하였다. MS = 273.8/275.8 $[M+H]^+$.

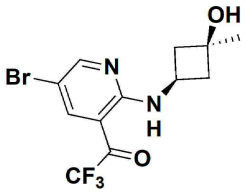
[3722] **단계 2: 1-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온**



[3723]

[3724] DCM(150 mL) 중 1-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올(12.5 g, 45.6 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 데스-마틴 퍼아이오디네인(23.2 g, 54.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한 후, Na_2SO_3 포화 수용액(200 mL)을 첨가하여 퀜칭하고 DCM(2 x 80 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-25% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온을 수득하였다. MS = 289.8/291.8 $[M+H_2O+H]^+$.

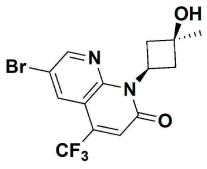
[3725] **단계 3: 1-(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온**



[3726]

[3727] DMSO(35 mL) 중 1-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온(4.00 g, 14.7 mmol) 및 (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(2.02 g, 14.7 mmol, HCl 염)의 혼합물에 DIPEA(7.68 mL, 44.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(150 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-25% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온을 수득하였다. MS = 352.9/354.8 $[M+H]^+$.

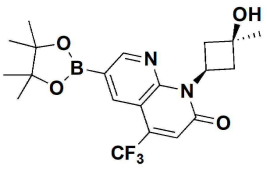
[3728] **단계 4: 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[3729]

[3730] THF(40 mL) 중 에틸 2-다이에톡시포스포릴아세테이트(2.22 mL, 11.2 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 *t*-BuOK(2.10 g, 18.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 0 ℃까지 냉각하였다. THF(25 mL) 중 1-(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온(3.30 g, 9.34 mmol)의 용액을 0 ℃ 혼합물에 적가하였다. 2시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, NH_4Cl 포화 수용액(60 mL)을 첨가하여 퀜칭하였다. 유기층을 분리하였고 수성층을 EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-17% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 377.0/378.9 $[M+H]^+$.

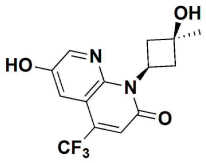
[3731] **단계 5: 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-4-(트라이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[3732]

[3733] 1,4-다이옥세인(20 mL) 중 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.30 g, 3.45 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(1.75 g, 6.89 mmol), KOAc(846 mg, 8.62 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(126 mg, 172 μmol)의 혼합물을 N_2로 (3회) 퍼징하고 16시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-4-(트라이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

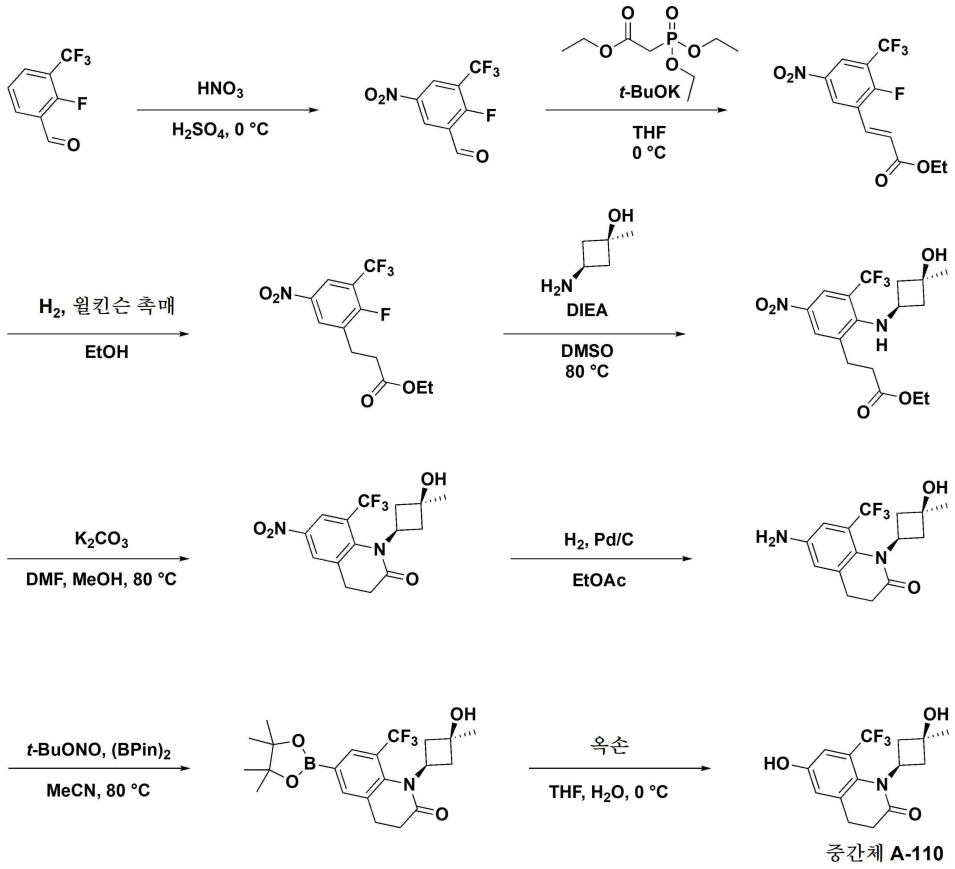
[3734] **단계 6: 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[3735]

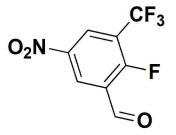
[3736] THF(20 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-4-(트라이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.50 g, 3.54 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 옥손(2.61 g, 4.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 내지 10 ℃까지 냉각하고 Na_2SO_3 포화 용액(60 mL)을 0 내지 10 ℃에서 첨가하여 퀜칭하고 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**중간체 A-109**)을 수득하였다. MS = 315.0 $[M+H]^+$.

[3737] **중간체 A-110에 대한 일반 절차**



[3738]

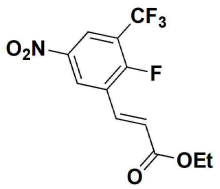
[3739] **단계 1: 2-플루오로-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드**



[3740]

[3741] -5 내지 0 ℃에서 H_2SO_4(50 mL) 중 2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드(7.19 mL, 52.1 mmol)의 용액이 담겨있는 자석 교반 막대 및 온도계를 구비한 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 HNO_3(21.1 mL, 468 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(80 mL)에 붓고, 고체 $NaHCO_3$을 첨가하여 pH = 7까지 조정하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-3% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 2-플루오로-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H).

[3742] **단계 2: 에틸 (2*E*)-3-[2-플루오로-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]프로프-2-에노에이트**

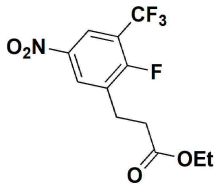


[3743]

[3744] THF(300 mL) 중 에틸 2-(다이에톡시포스포릴)아세테이트(13.8 mL, 69.6 mmol)의 0 ℃ 용액에 *t*-BuOK(8.52 g, 75.9 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. THF(30 mL) 중 2-플루오로-5-나이

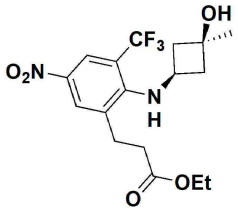
트로-3-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드(15.0 g, 63.3 mmol)의 용액을 0 ℃ 혼합물에 첨가하였고 반응물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 동안 교반하였다. H_2O(100 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-10% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 에틸 (2*E*)-3-[2-플루오로-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]프로프-2-에노에이트를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.66 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3745] **단계 3: 에틸 3-[2-플루오로-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]프로파노에이트**

[3746] 

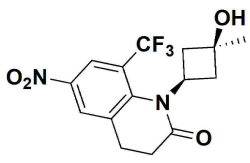
[3747] EtOH(200 mL) 중 에틸 (2*E*)-3-[2-플루오로-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]프로프-2-에노에이트(8.00 g, 26.0 mmol)의 용액에 클로로트리스(트라이페닐포스핀)로듐(I)(1.20 g, 1.30 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 H_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 1시간 동안 실온에서 H_2(15 psi)하에 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-8% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 에틸 3-[2-플루오로-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]프로파노에이트를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (s, 1H), 8.41 (s 1H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3748] **단계 4: 에틸 3-(5-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)페닐)프로파노에이트**

[3749] 

[3750] DMSO(100 mL) 중 에틸 3-[2-플루오로-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]프로파노에이트(7.00 g, 22.6 mmol)의 용액에 (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(3.43 g, 24.9 mmol, HCl 염) 및 DIEA(11.8 mL, 67.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(80 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-10% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 에틸 3-(5-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)페닐)프로파노에이트를 수득하였다. MS = 391.1 $[M+H]^+$.

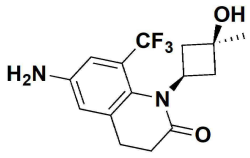
[3751] **단계 5: 6-나이트로-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**

[3752] 

[3753] DMF(80 mL) 및 MeOH(10 mL) 중 에틸 3-(5-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-

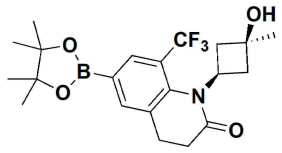
(트라이플루오로메틸)페닐)프로파노에이트(7.00 g, 17.9 mmol)의 용액에 K_2CO_3(7.44 g, 53.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(100 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 10-27% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-나이트로-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온을 수득하였다. MS = 345.1 $[M+H]^+$.

[3754] **단계 6: 6-아미노-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**

[3755] 

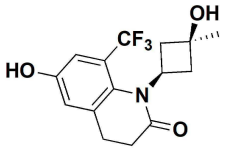
[3756] N_2 분위기하에 EtOAc(60 mL) 중 6-나이트로-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(3.00 g, 8.71 mmol)의 용액에 Pd/C(244 mg, 10 wt%, 0.231 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 H_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 실온에서 H_2(15 psi)하에 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 6-아미노-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 315.1 $[M+H]^+$.

[3757] **단계 7: 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**

[3758] 

[3759] N_2 분위기하에 MeCN(10 mL) 중 6-아미노-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(1.00 g, 3.18 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이토)다이보론(970 mg, 3.82 mmol) 및 아질산 삼차-뷰틸(492 mg, 4.77 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(20 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 426.1 $[M+H]^+$.

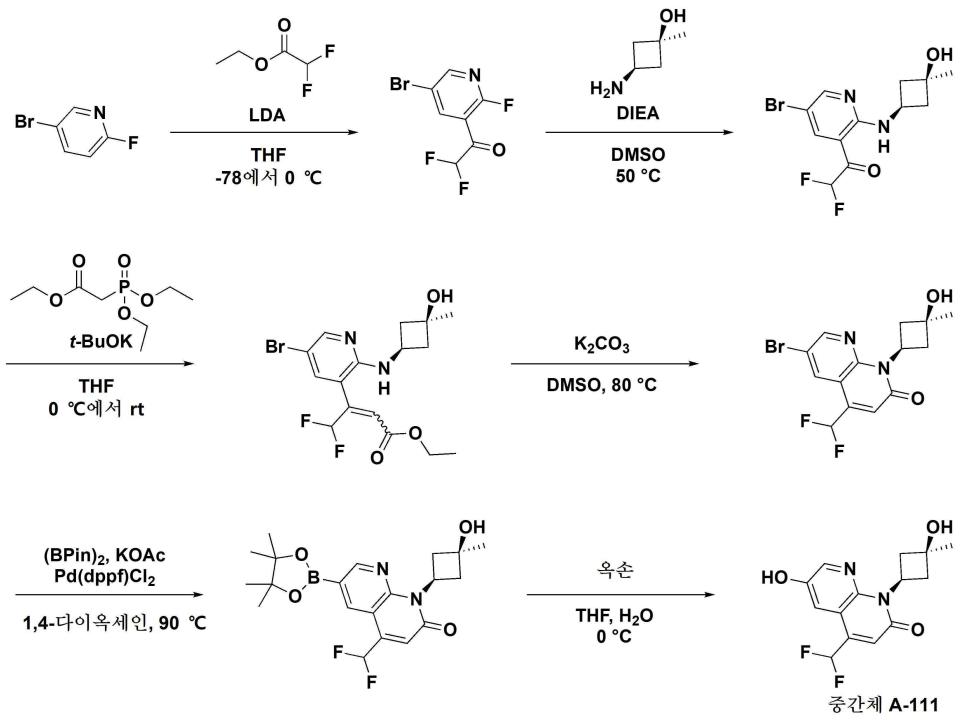
[3760] **단계 8: 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온**

[3761] 

[3762] THF(9 mL) 및 H_2O(3 mL) 중 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(800 mg, 1.88 mmol)의 용액에 옥손(1.16 g, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 포화 수성 Na_2SO_3(20 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트

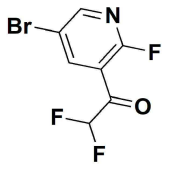
라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(**중간체 A-110**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 316.0 $[M+H]^+$.

[3763] **중간체 A-111에 대한 일반 절차**



[3764]

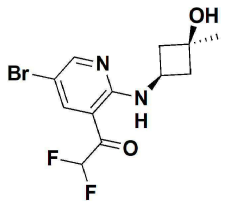
[3765] **단계 1: 1-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로에탄-1-온**



[3766]

[3767] N_2 분위기하에 THF(45 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-피리딘(2.92 mL, 28.4 mmol)의 -78 ℃ 혼합물에 THF 중 2.0 M의 LDA(17.1 mL, 34.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 -78 ℃에서 N_2 분위기하에 교반한 후, THF(5 mL) 중 에틸 2,2-다이플루오로아세테이트(5.29 g, 42.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 추가로 2시간 동안 -78 ℃에서 N_2 분위기하에 교반한 후, 0 ℃까지 가온하였다. NH_4Cl 포화 수용액(50 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-20% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로에탄-1-온을 수득하였다. MS = 272.0/273.9 $[M+H+H_2O]^+$.

[3768] **단계 2: 1-(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로에탄-1-온**

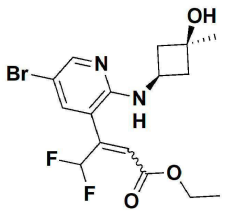


[3769]

[3770] DMSO(20 mL) 중 1-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로에탄-1-온(1.80 g, 7.09 mmol) 및 (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(1.07 g, 7.80 mmol, HCl 염)의 용액에 DIEA(4.94 mL, 28.4 mmol)를

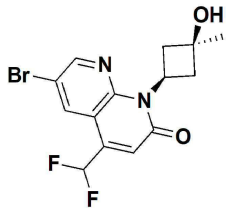
첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 50 ℃에서 교반한 후, 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(20 mL)를 첨가하여 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-30% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로에탄-1-온을 수득하였다. MS = 335.0/336.9 $[M+H]^+$.

[3771] **단계 3: 에틸 3-(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)-4,4-다이플루오로뷰트-2-에노에이트**

[3772] 

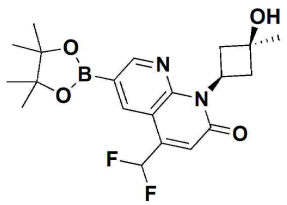
[3773] THF(10 mL) 중 에틸 2-다이에톡시포스포릴아세테이트(803 mg, 3.58 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 *t*-BuOK(670 mg, 5.97 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 1시간 동안 교반한 후, 0 ℃까지 냉각하고 THF(3 mL) 중 1-(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로에탄-1-온(1.00 g, 2.98 mmol)의 용액을 적가하였다. 그 후, 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, H_2O(15 mL)를 첨가하여 퀜칭하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-40% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 에틸 3-(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)-4,4-다이플루오로뷰트-2-에노에이트를 수득하였다. MS = 405.0/407.0 $[M+H]^+$.

[3774] **단계 4: 6-브로모-4-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[3775] 

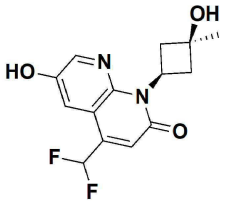
[3776] DMSO(10 mL) 중 에틸 3-(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)-4,4-다이플루오로뷰트-2-에노에이트(730 mg, 1.80 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(747 mg, 5.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(20 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-35% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-브로모-4-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 359.0/361.0 $[M+H]^+$.

[3777] **단계 5: 4-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[3778] 

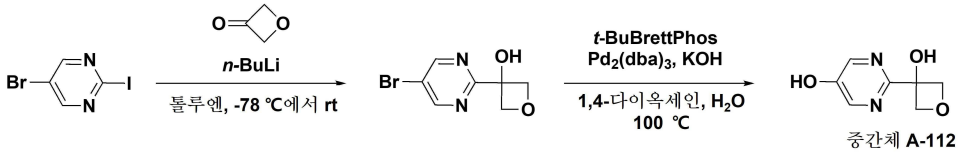
[3779] 1,4-다이옥세인(4 mL) 중 6-브로모-4-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(300 mg, 835 μmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(318 mg, 1.25 mmol), KOAc(205 mg, 2.09 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(34.1 mg, 41.8 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 12시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 4-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3780] **단계 6: 4-(다이플루오로메틸)-6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[3781] 

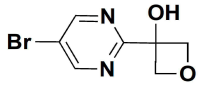
[3782] THF(5 mL) 및 H_2O(2 mL) 중 4-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(400 mg, 985 μmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(424 mg, 689 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, Na_2SO_3 포화 수용액(20 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-40% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 4-(다이플루오로메틸)-6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**중간체 A-111**)을 수득하였다. MS = 297.0 $[M+H]^+$.

[3783] **중간체 A-112에 대한 일반 절차**

[3784] 

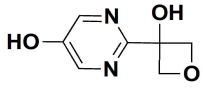
중간체 **A-112**

[3785] **단계 1: 3-(5-브로모피리미딘-2-일)옥세탄-3-올**

[3786] 

[3787] N_2 분위기하에 톨루엔(40 mL) 중 5-브로모-2-아이오도-피리미딘(5.00 g, 17.6 mmol)의 -78 ℃ 혼합물에 *n*-헥세인 중 2.5 M의 *n*-BuLi(7.37 mL, 18.4 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 -78 ℃에서 N_2 분위기하에 교반한 후, 톨루엔(20 mL) 중 옥세탄-3-온(1.52 g, 21.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 -78 ℃에서 교반한 후, 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 NH_4Cl 포화 수용액(50 mL)을 첨가하여 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 100% EtOAc)로 정제하여 3-(5-브로모피리미딘-2-일)옥세탄-3-올을 수득하였다. MS = 231.0/233.0 $[M+H]^+$.

[3788] **단계 2: 2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리미딘-5-올**

[3789] 

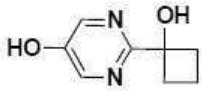
[3790] 1,4-다이옥세인(10 mL) 및 H_2O(5 mL) 중 3-(5-브로모피리미딘-2-일)옥세탄-3-올(1.00 g, 4.33 mmol),

$Pd_2(dba)_3$(79.3 mg, 86.6 μmol), KOH(729 mg, 13.0 mmol) 및 다이-삼차-뷰틸-[2,3,4,5-테트라메틸-6-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(208 mg, 433 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 4시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 H_2O(20 mL)를 첨가하여 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리미딘-5-올(**중간체 A-112**)을 수득하였다. MS = 169.1 $[M+H]^+$.

[3791] 적절한 출발 물질 또는 공통 중간체를 사용하여 **중간체 A-112**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 11.2에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

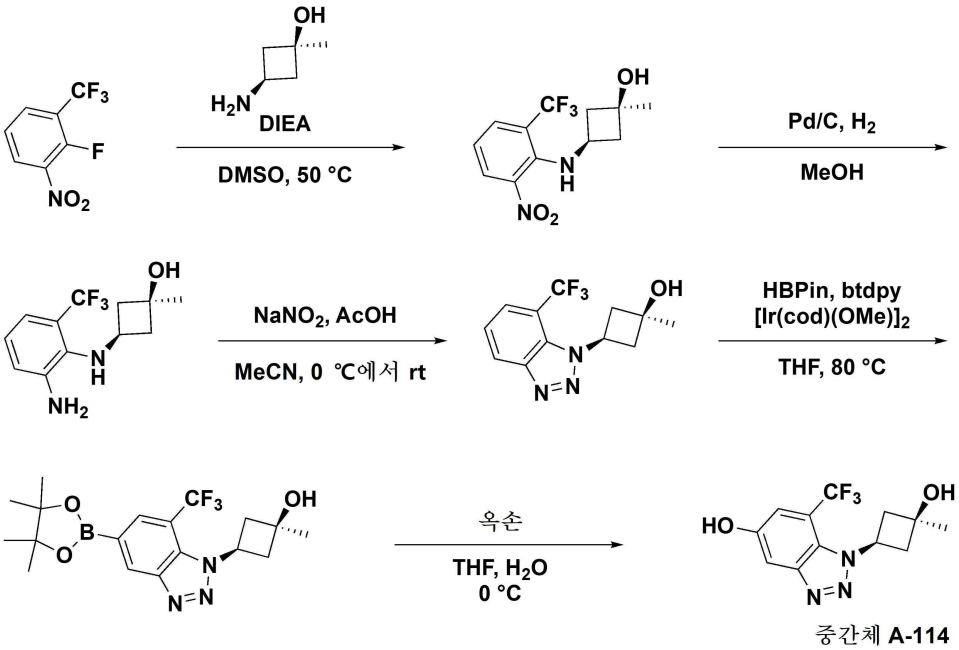
[3792] **중간체 A-113에 대한 일반 절차**

[3793] [표 11.2]

중간체	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
A-113		2-(1-하이드록시사이클로뷰틸)피리미딘-5-올	계산치 167.1 실측치 167.1

[3794]

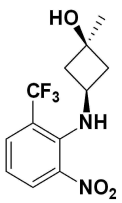
[3795] **중간체 A-114에 대한 일반 절차**



중간체 **A-114**

[3796]

[3797] **단계 1: (시스)-1-메틸-3-{[2-나이트로-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}사이클로뷰탄-1-올**

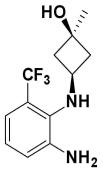


[3798]

[3799] DMSO(15 mL) 중 2-플루오로-1-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)벤젠(1.50 g, 7.17 mmol), DIEA(3.71 g, 28.7 mmol) 및 (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(1.09 g, 7.89 mmol, HCl 염)의 혼합물을 2시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(3 x 60 mL)로 추출

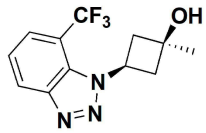
하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 (시스)-1-메틸-3-{[2-나이트로-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 290.9 $[M+H]^+$.

[3800] **단계 2: (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3801] 

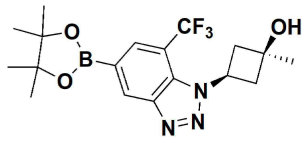
[3802] MeOH(100 mL) 중 Pd/C(4.00 g, 10 wt%, 3.78 mmol)의 혼합물에 (시스)-1-메틸-3-{[2-나이트로-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}사이클로뷰탄-1-올(6.00 g, 20.67 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 H_2 분위기(15 psi)하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 261.0 $[M+H]^+$.

[3803] **단계 3: (시스)-1-메틸-3-[7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올**

[3804] 

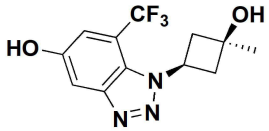
[3805] AcOH(4 mL) 및 MeCN(20 mL) 중 3-[2-아미노-6-(트라이플루오로메틸)아닐리노]-1-메틸-사이클로뷰탄올(2.00 g, 7.68 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 $NaNO_2$(1.06 g, 15.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 용액(100 mL)으로 희석하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (시스)-1-메틸-3-[7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 272.0 $[M+H]^+$.

[3806] **단계 4: (시스)-1-메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올**

[3807] 

[3808] THF(30 mL) 중 (시스)-1-메틸-3-[7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올(2.30 g, 8.48 mmol), 피나콜보레인(12.3 mL, 84.8 mmol), 4,4-다이-삼차-뷰틸-2,2'-다이피리딘(228 mg, 0.848 mmol) 및 (1,5-사이클로옥타다이엔)(메톡시)이리듐(I)이합체(281 mg, 0.424 mmol)의 혼합물을 N_2로 10분 동안 탈기한 후, 16시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 (시스)-1-메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

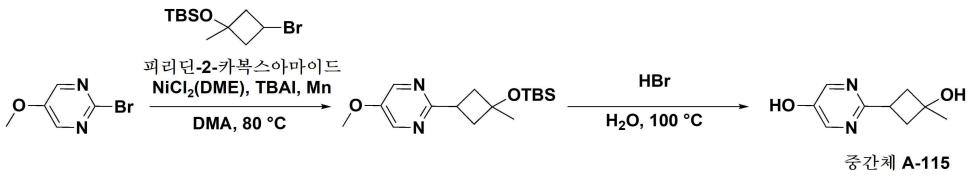
[3809] **단계 5: 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-5-올**

[3810] 

[3811] THF(20 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 (시스)-1-메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-7-(트라이

플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올(3.3 g, 8.31 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(15.3 g, 24.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 Na_2SO_3 포화 수용액으로 퀜칭하였다. 혼합물을 클로로폼(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-60% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,2,3-벤조트라이아졸-5-올(**중간체 A-114**)을 수득하였다. MS = 288.0 $[M+H]^+$.

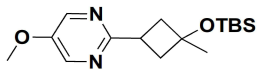
[3812] **중간체 A-115에 대한 일반 절차**



중간체 **A-115**

[3813]

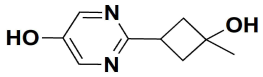
[3814] **단계 1: 2-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-5-메톡시피리미딘**



[3815]

[3816] 글로브 박스에서, 자석 교반 막대를 구비한 바이알에 DMA(80 mL) 중 2-브로모-5-메톡시피리미딘(1.00 g, 5.30 mmol) 및 (3-브로모-1-메틸-사이클로뷰톡시)-삼차-뷰틸-다이메틸-실레인(7.40 g, 26.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 망가니즈(3.49 g, 63.5 mmol), 피리딘-2-카복스아미딘 하이드로클로라이드(2.50 g, 15.9 mmol), TBAI(1.35 g, 3.65 mmol) 및 다이클로로(다이메톡시에테인)니켈(872 mg, 3.97 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 Ar로 10분 동안 퍼징한 후, 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 퀜칭하고 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-25% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 2-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-5-메톡시피리미딘을 수득하였다. MS = 309.4 $[M+H]^+$.

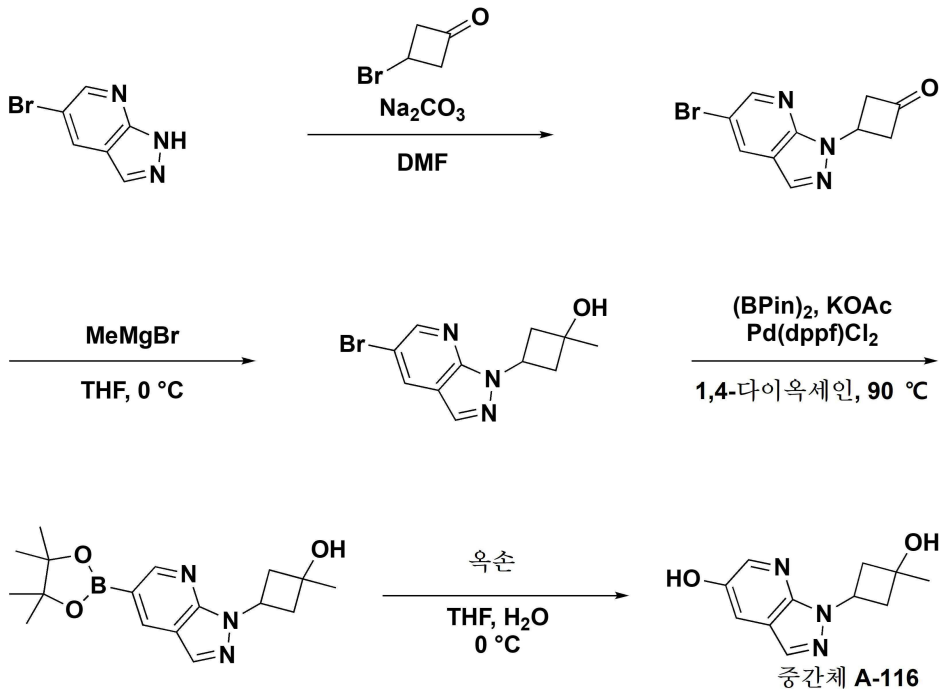
[3817] **단계 2: 2-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)피리미딘-5-올**



[3818]

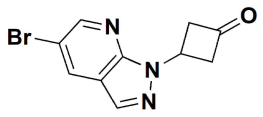
[3819] H_2O(7 mL) 중 2-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-5-메톡시피리미딘(350 mg, 1.13 mmol)의 용액에 HBr(7.00 mL, 51.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, $NaHCO_3$ 포화 수용액(15 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 1-20% MeCN:H_2O 중 10 mM TFA)로 정제하여 2-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)피리미딘-5-올(**중간체 A-115**)을 수득하였다. MS = 181.0 $[M+H]^+$.

[3820] **중간체 A-116에 대한 일반 절차**



[3821]

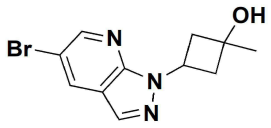
[3822] **단계 1: 3-{5-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-1-일}사이클로뷰탄-1-온**



[3823]

[3824] DMF(45 mL) 중 5-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘(5.00 g, 25.3 mmol)의 용액에 Na_2CO_3(5.35 g, 50.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반한 후, DMF(5 mL) 중 3-브로모사이클로뷰탄온(8.28 g, 55.6 mmol)의 용액을 주사기 펌프로 2시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(50 mL)를 첨가하여 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 3-{5-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-1-일}사이클로뷰탄-1-온(제1 용출 이성질체)을 수득하였다. MS = 266.0/268.0 $[M+H]^+$.

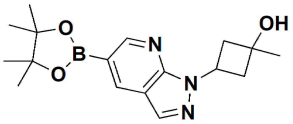
[3825] **단계 2: 3-{5-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-1-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**



[3826]

[3827] N_2 분위기하에 THF(4 mL) 중 3-(5-브로모피라졸로[3,4-*b*]피리딘-1-일)사이클로뷰탄온(400 mg, 1.50 mmol)의 0 ℃ 용액에 THF 중 3.0 M의 MeMgBr(0.55 mL, 1.65 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 3시간 동안 0 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. NH_4Cl 포화 수용액(15 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-25% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 3-{5-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-1-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 282.0/284.0 $[M+H]^+$.

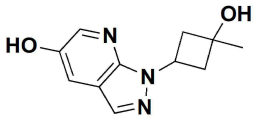
[3828] **단계 3: 1-메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-1-일]사이클로뷰탄-1-올**



[3829]

[3830] 1,4-다이옥세인(3.3 mL) 중 3-{5-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-1-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(170 mg, 0.603 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(184 mg, 0.723 mmol), KOAc(148 mg, 1.51 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(49.1 mg, 60.3 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 1-메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-1-일]사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 330.2 $[M+H]^+$.

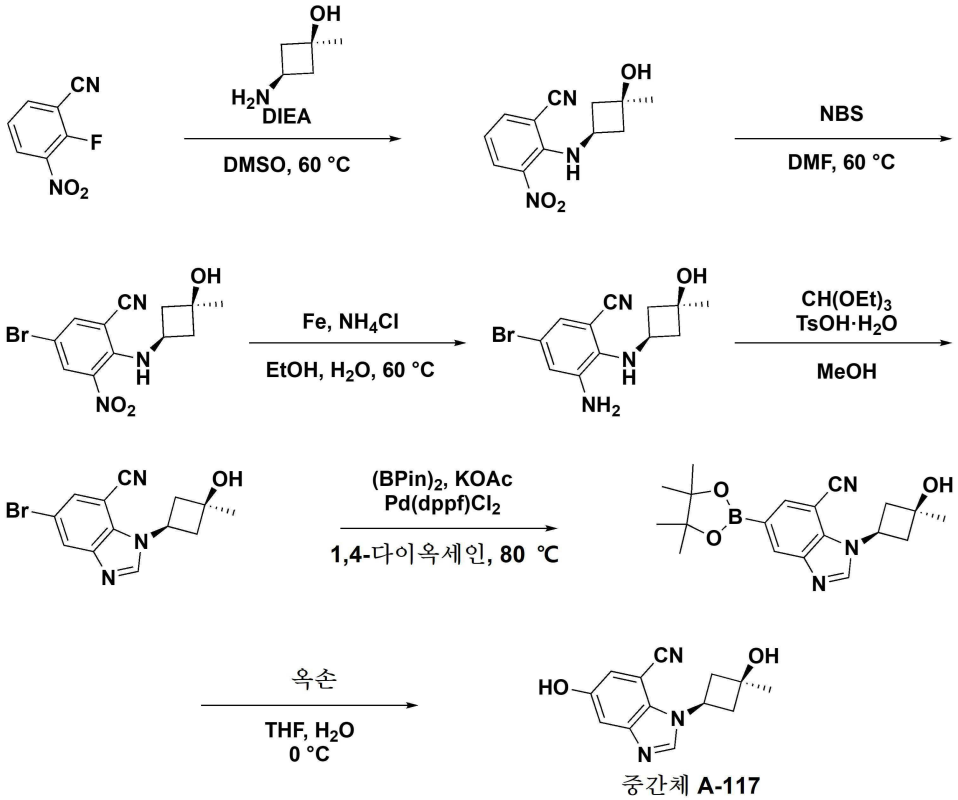
[3831] **단계 4. 1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-올**



[3832]

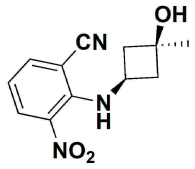
[3833] THF(5 mL) 및 H_2O(2.5 mL) 중 1-메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-1-일]사이클로뷰탄-1-올(330 mg, 1.00 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(616 mg, 1.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, Na_2SO_3 포화 수용액을 첨가하여 퀜칭하였다. 혼합물을 클로로폼(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-60% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-올(**중간체 A-116**)을 수득하였다. MS = 220.1 $[M+H]^+$.

[3834] **중간체 A-117에 대한 일반 절차**



[3835]

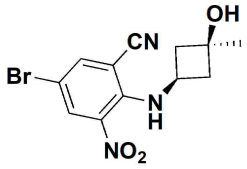
[3836] **단계 1: 3-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}벤조나이트릴**



[3837]

[3838] DMSO(25 mL) 중 2-플루오로-3-나이트로-벤조나이트릴(2.50 g, 15.1 mmol)의 용액에 DIEA(7.86 mL, 45.2 mmol) 및 (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(1.67 g, 16.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 여과하고 진공 농축하여 3-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}벤조나이트릴을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 248.3 $[M+H]^+$.

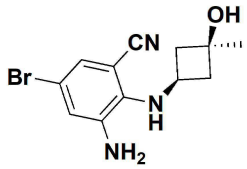
[3839] **단계 2: 5-브로모-3-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}벤조나이트릴**



[3840]

[3841] DMF(25 mL) 중 3-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}벤조나이트릴(2.50 g, 10.1 mmol)의 용액에 NBS(3.60 g, 20.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-브로모-3-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}벤조나이트릴을 수득하였다.

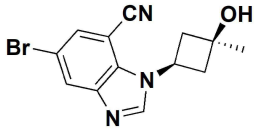
[3842] **단계 3: 5-브로모-3-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}벤조나이트릴**



[3843]

[3844] EtOH(20 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 5-브로모-3-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}벤조나이트릴(2.00 g, 6.13 mmol)의 용액에 Fe(3.42 g, 61.3 mmol) 및 NH_4Cl(4.92 g, 92.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였다. 여과물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 5-브로모-3-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}벤조나이트릴을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 295.9/297.9 $[M+H]^+$.

[3845] **단계 4: 5-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴**

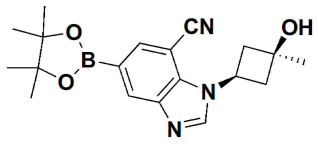


[3846]

[3847] MeOH(15 mL) 중 5-브로모-3-나이트로-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}벤조나이트릴(1.80 g, 6.08 mmol)의 용액에 오쏘폼산 트라이에틸(3.03 mL, 18.23 mmol) 및 TsOH·H_2O(116 mg, 0.608 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출

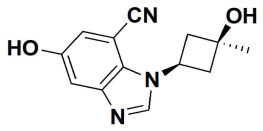
하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-70% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴을 수득하였다. MS = 305.8/307.9 $[M+H]^+$.

[3848] **단계 5: 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴**

[3849] 

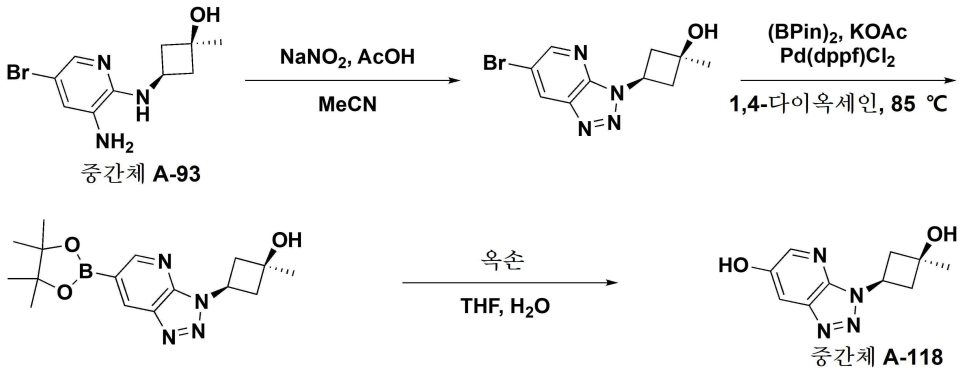
[3850] 1,4-다이옥세인(20 mL) 중 5-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴(1.15 g, 3.76 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이토)다이보론(4.77 g, 18.8 mmol), KOAc(737 mg, 7.51 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(275 mg, 376 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 10분 동안 퍼징한 후, 16시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3851] **단계 6: 5-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴**

[3852] 

[3853] THF(10 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴(1.30 g, 3.68 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(2.26 g, 3.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-80% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴(**중간체 A-117**)을 수득하였다. MS = 244.0 $[M+H]^+$.

[3854] **중간체 A-118에 대한 일반 절차**

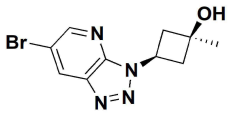


중간체 **A-93**

중간체 **A-118**

[3855]

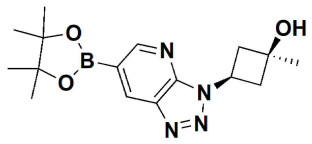
[3856] **단계 1: (시스)-3-{6-브로모-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3857] 

[3858] AcOH(10 mL) 및 MeCN(3 mL) 중 (시스)-3-[(3-아미노-5-브로모피리딘-2-일)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(**중간체 A-93**, 1.00 g, 3.67 mmol)의 용액에 $NaNO_2$(507 mg, 7.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에

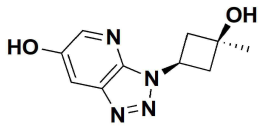
서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (시스)-3-{6-브로모-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 282.8/284.9 $[M+H]^+$.

[3859] **단계 2: (시스)-1-메틸-3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일]사이클로뷰탄-1-올**

[3860] 

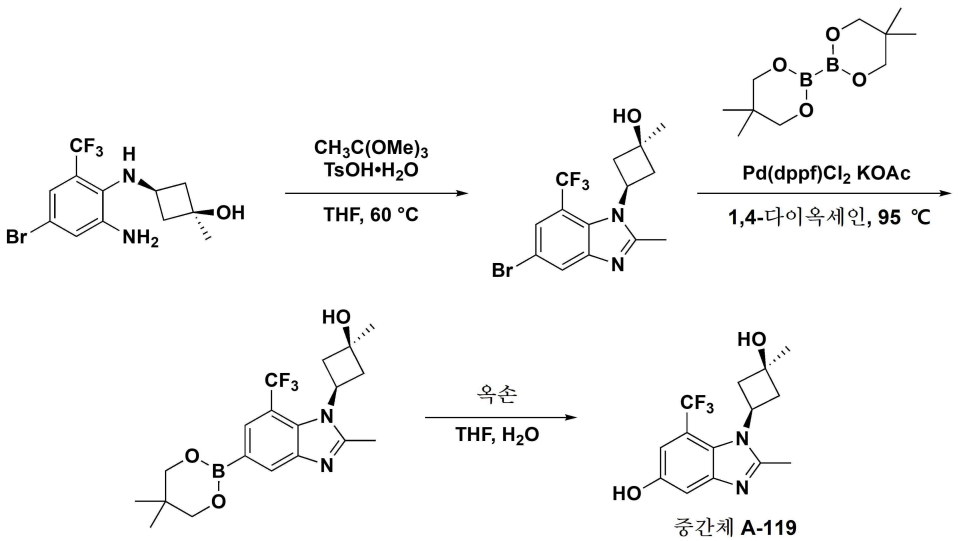
[3861] 1,4-다이옥세인(10 mL) 중 (시스)-3-{6-브로모-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(400 mg, 1.41 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(431 mg, 1.70 mmol), KOAc(277 mg, 2.83 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(103 mg, 141 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 10분 동안 퍼징한 후, 16시간 동안 85 ℃에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 (시스)-1-메틸-3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일]사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다.

[3862] **단계 3: 3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-6-올**

[3863] 

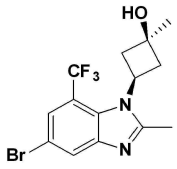
[3864] THF(5 mL) 및 H_2O(5 mL) 중 (시스)-1-메틸-3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일]사이클로뷰탄-1-올(400 mg, 1.21 mmol)의 용액에 옥손(745 mg, 1.21 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-85% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-6-올(**중간체 A-118**)을 수득하였다. MS = 221.2 $[M+H]^+$.

[3865] **중간체 A-119에 대한 일반 절차**

[3866] 

중간체 **A-119**

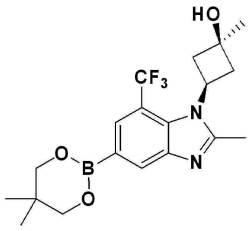
[3867] **단계 1: (시스)-3-(5-브로모-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**



[3868]

[3869] THF(30 mL) 중 (시스)-3-{[2-아미노-4-브로모-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(**중간체 A-92**에 대한 일반 절차, 단계 3, 2.00 g, 5.90 mmol) 및 1,1,1-트라이메톡시에테인(2.13 g, 17.7 mmol)의 용액에 TsOH·H_2O(112 mg, 589 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-50% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-(5-브로모-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 363.0/365.0 $[M+H]^+$.

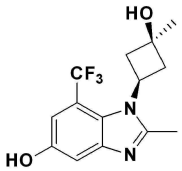
[3870] **단계 2: (시스)-3-(5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**



[3871]

[3872] 1,4-다이옥세인(30 mL) 중 (시스)-3-(5-브로모-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(2.00 g, 5.51 mmol), 2-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리네인(2.49 g, 11.0 mmol), Pd(dppf)Cl_2(403 mg, 551 μmol) 및 KOAc(1.62 g, 16.5 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 16시간 동안 95 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 70-85% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-(5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 329.1 $[M-C_5H_8+H]^+$.

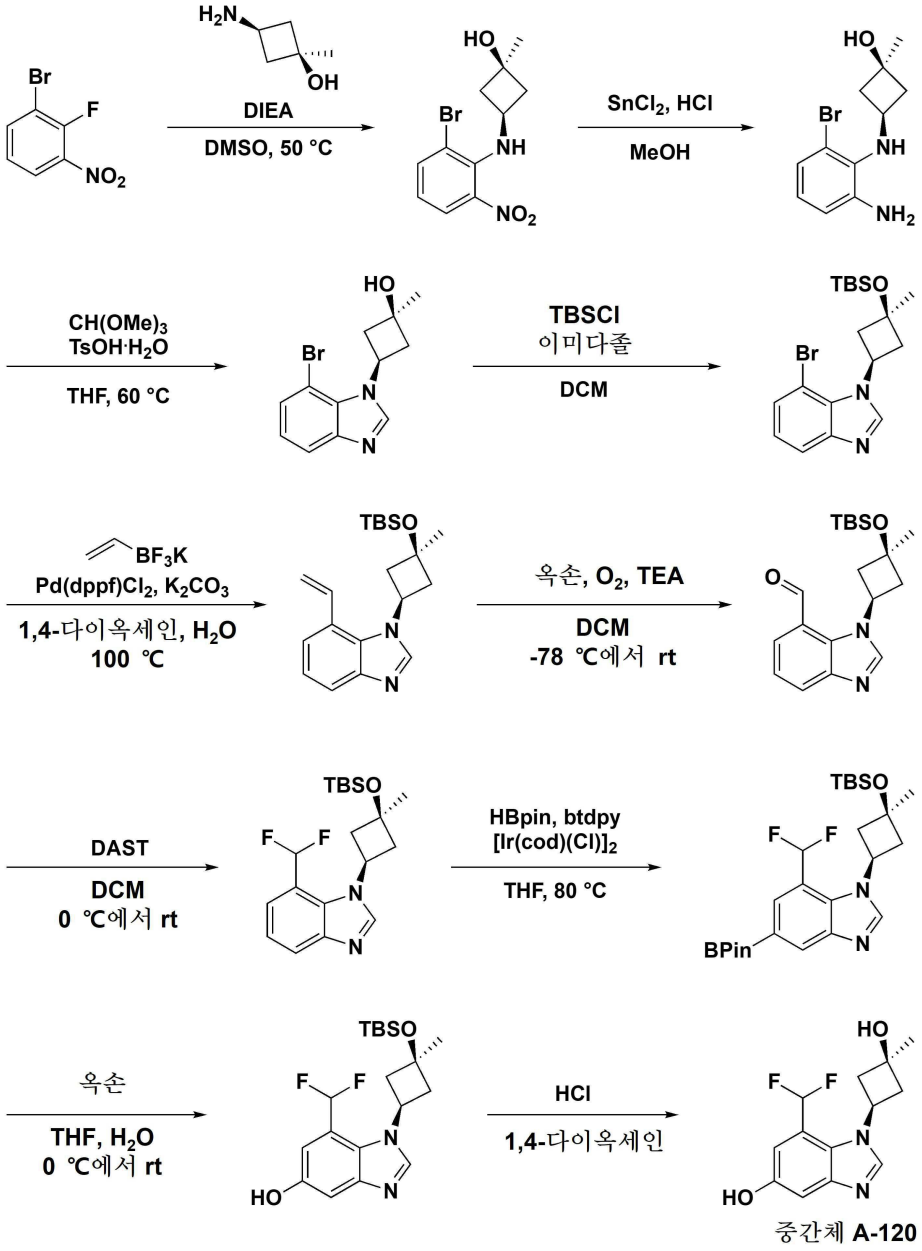
[3873] **단계 3: 1-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-올**



[3874]

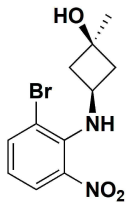
[3875] THF(30 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 (시스)-3-(5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(2.00 g, 6.10 mmol)의 용액에 옥손(3.75 g, 6.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2SO_3 포화 수용액(30 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-올(**중간체 A-119**)을 수득하였다. MS = 301.1 $[M+H]^+$.

[3876] 중간체 A-120에 대한 일반 절차



[3877]

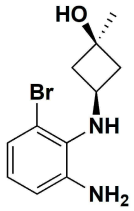
[3878] 단계 1: (시스)-3-((2-브로모-6-나이트로페닐)아미노)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올



[3879]

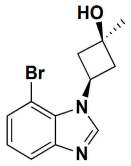
[3880] DMSO(60 mL) 중 1-브로모-2-플루오로-3-나이트로-벤젠(11.0 g, 50.0 mmol) 및 (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(8.26 g, 60.0 mmol, HCl 염)의 용액에 DIEA(34.9 mL, 200 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 그 후, H_2O(150 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O(3 x 100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 (시스)-3-[(2-브로모-6-나이트로페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 301.1/303.1 $[M+H]^+$.

[3881] **단계 2: (시스)-3-((2-아미노-6-브로모페닐)아미노)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3882] 

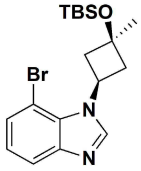
[3883] MeOH(120 mL) 및 12 M의 수성 HCl(30 mL, 360 mmol) 중 (시스)-3-[(2-브로모-6-나이트로페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(16.4 g, 54.5 mmol)의 용액에 $SnCl_2$(31.0 g, 163 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 10% NaOH 수용액을 이용하여 pH = 8까지 조정한 후, EtOAc(3 x 250 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-45% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-[(2-아미노-6-브로모페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 271.2/273.2 $[M+H]^+$.

[3884] **단계 3: (시스)-3-(7-브로모-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3885] 

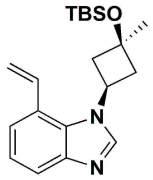
[3886] THF(130 mL) 중 (시스)-3-[(2-아미노-6-브로모페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(13.8 g, 50.7 mmol)의 용액에 TsOH · H_2O(1.93 g, 10.1 mmol) 및 오쏘폼산 트라이메틸(11.0 mL, 101 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(300 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$(2 x 200 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조생성물을 MTBE(40 mL)로 연화한 후, 필터 케이크를 여과를 통해 단리하고 진공 건조시켜 (시스)-3-(7-브로모-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 281.2/283.2 $[M+H]^+$.

[3887] **단계 4: 7-브로모-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸**

[3888] 

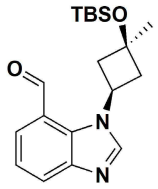
[3889] DCM(150 mL) 중 (시스)-3-(7-브로모-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(12.5 g, 44.4 mmol)의 용액에 TBSCl(20.1 g, 133 mmol) 및 이미다졸(18.2 g, 267 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. H_2O(200 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, DCM(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(2 x 200 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-8% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 7-브로모-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸을 수득하였다. MS = 395.3/397.3. $[M+H]^+$.

[3890] **단계 5: 7-에텐일-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸**

[3891] 

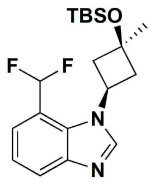
[3892] 1,4-다이옥세인(140 mL) 및 H_2O(35 mL) 중 7-브로모-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸(16.9 g, 42.7 mmol), 포타슘 바이닐트라이플루오로보레이트(17.2 g, 128 mmol), K_2CO_3(17.7 g, 128 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(3.13 g, 4.27 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 16시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축한 후, H_2O(200 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 220 g 카트리지, 0-20% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 7-에텐일-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸을 수득하였다. MS = 343.2 $[M+H]^+$.

[3893] **단계 6: 1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카브알데하이드**

[3894] 

[3895] DCM(40 mL) 중 7-에텐일-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸(3.00 g, 8.76 mmol)의 -78 ℃ 용액에 20분 동안 오존을 버블링하였다. 그 후, 생성된 용액을 TEA(886 mg, 8.76 mmol)로 처리하기 전, 추가로 10분 동안 O_2로 퍼징한 후, 혼합물을 10분 동안 실온까지 가온되게 두었다. 반응 혼합물을 3.0 M의 HCl 수용액을 이용하여 pH = 5까지 조정한 후, DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카브알데하이드를 수득하였다. MS = 345.3. $[M+H]^+$.

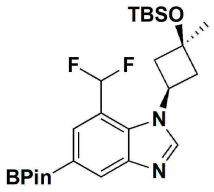
[3896] **단계 7: 7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸**

[3897] 

[3898] DCM(30 mL) 중 1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카브알데하이드(2.54 g, 7.37 mmol)의 0 ℃ 용액에 DAST(4.16 g, 25.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(50 mL)를 첨가하여 퀜칭한 후, DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(3 x 50 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸을 수득하였다. MS = 367.3 $[M+H]^+$.

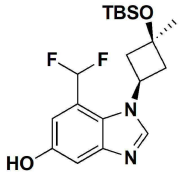
[3899] **단계 8: 7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(4,4,5,5-테**

트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-1,3-벤조다이아졸

[3900] 

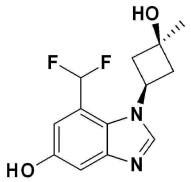
[3901] THF(10 mL) 중 7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸(500 mg, 1.36 mmol)의 용액에 피나콜보레인(2.62 g, 20.5 mmol), 4,4'-다이-삼차-뷰틸-2,2'-다이피리딜(73.2 mg, 273 μmol) 및 (1,5-사이클로옥타다이엔)(메톡시)이리듐(I)이합체(91.6 mg, 136 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 32시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-1,3-벤조다이아졸을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 493.2 $[M+H]^+$.

[3902] **단계 9: 7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올**

[3903] 

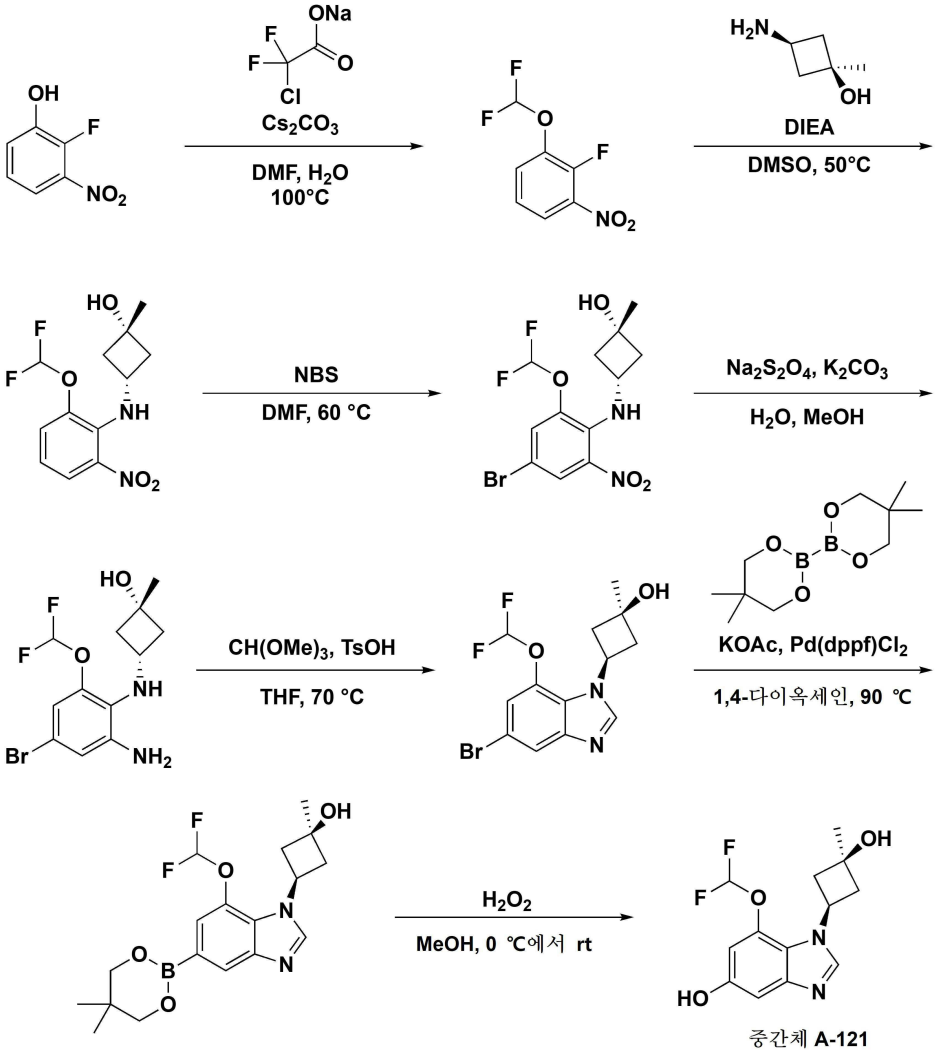
[3904] H_2O(5 mL) 및 THF(5 mL) 중 7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-1,3-벤조다이아졸(700 mg, 1.42 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(1.31 g, 2.13 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. Na_2SO_3 포화 수용액(100 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 40-70% MeCN:H_2O 중 10 mM TFA)로 정제하여 7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올을 수득하였다. MS = 383.2 $[M+H]^+$.

[3905] **단계 10: 7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올**

[3906] 

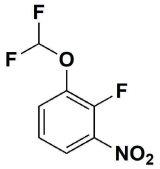
[3907] 1,4-다이옥세인(0.5 mL) 중 7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올(50.0 mg, 65.4 μmol)의 용액에 1,4-다이옥세인 중 4.0 M의 HCl(2.0 mL, 8.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하여 7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올(**중간체 A-120**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 269.1 $[M+H]^+$.

[3908] 중간체 A-121에 대한 일반 절차



[3909]

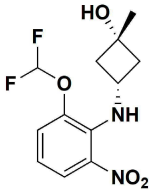
[3910] 단계 1: 1-(다이플루오로메톡시)-2-플루오로-3-나이트로-벤젠



[3911]

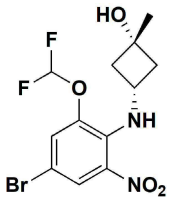
[3912] DMF(20 mL) 및 H_2O(4 mL) 중 2-플루오로-3-나이트로-페놀(2.00 g, 12.7 mmol) 및 Cs_2CO_3(12.4 g, 38.2 mmol)의 혼합물에 소듐 클로로다이플루오로아세테이트(19.4 g, 127 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(30 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-(다이플루오로메톡시)-2-플루오로-3-나이트로-벤젠을 수득하였다. MS = 208.0 $[M+H]^+$.

[3913] **단계 2: (시스)-3-{[2-(다이플루오로메톡시)-6-나이트로페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3914] 

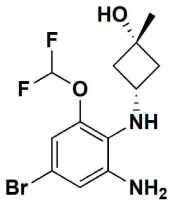
[3915] DMSO(12 mL) 중 1-(다이플루오로메톡시)-2-플루오로-3-나이트로-벤젠(1.20 g, 5.79 mmol)의 용액에 DIEA(3.00 g, 23.2 mmol) 및 (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(877 mg, 6.37 mmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 (시스)-3-{[2-(다이플루오로메톡시)-6-나이트로페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 288.9 $[M+H]^+$.

[3916] **단계 3: (시스)-3-{[4-브로모-2-(다이플루오로메톡시)-6-나이트로페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3917] 

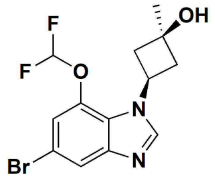
[3918] DMF(40 mL) 중 (시스)-3-{[2-(다이플루오로메톡시)-6-나이트로페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(1.80 g, 6.24 mmol)의 용액에 NBS(2.22 g, 12.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(120 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-{[4-브로모-2-(다이플루오로메톡시)-6-나이트로페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 367.0/369.0 $[M+H]^+$.

[3919] **단계 4: (시스)-3-{[2-아미노-4-브로모-6-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3920] 

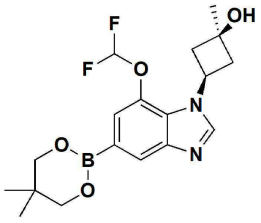
[3921] H_2O(5 mL) 중 K_2CO_3(1.88 g, 13.6 mmol)의 용액에 $Na_2S_2O_4$(1.42 g, 8.17 mmol)를 첨가한 후, MeOH(5 mL) 중 (시스)-3-{[4-브로모-2-(다이플루오로메톡시)-6-나이트로페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(1.00 g, 2.72 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. H_2O(50 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (시스)-3-{[2-아미노-4-브로모-6-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 337.0/339.0 $[M+H]^+$.

[3922] **단계 5: (시스)-3-[5-브로모-7-(다이플루오로메톡시)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3923] 

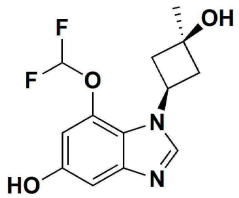
[3924] THF(11 mL) 중 (시스)-3-{[2-아미노-4-브로모-6-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(720 mg, 2.14 mmol)의 용액에 TsOH·H_2O(81.2 mg, 427 μmol) 및 오쏘폼산 트라이메틸(453 mg, 4.27 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(20 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 생성된 고체를 MTBE(20 mL)로 10분 동안 연화한 후, 필터 케이크를 여과를 통해 단리하고 진공 건조시켜 (시스)-3-[5-브로모-7-(다이플루오로메톡시)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 347.0/348.9 $[M+H]^+$.

[3925] **단계 6: (시스)-3-[7-(다이플루오로메톡시)-5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3926] 

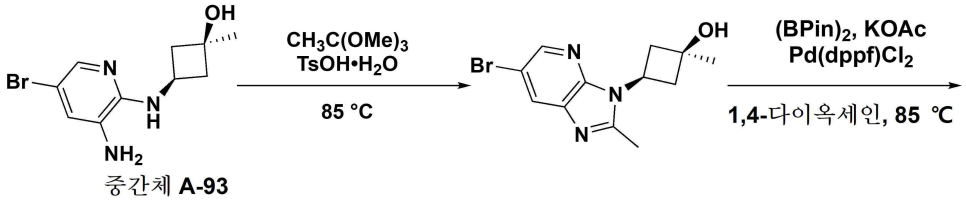
[3927] 1,4-다이옥세인(25 mL) 중 (시스)-3-[5-브로모-7-(다이플루오로메톡시)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(1.50 g, 4.32 mmol), 2-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리네인(2.93 g, 12.9 mmol), KOAc(1.06 g, 10.8 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(353 mg, 432 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 (시스)-3-[7-(다이플루오로메톡시)-5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 313.1 $[M-C_5H_8+H]^+$.

[3928] **단계 7: 7-(다이플루오로메톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올**

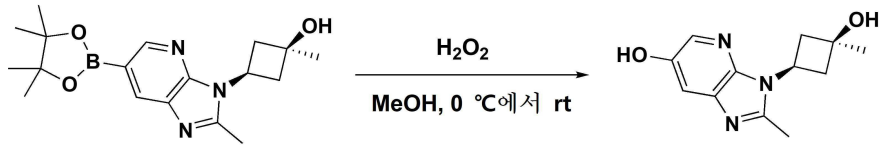
[3929] 

[3930] MeOH(25 mL) 중 (시스)-3-[7-(다이플루오로메톡시)-5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(2.00 g, 5.26 mmol)의 0 ℃ 용액에 H_2O 중 30% H_2O_2(10.2 mL, 106 mmol)를 적가하였다. 그 후, 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 Na_2SO_3 포화 수용액(20 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 7-(다이플루오로메톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올(**중간체 A-121**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 285.1 $[M+H]^+$.

[3931] **중간체 A-122에 대한 일반 절차**



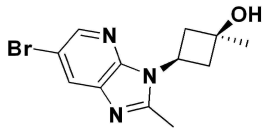
중간체 **A-93**



중간체 **A-122**

[3932]

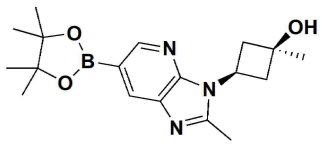
[3933] **단계 1: (시스)-3-{6-브로모-2-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**



[3934]

[3935] (시스)-3-[(3-아미노-5-브로모피리딘-2-일)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(**중간체 A-93**, 630 mg, 2.32 mmol), *p*TSA · H_2O(220 mg, 1.16 mmol) 및 트라이에틸 오쏘아세테이트(5.89 mL, 46.3 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 85 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각한 후, H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 조생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 50 g 카트리지, 0-100% EtOAc/헥세인)로 정제하여 (시스)-3-{6-브로모-2-메틸이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 296.2/298.2 $[M+H]^+$.

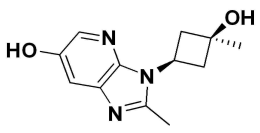
[3936] **단계 2: (시스)-1-메틸-3-[2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일]사이클로뷰탄-1-올**



[3937]

[3938] 1,4-다이옥세인(8 mL) 중 (시스)-3-{6-브로모-2-메틸이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(250 mg, 0.844 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(257 mg, 1.01 mmol.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(34 mg, 0.042 mmol) 및 KOAc(166 mg, 1.69 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 실온에서 퍼징한 후, 16시간 동안 85 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 (시스)-1-메틸-3-[2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일]사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 344.0 $[M+H]^+$.

[3939] **단계 3: 2-메틸-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-올**

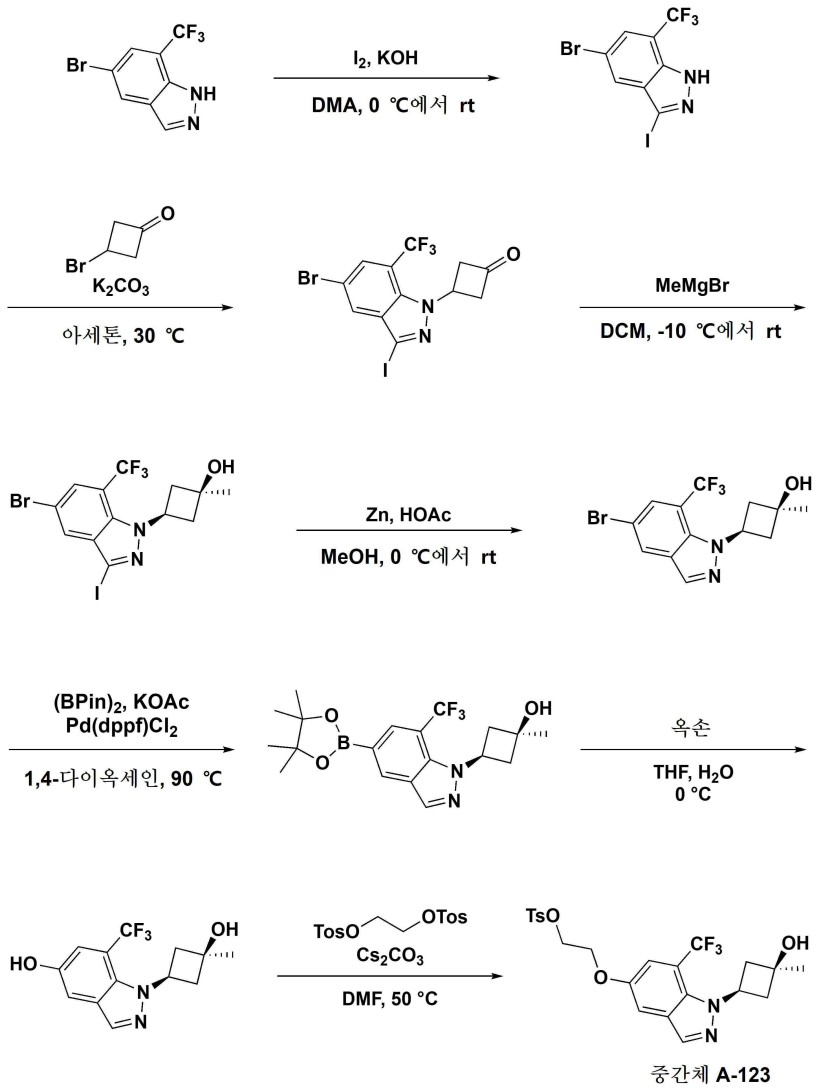


[3940]

[3941] 0 ℃에서 MeOH(4 mL) 중 (시스)-1-메틸-3-[2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일]사이클로뷰탄-1-올(0.290 g, 0.844 mmol)의 혼합물에 H_2O 중 30% H_2O_2(0.216 mL, 2.11 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 진공 농축하여 2-메틸-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-올(**중간체 A-122**)을 수득하였고, 이

를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 234.2 $[M+H]^+$.

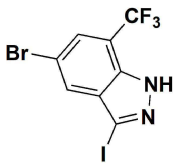
[3942] **중간체 A-123에 대한 일반 절차**



중간체 **A-123**

[3943]

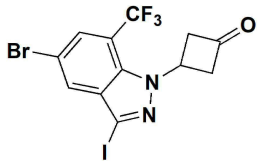
[3944] **단계 1: 5-브로모-3-아이오도-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸**



[3945]

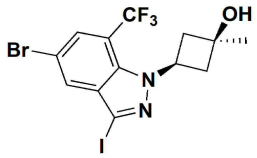
[3946] DMA(40 mL) 중 5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸(4.50 g, 17.0 mmol)의 0 ℃ 용액에 I_2(3.42 mL, 17.0 mmol) 및 KOH(2.86 g, 50.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(40 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-25% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-브로모-3-아이오도-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸을 수득하였다. MS = 390.6/392.6 $[M+H]^+$.

[3947] **단계 2: 3-[5-브로모-3-아이오도-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일]사이클로뷰탄-1-온**

[3948] 

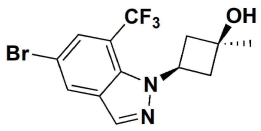
[3949] 아세톤(30 mL) 중 5-브로모-3-아이오도-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸(3.40 g, 8.70 mmol)의 용액에 K_2CO_3(3.61 g, 26.1 mmol) 및 3-브로모사이클로뷰탄온(3.89 g, 26.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-20% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 3-(5-브로모-3-아이오도-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일)사이클로뷰탄-1-온을 제1 용출 이성질체로서 수득하였다. MS = 458.7/460.6 $[M+H]^+$.

[3950] **단계 3: (시스)-3-[5-브로모-3-아이오도-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3951] 

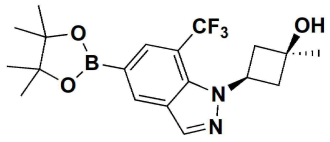
[3952] N_2 분위기하에 DCM(20 mL) 중 3-(5-브로모-3-아이오도-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일)사이클로뷰탄-1-온(1.20 g, 2.62 mmol)의 -10 ℃ 용액에 2-Me-THF 중 3.0 M의 MeMgBr(871 μL, 2.62 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(5 mL)를 첨가하여 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 20 g 카트리지, 0-8% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-[5-브로모-3-아이오도-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 474.9/476.9 $[M+H]^+$.

[3953] **단계 4: (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3954] 

[3955] HOAc(7 mL) 및 MeOH(7 mL) 중 (시스)-3-(5-브로모-3-아이오도-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(650 mg, 1.37 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 Zn(930 mg, 14.2 mmol)을 나누어 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 0 ℃에서 교반한 후, 실온까지 가온되게 두고 추가로 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 H_2O(50 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(SepaFlash 20 g 카트리지, 0-20% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 348.9/350.9 $[M+H]^+$.

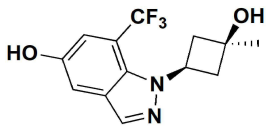
[3956] **단계 5: (시스)-1-메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올**

[3957] 

[3958] 1,4-다이옥세인(10 mL) 중 (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-

올(380 mg, 1.09 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(553 mg, 2.18 mmol), Pd(dppf)Cl_2(79.6 mg, 109 μmol) 및 KOAc(320 mg, 3.27 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 2시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 (시스)-1-메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 397.1 $[M+H]^+$.

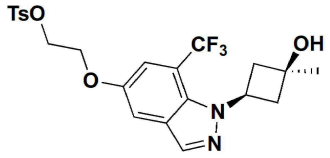
[3959] **단계 6: 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-올**



[3960]

[3961] THF(10 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 (시스)-1-메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일]사이클로뷰탄-1-올(431 mg, 1.09 mmol) 및 옥손(1.34 g, 2.18 mmol)의 0 ℃ 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 0 ℃ 혼합물을 Na_2SO_3 포화 수용액(20 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 287.1 $[M+H]^+$.

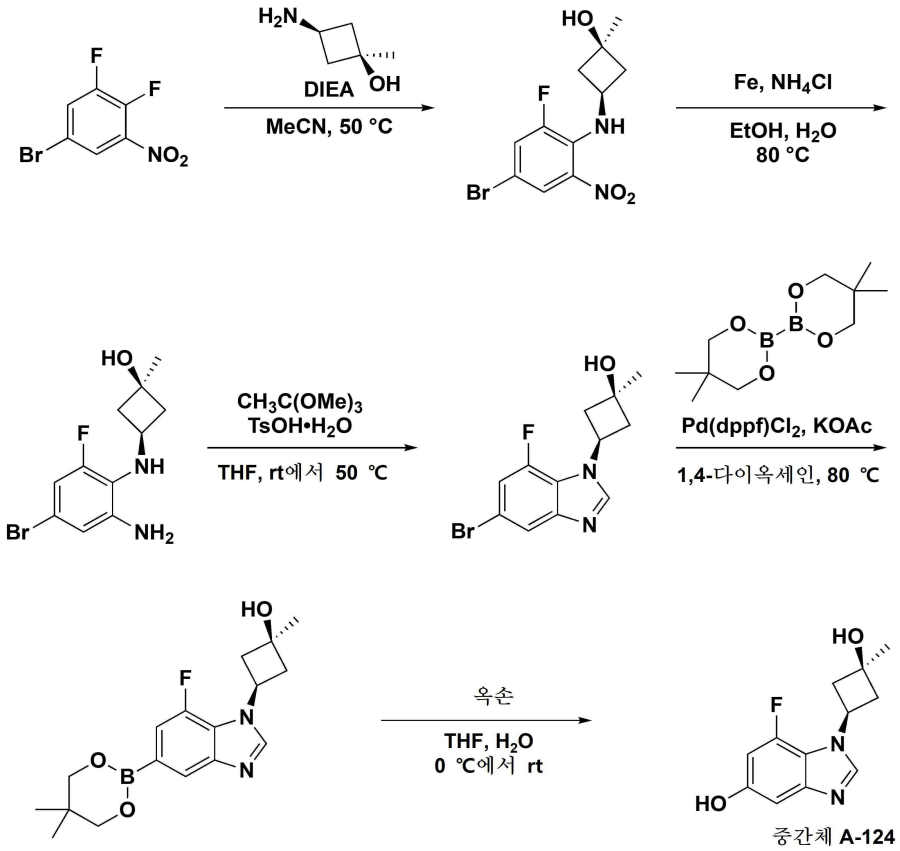
[3962] **단계 7: 2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트**



[3963]

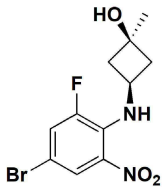
[3964] DMF(12 mL) 중 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-올(250 mg, 873 μmol), 1,2-비스(토실옥시)에테인(1.29 g, 3.49 mmol) 및 Cs_2CO_3(854 mg, 2.62 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 얼음물(30 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피(SepaFlash 20 g 카트리지, 0-60% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트(**중간체 A-123**)를 수득하였다. MS = 485.0 $[M+H]^+$.

[3965] 중간체 A-124에 대한 일반 절차



[3966]

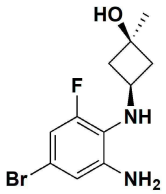
[3967] 단계 1: (시스)-3-[(4-브로모-2-플루오로-6-나이트로페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올



[3968]

[3969] MeCN(120 mL) 중 5-브로모-1,2-다이플루오로-3-나이트로-벤젠(12.0 g, 50.4 mmol)의 용액에 (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(6.94 g, 50.4 mmol, HCl 염) 및 DIEA(26.4 mL, 151 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(60 mL)로 희석하고 EtOAc(4 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Sepaflash 120 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-[(4-브로모-2-플루오로-6-나이트로페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 319.0/320.9 $[M+H]^+$.

[3970] 단계 2: (시스)-3-[(2-아미노-4-브로모-6-플루오로페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올

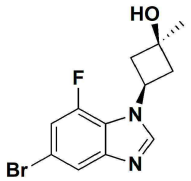


[3971]

[3972] EtOH(20 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 (시스)-3-[(4-브로모-2-플루오로-6-나이트로페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(2.00 g, 6.27 mmol)의 용액에 Fe(1.05 g, 18.8 mmol) 및 NH_4Cl(1.68 g, 31.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을

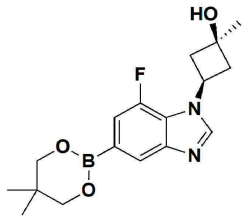
2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Sepaflash 40 g 카트리지, 0-10% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-[(2-아미노-4-브로모-6-플루오로페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 289.1/291.1 $[M+H]^+$.

[3973] **단계 3: (시스)-3-(5-브로모-7-플루오로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3974] 

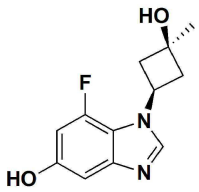
[3975] THF(50 mL) 중 오쏘폼산 트라이메틸(2.27 mL, 20.8 mmol) 및 (시스)-3-[(2-아미노-4-브로모-6-플루오로페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(5.00 g, 17.3 mmol)의 용액에 TsOH · H_2O(329 mg, 1.73 mmol)를 첨가하였다. 50 ℃까지 서서히 가온한 후, 혼합물을 5시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 $NaHCO_3$ 포화 수용액을 적가하여 pH = 8까지 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 (시스)-3-(5-브로모-7-플루오로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 299.0/301.1 $[M+H]^+$.

[3976] **단계 4: (시스)-3-[5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-플루오로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[3977] 

[3978] N_2 분위기하에 1,4-다이옥세인(60 mL) 중 (시스)-3-(5-브로모-7-플루오로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(4.00 g, 13.4 mmol) 및 2-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리네인(3.62 g, 16.1 mmol)의 용액에 KOAc(3.28 g, 33.4 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(978 mg, 1.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 (시스)-3-[5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-플루오로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 333.1 $[M+H]^+$.

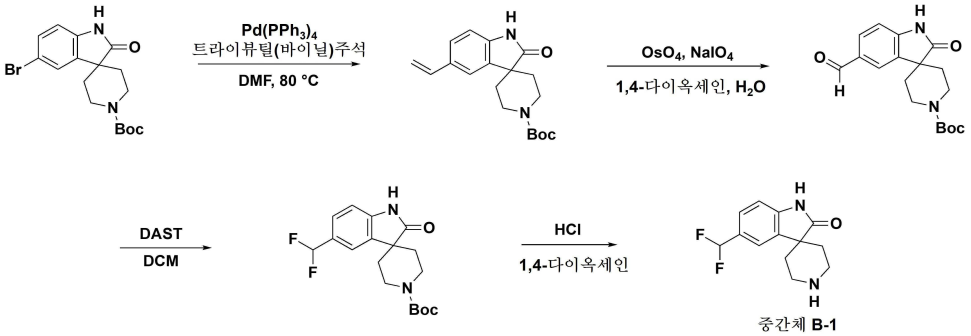
[3979] **단계 5: 7-플루오로-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올**

[3980] 

[3981] THF(30 mL) 중 (시스)-3-[5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-플루오로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(3.00 g, 9.03 mmol) 및 H_2O(10 mL)의 0 ℃ 용액에 옥손(2.78 g, 4.52 mmol)을 나누어 첨가한 후, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각한 후, Na_2SO_3 포화 수용액(30 mL)을 첨가하여 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고

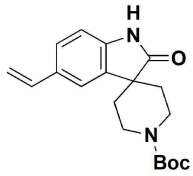
Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 7-플루오로-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올(**중간체 A-124**)을 수득하였다. MS = 237.2 $[M+H]^+$.

[3982] **중간체 B-1에 대한 일반 절차**



[3983]

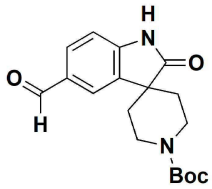
[3984] **단계 1: 삼차-뷰틸 5-에텐일-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**



[3985]

[3986] DMF(7.3 mL) 중 삼차-뷰틸 5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(555 mg, 1.45 mmol)의 용액에 트라이뷰틸(바이닐)주석(640 μL, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 N_2를 10분 동안 살포하였고 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(168 mg, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 씻어내고 밀봉하고 80 ℃까지 가열하였다. 16시간 후, 반응 혼합물은 열을 제거하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-100% EtOAc:헥세인)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-에텐일-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.93 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.98-3.74 (m, 4H), 1.99-1.78 (m, 4H), 1.56 (s, 9H).

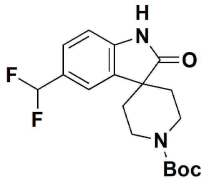
[3987] **단계 2: 삼차-뷰틸 5-폼일-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**



[3988]

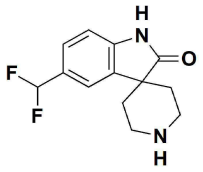
[3989] 1,4-다이옥세인(8 mL) 및 물(4.5 mL) 중 삼차-뷰틸 5-에텐일-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(311 mg, 0.95 mmol)의 용액에 과아이오딘산 소듐(405 mg, 1.89 mmol)을 첨가한 후, OsO_4(500 μL, *t*-BuOH 중 2.5% w/w, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, EtOAc(30 mL)로 희석하고 포화 수성 Na_2SO_3(50 mL)으로 퀜칭하였다. 그 후, 수성층을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 80% EtOAc:헥세인)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-폼일-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.93 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 6.7, 4.9 Hz, 4H), 1.98-1.71 (m, 4H), 1.54 (s, 9H). MS = 231.1 $[M-C_4H_8+H]^+$.

[3990] **단계 3: 삼차-뷰틸 5-(다이플루오로메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**

[3991] 

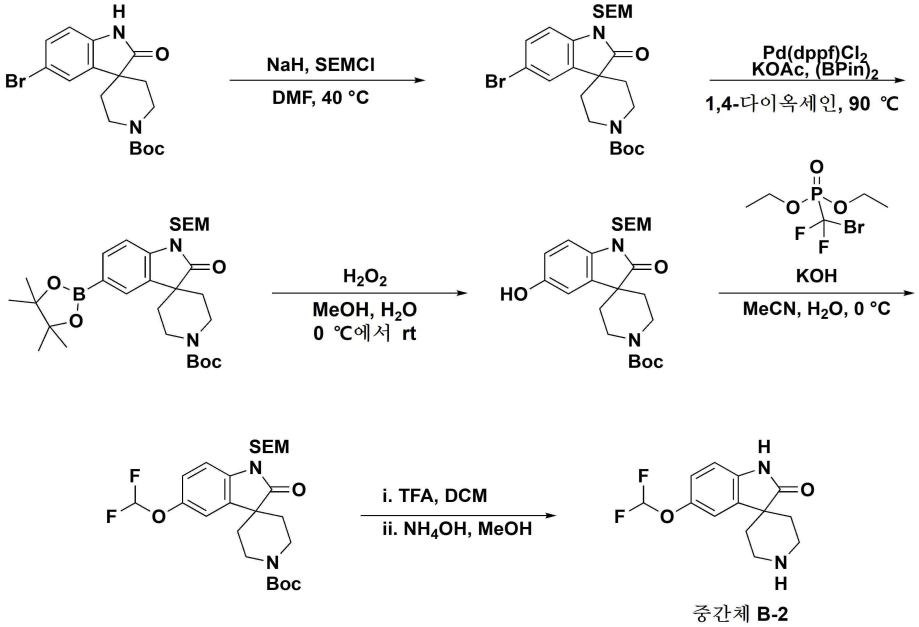
[3992] DCM(1.4 mL) 중 삼차-뷰틸 5-폼일-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(71.0 mg, 0.215 mmol)의 용액에 DAST(85 μL, 0.64 mmol)를 첨가하였고 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 포화 수성 $NaHCO_3$을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 40% EtOAc:헥세인)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-(다이플루오로메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 56.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 4H), 1.83-1.73 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). MS = 297.0 $[M-C_4H_8+H]^+$.

[3993] **단계 4: 5-(다이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[3994] 

[3995] 삼차-뷰틸 5-(다이플루오로메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(32 mg, 0.091 mmol)를 다이옥세인 용액 중 4.0 M의 HCl(300 μL, 1.2 mmol)에 용해하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 진공 농축하여 5-(다이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-1**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS = 253.1 $[M+H]^+$.

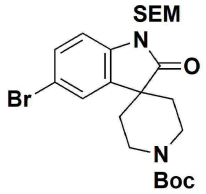
[3996] **중간체 B-2에 대한 일반 절차**



[3997]

[3998] **단계 1: 삼차-뷰틸 5-브로모-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-**

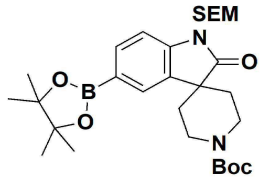
피페리딘]-1'-카복실레이트



[3999]

[4000] DMF(21 mL) 중 삼차-뷰틸 5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.55 g, 4.06 mmol)의 용액에 수소화 소듐(195 mg, 광물유 중 60 wt%, 4.9 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, SEMCl(935 μL, 5.3 mmol)을 30초에 걸쳐 적가하였고 반응 혼합물을 40 ℃까지 가열하였다. 48시간 후, 반응물은 열을 제거하고 EtOAc(50 mL)로 희석하고 H_2O(100 mL)로 퀜칭하였다. 그 후, 수성층을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 그 후, 조합된 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조반응 혼합물을 순상 크로마토그래피(Biotage 50 g 카트리지, 20% EtOAc:헥세인)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-브로모-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (app d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.69-3.44 (m, 2H), 2.00-1.74 (m, 4H), 1.55 (s, 9H), 1.05-0.82 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

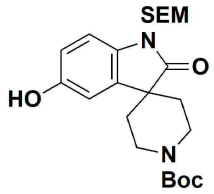
[4001] **단계 2: 삼차-뷰틸 2-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**



[4002]

[4003] 1,4-다이옥세인(9.3 mL) 중 삼차-뷰틸 5-브로모-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.53 g, 3.1 mmol), KOAc(604 mg, 6.1 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(937 mg, 2.2 mmol)의 용액에 N_2를 10분 동안 살포하였다. 그 후, Pd(dppf)Cl_2(113 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였고 반응물을 2시간 동안 90 ℃까지 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트에서 여과하고 EtOAc(30 mL)로 세척하고 진공 농축하였다. 그 후, 조물질을 순상 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 10% EtOAc:헥세인)로 정제하여 삼차-뷰틸 2-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다.

[4004] **단계 3. 삼차-뷰틸 5-하이드록시-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**

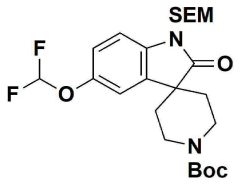


[4005]

[4006] 삼차-뷰틸 5-하이드록시-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(3.1 mmol)를 MeOH(20.5 mL)에 용해하였다. 용액을 0 ℃까지 냉각하였고 30% 과산화 수소 수용액(1.05 mL, 9.3 mmol)을 3분에 걸쳐 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 헥세인 중 40% EtOAc)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-하이드록시-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하

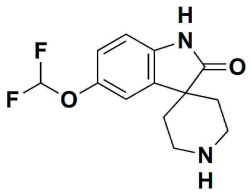
이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 35/36 H): δ 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.4, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.96-3.71 (m, 4H), 3.67-3.49 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[4007] **단계 4: 삼차-뷰틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**

[4008] 

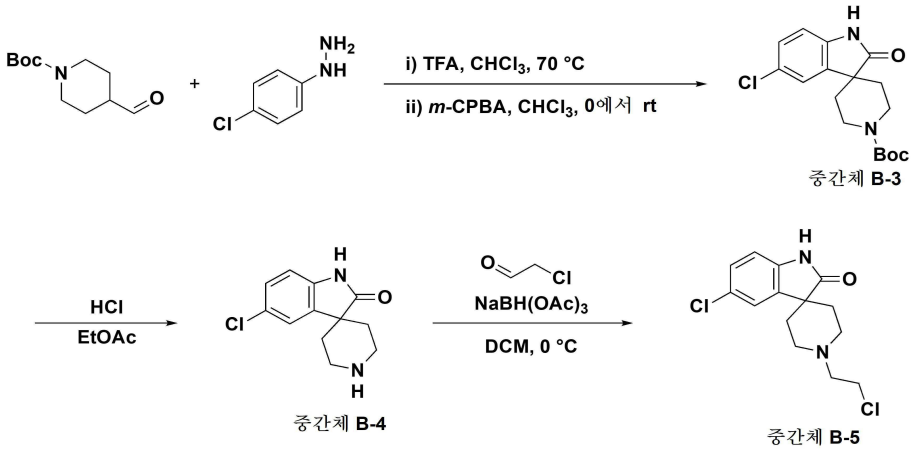
[4009] MeCN(2 mL) 및 H_2O(2 mL) 중 삼차-뷰틸 5-하이드록시-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(295 mg, 0.66 mmol)의 용액을 0 ℃까지 냉각하였고 KOH(738 mg, 13.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 0 ℃에서 교반한 후, 다이에틸 브로모다이플루오로메틸 포스포네이트(316 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 1.0 M의 수성 HCl을 첨가하여 pH = 3까지 산성화하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 순상 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 30% EtOAc:헥세인)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4''-피페리딘]-1''-카복실레이트를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17-7.04 (m, 3H), 6.50 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.98-3.78 (m, 4H), 3.68-3.46 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 1.06-0.84 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[4010] **단계 5: 5-(다이플루오로메톡시)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[4011] 

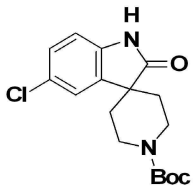
[4012] DCM(1.4 mL) 중 삼차-뷰틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(139 mg, 0.28 mmol)의 용액에 TFA(530 μL, 5.6 mmol)를 첨가한 후, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 진공 농축하고 MeOH(1.5 mL) 및 수산화 암모늄(500 μL)에 용해하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 농축하고 MTBE(5 mL)로 연화하였다. 그 후, 고체를 여과하고 진공 건조시켜 5-(다이플루오로메톡시)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-2**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 269.2 $[M+H]^+$.

[4013] **중간체 B-3 내지 B-5에 대한 일반 절차**



[4014]

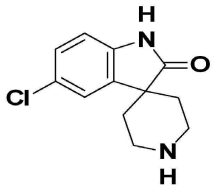
[4015] **단계 1: 삼차-뷰틸 5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**



[4016]

[4017] $CHCl_3$(200 mL) 중 삼차-뷰틸 4-폼일피페리딘-1-카복실레이트(15.0 g, 70.3 mmol) 및 (4-클로로페닐)하이드라진(15.1 g, 84.4 mmol, HCl 염)의 용액에 TFA(15.6 mL, 211 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 70 ℃에서 교반한 후, 0 ℃까지 냉각하고 *m*-CPBA(35.7 g, 85% 순도, 176 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각한 후, 포화 수성 Na_2CO_3(300 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 Na_2SO_3(150 mL) 및 염수(3 x 100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 330 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(**중간체 B-3**)를 수득하였다. MS = 281.1 $[M-C_4H_8+H]^+$.

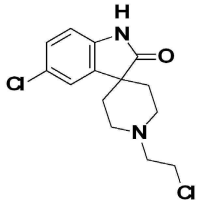
[4018] **단계 2: 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4019]

[4020] EtOAc(50 mL) 중 4.0 M의 HCl 및 삼차-뷰틸 5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(5.00 g, 14.9 mmol)의 용액을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 부분적으로 감압 농축하여 슬러리를 수득하였다. 현탁액을 여과하여 고체를 단리하였고, 이를 EtOAc(5 mL)로 연화하고 진공 건조시켜 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, HCl 염)을 수득하였다. MS = 237.1 $[M+H]^+$.

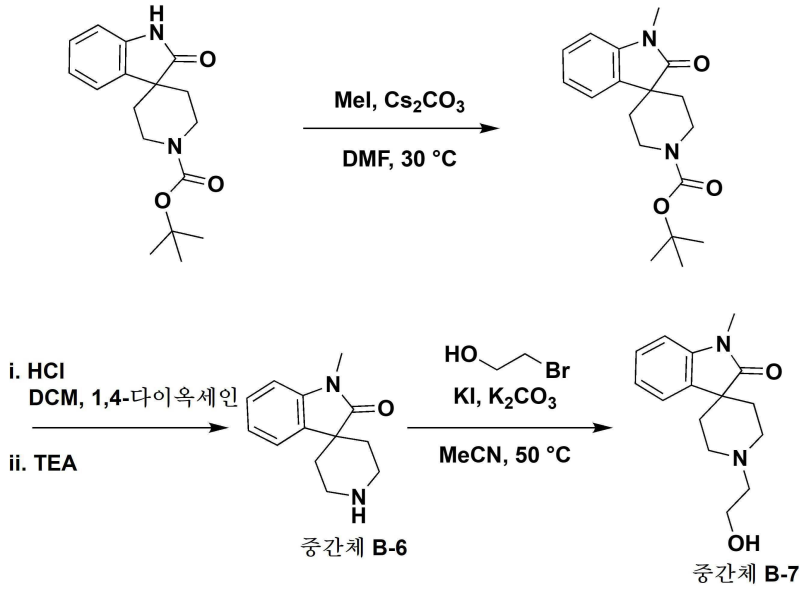
[4021] **단계 3: 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4022]

[4023] DCM(50 mL) 중 H_2O(2.68 mL, 40 wt%, 16.6 mmol) 중 2-클로로아세트알데하이드 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(3.50 g, 12.8 mmol, HCl 염)의 0 ℃ 용액을 10분 동안 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$(6.09 g, 28.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, H_2O(30 mL)로 퀜칭하였다. 생성된 이상 혼합물을 포화 수성 Na_2CO_3을 이용하여 pH = 9까지 조정하고 DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-5**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 2.90-2.56 (m, 6H), 1.79-1.70 (m, 4H). MS = 299.1 $[M+H]^+$.

[4024] **중간체 B-6 및 B-7에 대한 일반 절차**

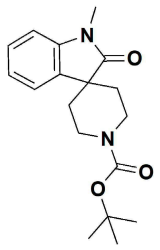


중간체 B-6

중간체 B-7

[4025]

[4026] **단계 1: 삼차-뷰틸 1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**

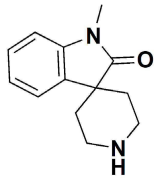


[4027]

[4028] DMF(100 mL) 중 삼차-뷰틸 1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(10.0 g, 33.1 mmol), Cs_2CO_3(21.6 g, 66.1 mmol) 및 MeI(20.6 mL, 331 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 30 ℃에서 N_2 분위기하에 교반한 후, 여과하고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다

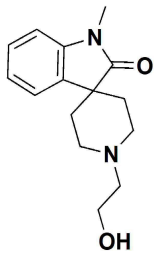
음 단계로 진행하였다. MS = 317.1 $[M+H]^+$.

[4029] **단계 2: 1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[4030] 

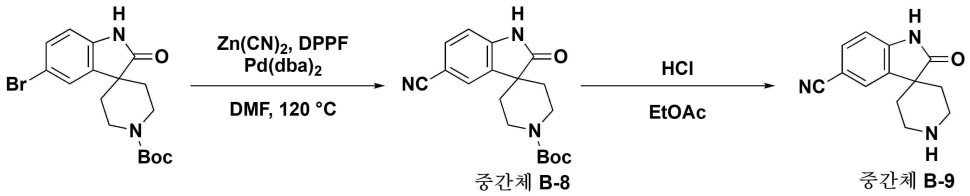
[4031] DCM(100 mL) 중 삼차-뷰틸 1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(33.1 mmol)의 용액에 1,4-다이옥세인 중 4.0 M의 HCl(40 mL, 160 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TEA를 적가하여 pH = 8까지 조정하였다. 용액을 여과하고 진공 농축하여 1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-6**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 217.1 $[M+H]^+$.

[4032] **단계 3: 1'-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

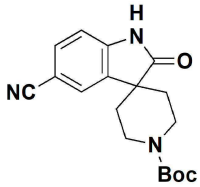
[4033] 

[4034] MeCN(80 mL) 중 1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(33.1 mmol) 및 2-브로모에탄올(3.15 mL, 44.4 mmol)의 용액에 KI(614 mg, 3.70 mmol) 및 K_2CO_3(10.2 g, 74.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 농축하여 1'-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-7**)을 수득하였고, 이를 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 261.2 $[M+H]^+$.

[4035] **중간체 B-8 및 B-9에 대한 일반 절차**

[4036] 

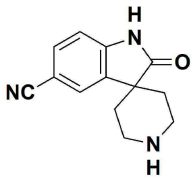
[4037] **단계 1: 삼차-뷰틸 5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**

[4038] 

[4039] DMF(120 mL) 중 삼차-뷰틸 5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(6.00 g, 15.7 mmol), $Zn(CN)_2$(5.54 g, 47.2 mmol), DPPF(436 mg, 0.787 mmol)의 용액에 $Pd(dba)_2$(905 mg, 1.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 120 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(50 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실

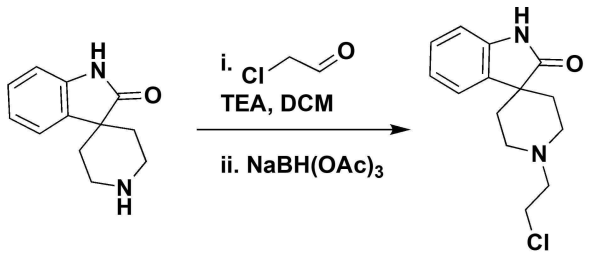
리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(**중간체 B-8**)를 수득하였다. MS = 272.2 $[M-C_4H_8+H]^+$.

[4040] **단계 2: 2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴**

[4041] 

[4042] EtOAc(40 mL) 중 삼차-뷰틸 5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(3.80 g, 11.6 mmol)의 용액에 EtOAc 중 4.0 M의 HCl(10 mL, 40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였고 생성된 고체를 여과를 통해 단리하여 2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**중간체 B-9**, HCl 염)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.19 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.40-3.39 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H). MS = 228.3 $[M+H]^+$.

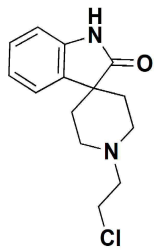
[4043] **중간체 B-10에 대한 일반 절차**



중간체 **B-10**

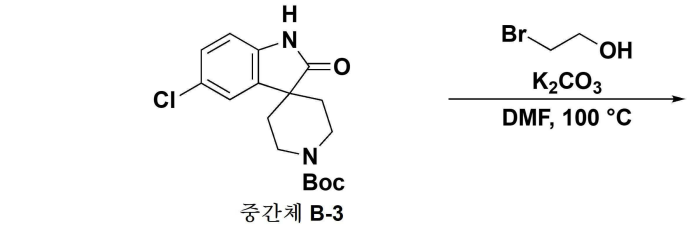
[4044]

[4045] **단계 1: 1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

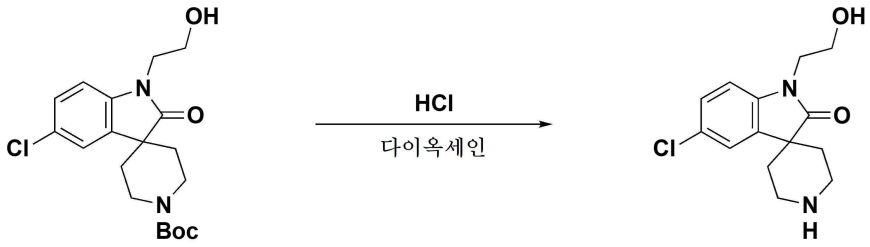
[4046] 

[4047] DCM(10 mL) 중 H_2O(1.35 mL, 40 wt%, 8.38 mmol) 및 TEA(1.75 mL, 12.8 mmol) 중 2-클로로아세트알데하이드 및 1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(1.00 g, 4.19 mmol, HCl 염)의 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$(1.78 g, 8.38 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, H_2O(10 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 10 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-10**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.36 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.19 (app t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (app t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 2.97-2.67 (m, 6H), 1.79-1.64 (m, 4H). MS = 265.1 $[M+H]^+$.

[4048] **중간체 B-11에 대한 일반 절차**



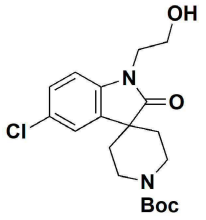
중간체 **B-3**



중간체 **B-11**

[4049]

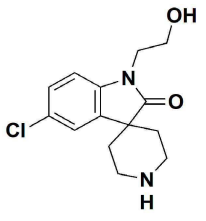
[4050] **단계 1: 삼차-뷰틸 5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**



[4051]

[4052] DMF(5 mL) 중 삼차-뷰틸 5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(**중간체 B-3**, 500 mg, 1.48 mmol) 및 2-브로모에탄올(0.738 mL, 10.4 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.03 g, 7.42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다. MS = 325.1 $[M-C_4H_8+H]^+$.

[4053] **단계 2: 5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4054]

[4055] 1,4-다이옥세인 중 4.0 M의 HCl(2.0 mL, 8.0 mmol) 중 삼차-뷰틸 5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(480 mg, 1.26 mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-11**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 281.2 $[M+H]^+$.

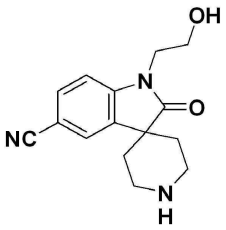
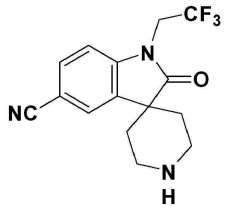
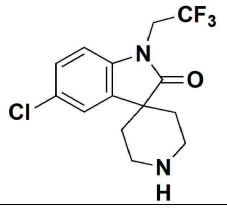
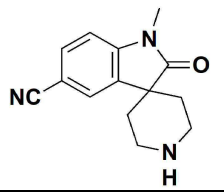
[4056] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 B-11**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 12에 있는 하기 중간체를

제조하였다.

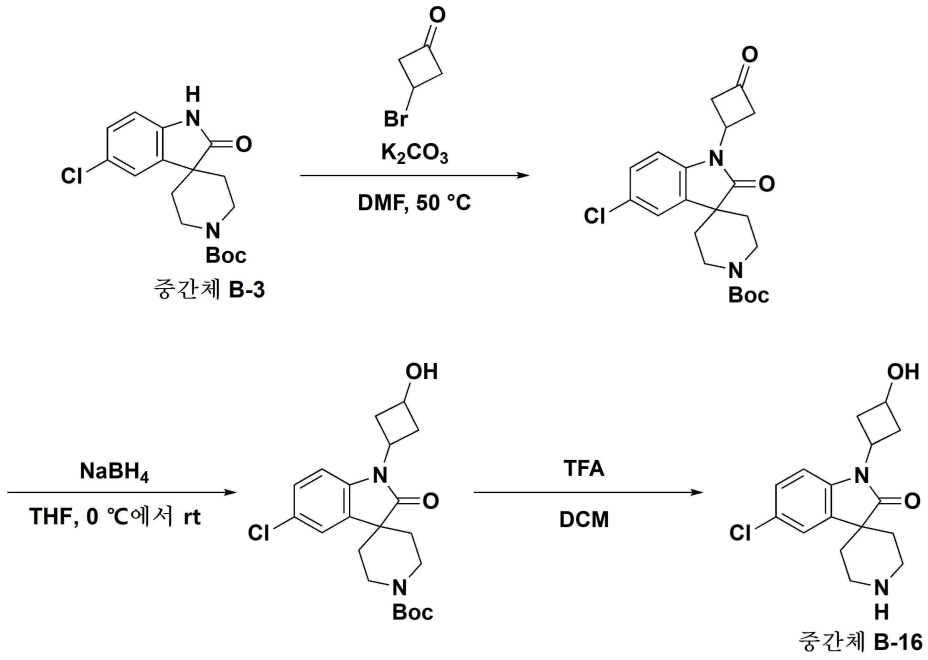
[4057] **중간체 B-12 내지 B-15에 대한 일반 절차**

표 12

[4058]

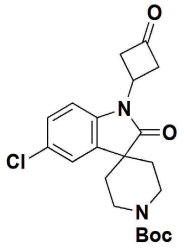
중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
B-12		1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 272.1 실측치 272.2
B-13		2-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 310.1 실측치 310.1
B-14		5-클로로-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 319.1 실측치 319.1
B-15		1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 242.1 실측치 242.2

[4059] **중간체 B-16에 대한 일반 절차**



[4060]

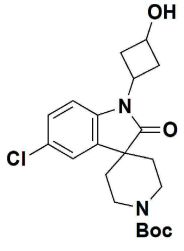
[4061] **단계 1: 삼차-뷰틸 5-클로로-2-옥소-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**



[4062]

[4063] DMF(13 mL) 중 삼차-뷰틸 5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(**중간체 B-3**, 1.00 g, 2.97 mmol) 및 3-브로모사이클로뷰탄온(1.33 g, 8.91 mmol)의 용액에 K_2CO_3(820 mg, 5.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-클로로-2-옥소-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다. MS = 349.0 $[M-C_4H_8+H]^+$.

[4064] **단계 2: 삼차-뷰틸 5-클로로-1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**

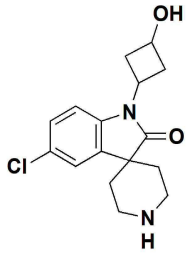


[4065]

[4066] THF(10 mL) 중 삼차-뷰틸 5-클로로-2-옥소-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리

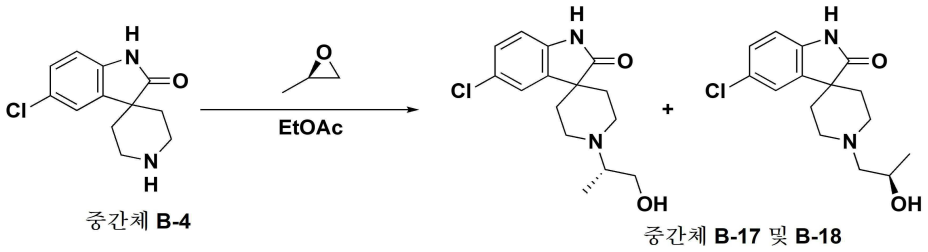
딘]-1'-카복실레이트(500 mg, 1.23 mmol)의 0 ℃ 용액에 $NaBH_4$(160 mg, 4.23 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 20-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-클로로-1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 4H), 2.66-2.52 (m, 4H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[4067] **단계 3: 5-클로로-1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[4068] 

[4069] DCM(5 mL) 중 삼차-뷰틸 5-클로로-1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(400 mg, 0.983 mmol)의 용액에 TFA(1.50 g, 13.5 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축한 후, H_2O(5 mL)로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$을 적가하여 pH = 7 내지 8까지 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 5-클로로-1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-16**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS =307.2 $[M+H]^+$.

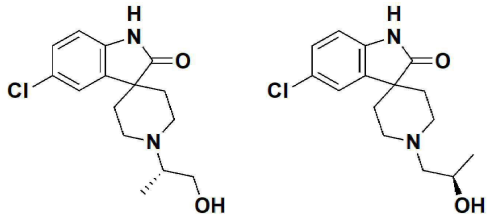
[4070] **중간체 B-17 및 B-18에 대한 일반 절차**



중간체 **B-4** 중간체 **B-17** 및 **B-18**

[4071]

[4072] **단계 1: 5-클로로-1'-[(2*S*)-1-하이드록시프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 및 5-클로로-1'-[(2*R*)-2-하이드록시프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4073]

[4074] EtOH(7 mL) 중 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 500 mg, 2.11 mmol)의 용액에 (2*R*)-2-메틸옥시레인(0.592 mL, 8.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 진공 농축하여 5-클로로-1'-[(2*S*)-1-하이드록시프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 및 5-클로로-1'-[(2*R*)-2-하이드록시프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-17 및**

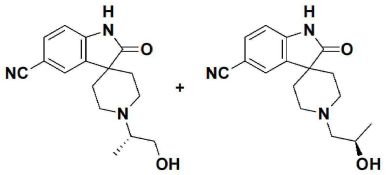
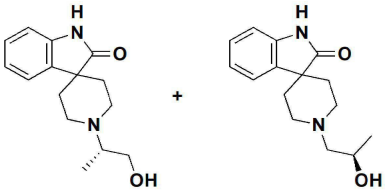
B-18)의 혼합물을 수득하였다. MS = 295.2 $[M+H]^+$.

[4075] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 B-17** 및 **B-18**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 13에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

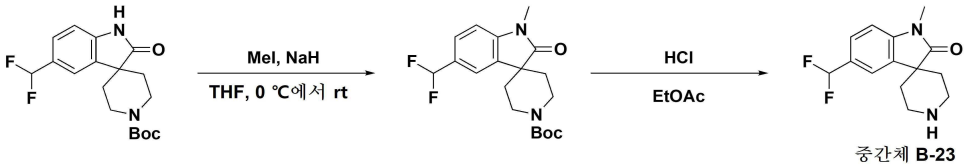
[4076] **중간체 B-19 내지 B-22에 대한 일반 절차**

표 13

[4077]

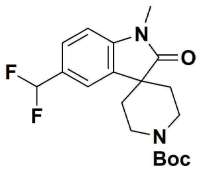
중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	**사용된 중간체 출발 물질**
B-19 및 B-20		(*S*)-1'-(1-하이드록시프로판-2-일)-2-옥소스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴 및 1'-[(2*R*)-2-하이드록시프로필]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 286.1 실측치 286.2	B-9
B-21 및 B-22		1'-[(2*S*)-1-하이드록시프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 및 1'-[(2*R*)-2-하이드록시프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 261.1 실측치 261.3	해당 사항 없음

[4078] **중간체 B-23에 대한 일반 절차**



[4079]

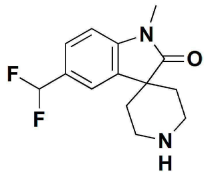
[4080] **단계 1: 삼차-뷰틸 5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**



[4081]

[4082] THF(50 mL) 중 삼차-뷰틸 5-(다이플루오로메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(중간체 B-1에 대한 절차, 단계 3, 4.50 g, 12.8 mmol)의 0 ℃ 용액에 수소화 소듐(613 mg, 광물유 중 60 wt%, 15.3 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 아이오도메테인(2.18 g, 15.32 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(50 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 삼차-뷰틸 5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 311.1 $[M-C_4H_8+H]^+$.

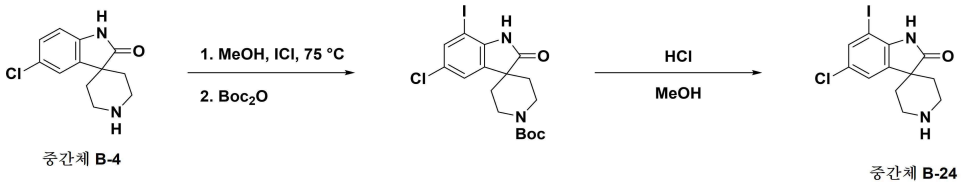
[4083] **단계 2: 5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4084]

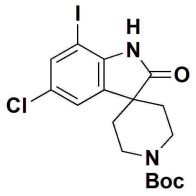
[4085] EtOAc(20 mL) 중 삼차-뷰틸 5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(4.00 g, 10.9 mmol)의 0 ℃ 용액에 EtOAc 중 4.0 M의 HCl(20.0 mL, 80.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과를 통해 단리하고 진공 건조시켜 5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-23**, HCl 염)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 267.1 $[M+H]^+$.

[4086] **중간체 B-24에 대한 일반 절차**



[4087]

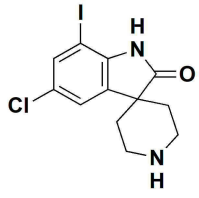
[4088] **단계 1: 삼차-뷰틸 5-클로로-7-아이오도-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**



[4089]

[4090] MeOH(20 mL) 중 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 2.40 g, 10.1 mmol)의 용액에 ICl(2.59 mL, 50.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 36시간 동안 75 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(20 mL)으로 퀜칭하였다. 혼합물을 감압 농축하여 MeOH를 제거하였다. 수용액을 포화 수성 $NaHCO_3$을 이용하여 pH = 10까지 조정한 후, 삼차-뷰톡시카보닐 삼차-뷰틸 카보네이트(2.21 g, 10.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-10% MeOH:DCM)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-클로로-7-아이오도-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다.

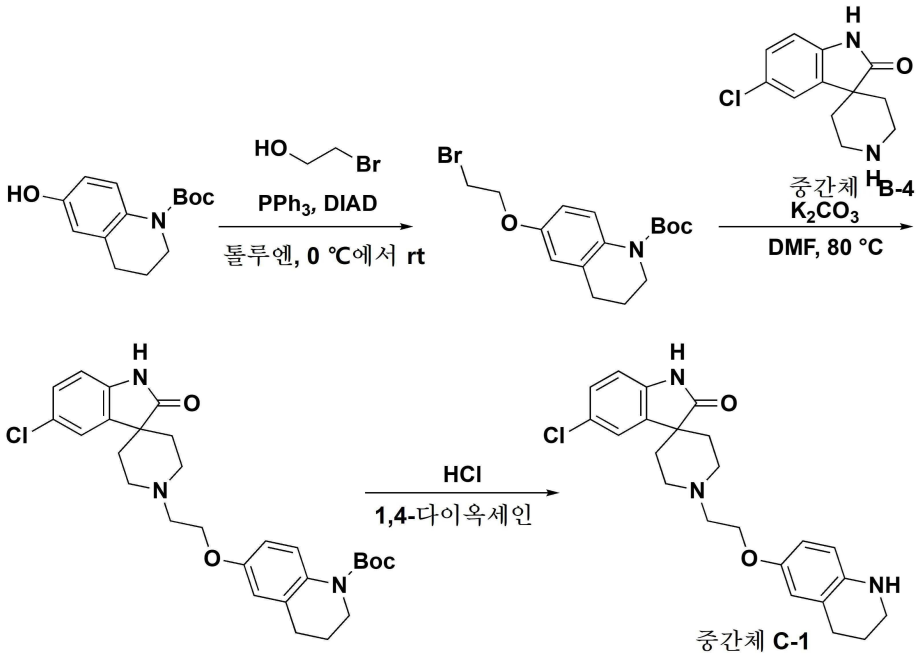
[4091] **단계 2: 5-클로로-7-아이오도-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4092]

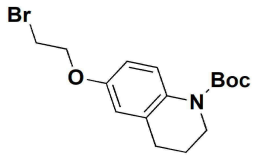
[4093] MeOH(3 mL) 중 삼차-뷰틸 5-클로로-7-아이오도-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(369 mg, 0.797 mmol)의 용액에 MeOH 중 4.0 M의 HCl(15 mL, 60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 5-클로로-7-아이오도-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-24**)을 수득하였다. MS = 363.0 $[M+H]^+$.

[4094] **중간체 C-1에 대한 일반 절차**



[4095]

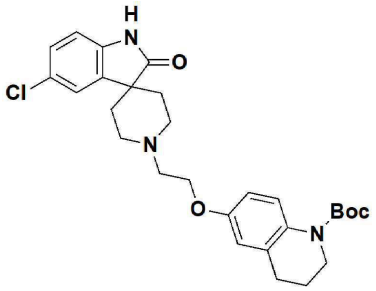
[4096] **단계 1: 삼차-뷰틸 6-(2-브로모에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트**



[4097]

[4098] 삼차-뷰틸 6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(0.500 g, 2.01 mmol)가 담겨있는 바이알에 톨루엔(20 mL), 브로모에탄올(0.501 g, 4.01 mmol)을 첨가한 후, 중합체 결합 PPh_3(1.34 g, 3.00 mmol/g, 4.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 DIAD(0.608 g, 3.01 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하고 EtOAc(25 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-10% EtOAc:헥세인)로 정제하여 삼차-뷰틸 6-(2-브로모에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 수득하였다. MS = 300.0 $[M-C_4H_8+H]^+$.

[4099] **단계 2: 삼차-뷰틸 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트**

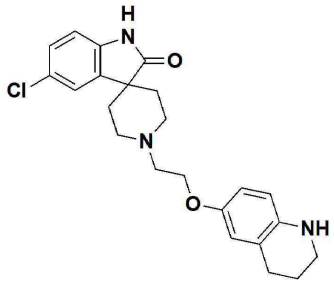


[4100]

[4101] DMF(5.6 mL) 중 삼차-뷰틸 6-(2-브로모에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(200 mg, 0.561 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 161 mg, 0.589 mmol, HCl 염) 및 K_2CO_3(0.233 g, 1.68 mmol)의 용액을 2시간 동안 80 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(25 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-15% MeOH:DCM)

로 정제하여 삼차-뷰틸 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 수득하였다. MS = 512.2 $[M+H]^+$.

[4102] **단계 3: 5-클로로-1'-[2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4103]

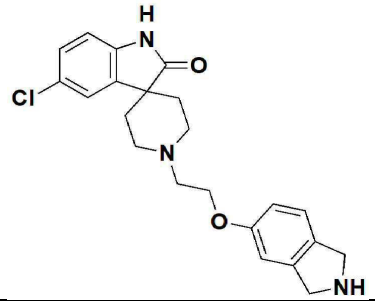
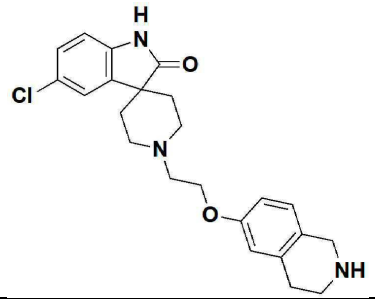
[4104] 1,4-다이옥세인(2 mL) 중 삼차-뷰틸 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(177 mg, 0.346 mmol)의 용액에 1,4-다이옥세인 중 4.0 M의 HCl(2.16 mL, 8.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 5-클로로-1'-[2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 C-1**, HCl 염)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 412.1 $[M+H]^+$

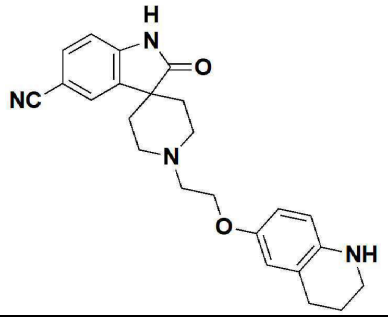
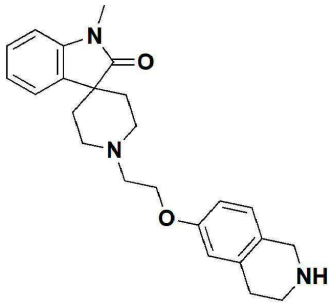
[4105] 적절한 출발 물질을 사용하여 **중간체 C-1**에 대해 기술한 단계 1-3과 유사한 절차에 따라 표 14에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

[4106] **중간체 C-2 내지 C-5에 대한 일반 절차**

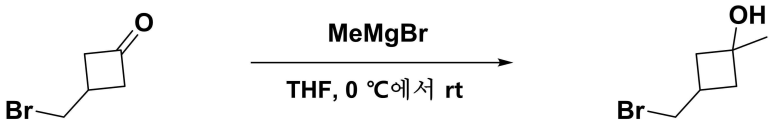
표 14

[4107]

중간체 #	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용된 중간체 출발 물질
C-2		5-클로로-1'-[2-(2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(HCl 염)	계산치 398.2 실측치 398.1	B-4
C-3		5-클로로-1'-[2-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(HCl 염)	계산치 412.2 실측치 412.2	B-4

C-4		2-옥소-1'-[2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(HCl 염)	계산치 403.2 실측치 403.2	B-9
C-5		1-메틸-1'-[2-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(HCl 염)	계산치 392.2 실측치 392.1	B-6

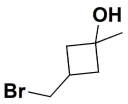
[4108] **중간체 D-1에 대한 일반 절차**



중간체 **D-1**

[4109]

[4110] **단계 1: 3-(브로모메틸)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[4111] 

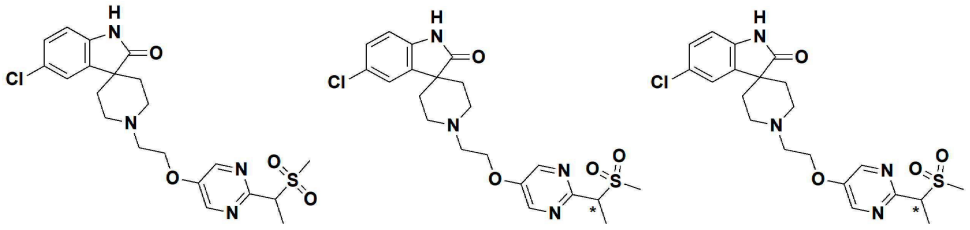
[4112] THF(30 mL) 중 3-(브로모메틸)사이클로뷰탄온(3.00 g, 18.4 mmol)의 0 ℃ 용액에 2-MeTHF 중 3.0 M의 MeMgBr(6.8 mL, 20.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl(30 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, 3:1 DCM/MeOH(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 3-(브로모메틸)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(**중간체 D-1**)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.13 (s, 1H), 3.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.20 (s, 3H).

[4113] **실시예 1**

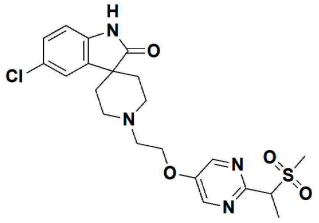
[4114] **5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 1)**

[4115] **5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-메테인설폰일에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 2) 및**

[4116] **5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R*) 또는 (1*S*-1-메테인설폰일에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 3)**

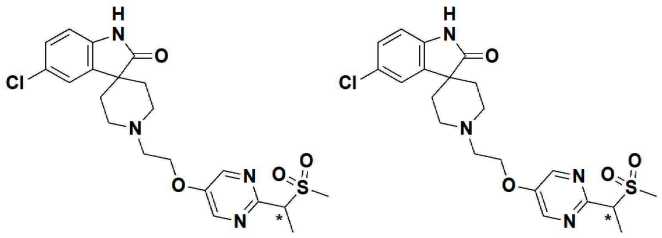
[4117] 

[4118] **단계 1: 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[4119] 

[4120] 바이알에 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘(**중간체 A-75**, 221 mg, 0.714 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 150 mg, 0.55 mmol, HCl 염)을 첨가한 후, DMF(2.7 mL)를 첨가하였다. 그 후, K_2CO_3(0.19 g, 1.37 mmol)을 첨가하였고 반응 혼합물을 60 ℃까지 가열하였다. 2시간 후, 반응물은 열을 제거하고 EtOAc로 희석한 후, 셀라이트에서 여과하였다. 여과물을 농축하였고 잔류물을 MeCN 및 H_2O(3 mL)의 1:1 혼합물에서 희석하였다. 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 물 중 5-40% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 1**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.29-4.27 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.91-2.79 (m, 4H), 2.66-2.64 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 5H). MS = 465.03 $[M+H]^+$.

[4121] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-메테인설폰일에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 2) 및 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-메테인설폰일에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 3)**

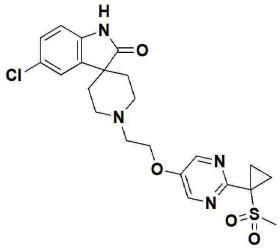
[4122] 

[4123] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralpak AD-3, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 55% 아이소프로판올)로 분리하였다. 표제 화합물인 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-메테인설폰일에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 2**)의 제1 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 4H), 2.71-2.62 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 5H). MS = 465.1 $[M+H]^+$. 표제 화합물인 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-메테인설폰일에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 3**)의 제2 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.67 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H),

4.36 (br s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 4H), 2.76-2.67 (m, 2H), 1.79-1.78 (m, 2H) 1.72-1.70 (m, 5H). MS = 465.1 $[M+H]^+$.

[4124] **실시예 2**

[4125] **5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 4)**



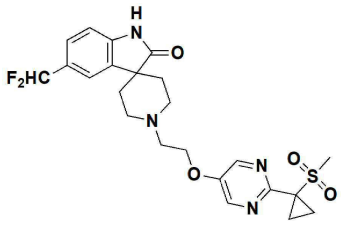
[4126]

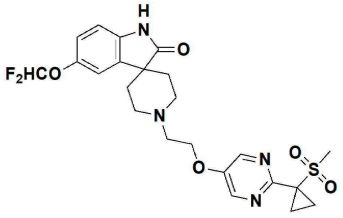
[4127] DMF(4.7 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘(**중간체 A-76**, 300 mg, 0.93 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 0.306 g, 1.12 mmol, HCl 염)의 용액에 K_2CO_3(0.387 g, 2.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 60 ℃까지 가열하였다. 반응 물을 실온까지 방랭하고 H_2O(20 mL)에서 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 물 중 5-40% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 4**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 4H), 2.73-2.68 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 6H), 1.60-1.58 (m, 2H). MS = 477.12 $[M+H]^+$.

[4128] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 4**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 15에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

표 15

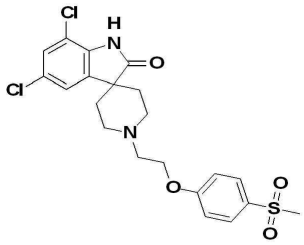
[4129]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체	HNMR 스펙트럼
5		5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 493.2 실측치 493.2	**A-76** 및 **B-1**	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25/26 H): δ 8.34 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.14 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.94-1.82 (m, 4H), 1.72-1.57 (m, 2H).

6		5-(다이플루오로메톡시)-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 509.2실측치 509.1	A-76 및 B-2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.03 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.29 (br s, 3H), 2.99-2.86 (m, 4H), 2.75-2.66 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 2H).

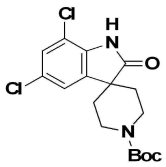
[4130] **실시예 3**

[4131] **5,7-다이클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 7)**



[4132]

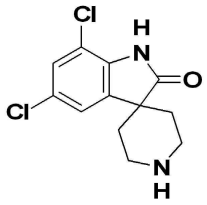
[4133] **단계 1: 삼차-뷰틸 5,7-다이클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**



[4134]

[4135] $CHCl_3$(30 mL) 중 (2,4-다이클로로페닐)하이드라진(2.60 g, 12.2 mmol, HCl 염)의 용액에 TEA(1.30 mL, 9.36 mmol), 삼차-뷰틸 4-폼일피페리딘-1-카복실레이트(2.00 g, 9.36 mmol) 및 TFA(2.80 mL, 28.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 17시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 *m*-CPBA(1.14 g, 85% 순도, 5.63 mmol)를 나누어 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2CO_3(60 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(50 mL) 및 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 40-75% MeCN:H_2O 중 10 mM TFA)로 추가 정제하여 삼차-뷰틸 5,7-다이클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다. MS = 315.0 $[M-C_4H_8+H]^+$.

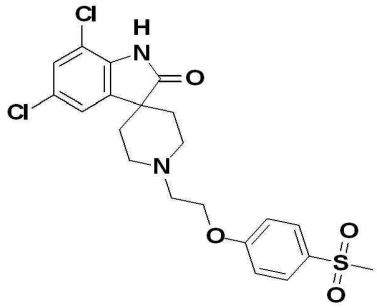
[4136] **단계 2: 5,7-다이클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4137]

[4138] EtOAc(5 mL) 중 삼차-뷰틸 5,7-다이클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(280 mg, 0.75 mmol)의 용액에 EtOAc 중 4.0 M의 HCl(10 mL, 40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 5,7-다이클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였다. MS = 271.0/273.0 $[M+H]^+$.

[4139] **단계 3: 5,7-다이클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 7)**



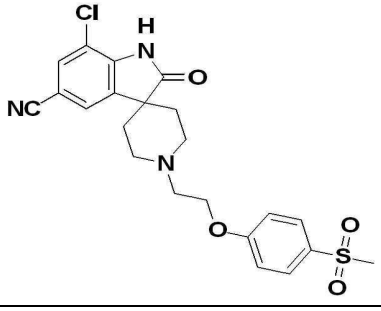
[4140]

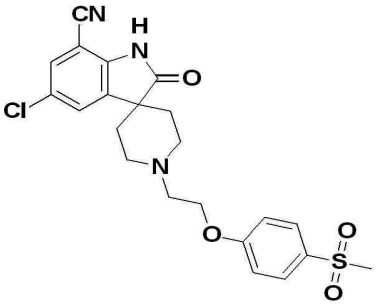
[4141] MeCN(4 mL) 중 5,7-다이클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(100 mg, 0.325 mmol, HCl 염), 1-(2-브로모에톡시)-4-메틸설폰일-벤젠(**중간체 A-3**, 77.1 mg, 0.276 mmol) 및 K_2CO_3(89.9 mg, 650 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 반응물에 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 30-60% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5,7-다이클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 7**)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.90 (br s, 1H), 7.85-7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 4H), 2.70-2.74 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 4H). MS = 469.1 $[M+H]^+$.

[4142] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 7**에 대해 기술한 단계 1-3과 유사한 절차에 따라 표 16에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

표 16

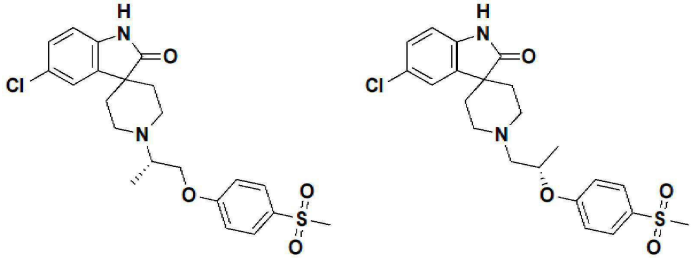
[4143]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
8		7-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 460.1 실측치 460.1	A-3

9		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4' -피페리딘]-7-카보나이트릴	계산치 460.1 실측치 460.2	A-3

[4144] 실시예 4

[4145] **5-클로로-1'-[(2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 10) 및 5-클로로-1'-[(2*S*)-2-(4-메테인설폰일페녹시)프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 11)**



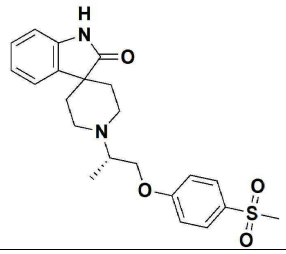
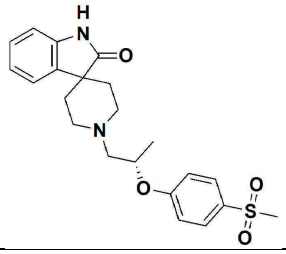
[4146]

[4147] THF(1 mL) 중 5-클로로-1'-[(2*S*)-1-하이드록시프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 및 5-클로로-1'-[(2*R*)-2-하이드록시프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-17** 및 **B-18**, 200 mg, 0.678 mmol) 및 4-메틸설폰일페놀(175 mg, 1.02 mmol)의 혼합물에 PPh_3(267 mg, 1.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 DIAD(0.198 mL, 1.02 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 3시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(10 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(8 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 30-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 추가 정제하였다. 제1 용출 생성물,
5-클로로-1'-[(2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 10**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.14-3.12 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), MS = 449.1 $[M+H]^+$. 제2 용출 생성물, 5-클로로-1'-[(2*S*)-2-(4-메테인설폰일페녹시)프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 11**): ^{1}H NMR (400 MHz , DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). MS = 449.1 $[M+H]^+$.

[4148] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 10** 및 **화합물 11**에 대해 기술한 단계와 유사한 절차에 따라 표 17에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

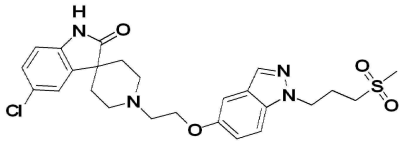
표 17

[4149]

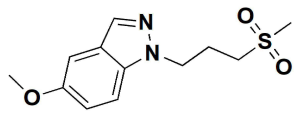
#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	단계 2 컬럼	단계 2 용출 순서	사용한 중간체
12		1'-[(2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 415.1실측치 415.2	Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼	첫 번째	**B-21 및 B-22**
13		1'-[(2*S*)-2-(4-메테인설폰일페녹시)프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 415.1실측치 415.1	Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼	두 번째	**B-21 및 B-22**

[4150] **실시예 5**

[4151] **5-클로로-1'-(2-{[1-(3-메테인설폰일프로필)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 14)**

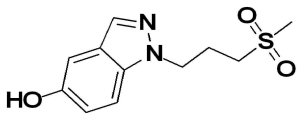
[4152] 

[4153] **단계 1: 1-(3-메테인설폰일프로필)-5-메톡시-1*H*-인다졸**

[4154] 

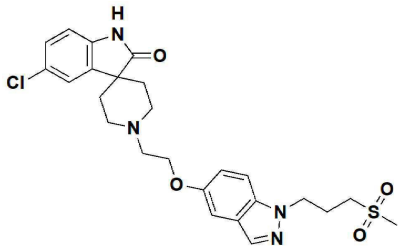
[4155] DMF(5 mL) 중 5-메톡시-1*H*-인다졸(200 mg, 1.35 mmol), 3-메틸설폰일프로필 메테인설포네이트(292 mg, 1.35 mmol) 및 Cs_2CO_3(880 mg, 2.70 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(20 mL)를 첨가하여 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 100% EtOAc)로 정제하였다. 더 낮은 극성(더 높은 R_f)의 생성물, 원하는 1-(3-메테인설폰일프로필)-5-메톡시-1*H*-인다졸: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.96 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 10.4, 5.6 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 2H). MS = 269.1 $[M+H]^+$. 더 높은 극성의 생성물, 부산물 2-(3-메테인설폰일프로필)-5-메톡시-2*H*-인다졸: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.21 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 2H). MS = 269.1 $[M+H]^+$.

[4156] **단계 2: 1-(3-메테인설폰일프로필)-1*H*-인다졸-5-올**

[4157] 

[4158] DCM(8 mL) 중 1-(3-메테인설폰일프로필)-5-메톡시-1*H*-인다졸(150 mg, 0.559 mmol)의 0 ℃ 용액에 BBr_3(215 μL, 2.24 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 10시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(10 mL)를 첨가하여 퀜칭한 후, 포화 수성 $NaHCO_3$을 이용하여 pH = 9까지 조정하고 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 1-(3-메테인설폰일프로필)-1*H*-인다졸-5-올을 수득하였다. MS = 255.1 $[M+H]^+$.

[4159] **단계 3: 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-메테인설폰일프로필)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 14)**

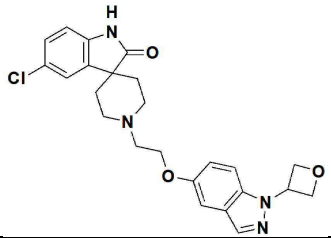
[4160] 

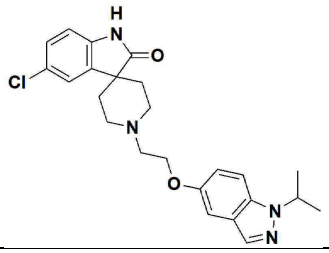
[4161] 아세톤(1 mL) 중 1-(3-메테인설폰일프로필)-1*H*-인다졸-5-올(30 mg, 0.118 mmol), 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-5**, 52.9 mg, 0.177 mmol), NaI(0.8 mg, 5.90 umol) 및 K_2CO_3(16.3 mg, 0.118 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 반응물에 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 25-60% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[1-(3-메테인설폰일프로필)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 14**)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.94-2.87 (m, 4H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.22-2.20 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 4H). MS = 517.2 $[M+H]^+$.

[4162] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 14**에 대해 기술한 단계 1-3과 유사한 절차에 따라 표 18에 있는 하기 화합물을 제조하였다. 순상 SiO_2 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 인다졸 위치 이성질체의 단계 1 분리를 수행하였다.

표 18

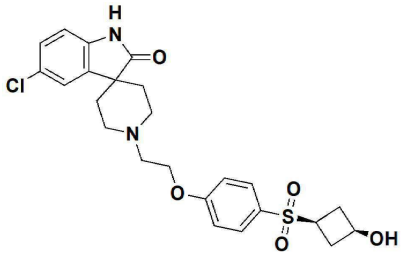
[4163]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	단계 1 용출 순서	사용한 중간체
15		5-클로로-1'-(2-{[1-(옥세탄-3-일)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 453.1실측치 453.2	첫 번째; 더 낮은 극성의 생성물	B-5

16		5-클로로-1'-(2-{[1-(프로판-2-일)-1*H*-인다졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 439.1실측치 439.3	첫 번째; 더 낮은 극성의 생성물	B-5

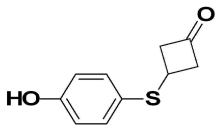
[4164] **실시예 6**

[4165] **5-클로로-1'-[2-(4-{[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 17)**



[4166]

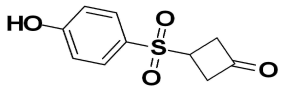
[4167] **단계 1: 3-[(4-하이드록시페닐)설판일]사이클로뷰탄-1-온**



[4168]

[4169] 아세톤(2 mL) 중 4-설판일페놀(200 mg, 1.59 mmol) 및 3-브로모사이클로뷰탄온(236 mg, 1.59 mmol)의 용액에 K_2CO_3(219 mg, 1.59 mmol) 및 NaI(237 mg, 1.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 1:2 EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-[(4-하이드록시페닐)설판일]사이클로뷰탄-1-온을 수득하였다. MS = 195.0 $[M+H]^+$.

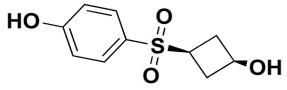
[4170] **단계 2: 3-(4-하이드록시벤젠설폰일)사이클로뷰탄-1-온**



[4171]

[4172] THF(2 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 3-[(4-하이드록시페닐)설판일]사이클로뷰탄-1-온(50.0 mg, 0.257 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(316 mg, 0.514 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(3 mL)을 첨가하여 퀜칭한 후, H_2O(5 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 1:1 EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-(4-하이드록시벤젠설폰일)사이클로뷰탄-1-온을 수득하였다. MS = 225.0 $[M-H]^+$.

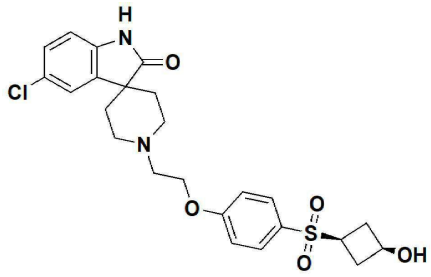
[4173] **단계 3: 4-{[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페놀의 제조**



[4174]

[4175] THF(5 mL) 중 3-[(4-하이드록시페닐)설판일]사이클로뷰탄-1-온(75.0 mg, 0.331 mmol)의 0 ℃ 용액에 $NaBH_4$(25 mg, 0.662 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(5 mL)로 퀜칭하고 H_2O(5 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 미정제 4-{[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페놀을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 229.1 $[M+H]^+$.

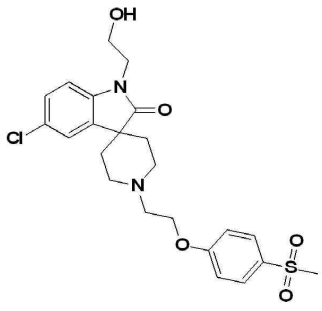
[4176] **단계 4: 5-클로로-1'-[2-(4-{[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 17)**

[4177] 

[4178] DMF(3 mL) 중 4-{[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페놀(100 mg, 0.438 mmol) 및 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-5**, 196 mg, 0.657 mmol)의 용액에 Ag_2O(203 mg, 0.876 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-(4-{[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 17**)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 4H). MS = 491.1 $[M+H]^+$.

[4179] **실시예 7**

[4180] **5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 18)**

[4181] 

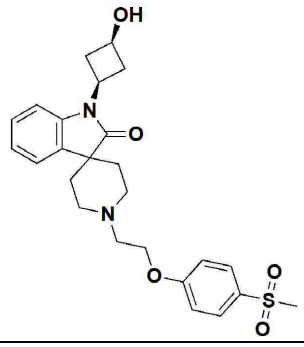
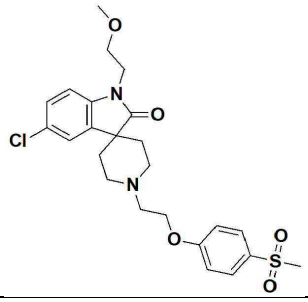
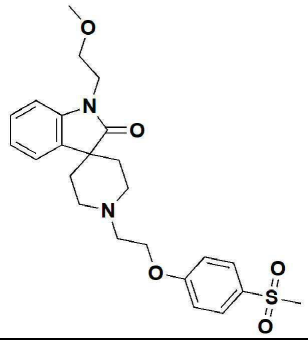
[4182] DMF(1.0 mL) 중 5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 69**, 100 mg, 0.230 mmol)의 용액에 K_2CO_3(159 mg, 1.15 mmol) 및 2-브로모에탄올(54.6 μL, 0.768 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 18**)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H),

7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.76-2.69 (m, 2H), 1.77 (t, J = 5.2 Hz, 4H). MS = 479.1 $[M+H]^+$.

[4183] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 18**에 대해 기술한 단계와 유사한 절차에 따라 표 19에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

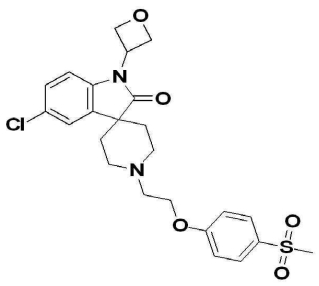
표 19

[4184]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
19		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 471.1 실측치 471.2	**화합물 73**
20		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 493.2 실측치 493.2	**화합물 69**
21		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 459.2 실측치 459.2	**화합물 73**

[4185] **실시예 8**

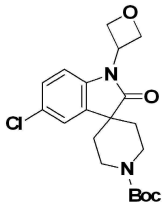
[4186] **5-클로로-1'-(2-(4-(메틸설폰일)페녹시)에틸)-1-(옥세탄-3-일)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 22)**



[4187]

[4188] **단계 1: 삼차-뷰틸 5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실**

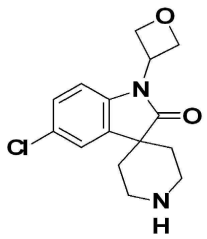
레이트



[4189]

[4190] DMF(5 mL) 중 삼차-뷰틸 5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(**중간체 B-3**, 300 mg, 0.891 mmol)의 용액에 K_2CO_3(369 mg, 2.67 mmol) 및 3-아이오도옥세테인(655 mg, 3.56 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-18% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다. MS = 393.2 $[M+H]^+$.

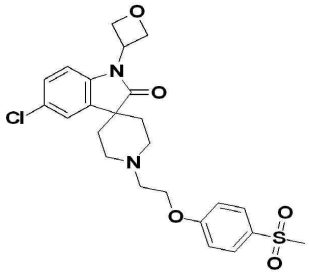
[4191] **단계 2: 5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4192]

[4193] DCM(4 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 삼차-뷰틸 5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(200 mg, 509 mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였다. MS = 293.1 $[M+H]^+$.

[4194] **단계 3: 5-클로로-1'-(2-(4-(메틸설폰일)페녹시)에틸)-1-(옥세탄-3-일)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 22)**



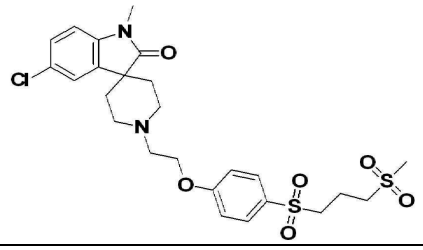
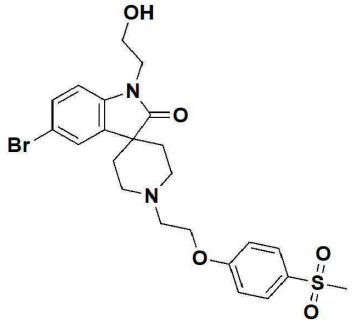
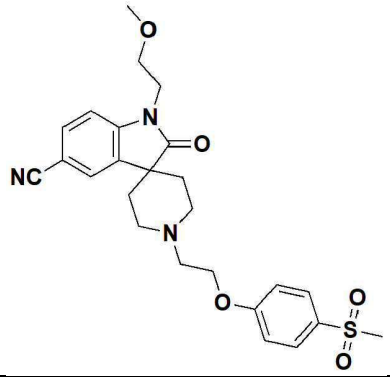
[4195]

[4196] MeCN(3 mL) 중 5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(150 mg, 0.369 mmol, TFA 염)의 용액에 K_2CO_3(102 mg, 0.737 mmol) 및 1-(2-브로모에톡시)-4-메테인설폰일벤젠(**중간체 A-3**, 154 mg, 0.553 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 30-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-(4-(메틸설폰일)페녹시)에틸)-1-(옥세탄-3-일)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 22**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.43-5.35 (m, 1H), 5.00-4.87 (m, 4H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.94-2.88 (m, 4H), 2.75-2.19 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H). MS = 491.1 $[M+H]^+$.

[4197] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 22**에 대해 기술한 단계 1-3과 유사한 절차에 따라 표 20에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

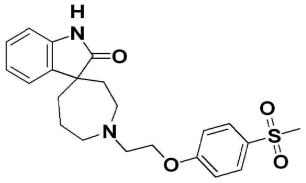
표 20

[4198]

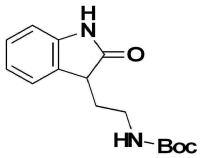
#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
23		5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 555.1 실측치 555.2	A-10 및 B-3
24		5-브로모-1-(2-하이드록시에틸)-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 523.1 실측치 523.0	A-3
25		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 484.2 실측치 484.2	A-3 및 B-8

[4199] **실시예 9**

[4200] **1-(2-(4-(메틸설폰일)페녹시)에틸)스파이로[아제페인-4,3'-인돌린]-2'-온(화합물 26)**

[4201] 

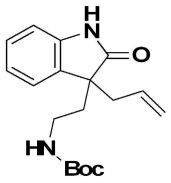
[4202] **단계 1: 삼차-뷰틸 *N*-[2-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일)에틸]카바메이트**

[4203] 

[4204] AcOH(90 mL) 중 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄-1-아민(15 g, 93.6 mmol)의 용액에 DMSO(15 mL) 중 12.0 M의 수성 HCl(45 mL, 540 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(200

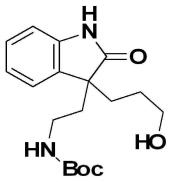
mL)로 희석하고 고체 Na_2CO_3을 첨가하여 pH = 8까지 조정하였다. Boc_2O(21.8 g, 99.9 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 조생성물을 수득하였고, 이를 고체로서 단리하였다. 조생성물을 4:1 석유 에터:EtOAc로 연화하고 여과하여 삼차-뷰틸 *N*-[2-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일)에틸]카바메이트를 수득하였다. MS = 177.1 $[M-C_5H_8O_2+H]^+$.

[4205] **단계 2: 삼차-뷰틸 *N*-{2-[2-옥소-3-(프로프-2-엔-1-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]에틸}카바메이트**

[4206] 

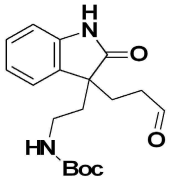
[4207] DMA(60 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-[2-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일)에틸]카바메이트(4.50 g, 16.3 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(782 mg, 광물유 중 60 wt%, 19.5 mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 3-브로모프로프-1-엔(1.97 g, 16.3 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(20 mL)를 첨가하여 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-18% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 *N*-{2-[2-옥소-3-(프로프-2-엔-1-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]에틸}카바메이트를 수득하였다. MS = 217.1 $[M-C_5H_8O_2+H]^+$.

[4208] **단계 3: 삼차-뷰틸 *N*-{2-[3-(3-하이드록시프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]에틸}카바메이트**

[4209] 

[4210] THF(50 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-{2-[2-옥소-3-(프로프-2-엔-1-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]에틸}카바메이트(4.10 g, 13.0 mmol)의 0 ℃ 용액에 THF 중 1.0 M의 $BH_3 \cdot THF$(38.9 mL, 38.9 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 0 ℃에서 H_2O(30 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, NaOH(1.04 g, 25.9 mmol) 및 H_2O 중 H_2O_2(5.27 mL, 30 wt%, 54.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 14시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 수성 Na_2SO_3(20 mL)을 첨가하여 퀜칭하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 Na_2SO_3(2 x 20 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 *N*-{2-[3-(3-하이드록시프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]에틸}카바메이트를 수득하였다. MS = 235.2 $[M-C_5H_8O_2+H]^+$.

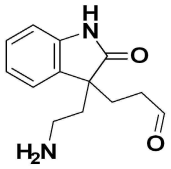
[4211] **단계 4: 삼차-뷰틸 *N*-{2-[2-옥소-3-(3-옥소프로필)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]에틸}카바메이트**

[4212] 

[4213] DCM(50 mL) 중 $(COCl)_2$(825 μL, 9.42 mmol)의 -78 ℃ 용액에 DMSO(981 μL, 12.6 mmol)를 적가한 후, 삼차-뷰틸 *N*-{2-[3-(3-하이드록시프로필)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]에틸}카바메이트(2.10 g, 6.28 mmol)를 적가하였다. 30분 후, TEA(2.62 mL, 18.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건

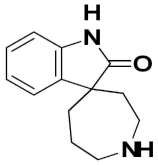
조시키고 여과하고 진공 농축하여 미정제 삼차-뷰틸 *N*-{2-[2-옥소-3-(3-옥소프로필)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]에틸}카바메이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 233.1 [M-$C_5H_8O_2$+H]$^+$.

[4214] **단계 5: 3-[3-(2-아미노에틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]프로판알**

[4215] 

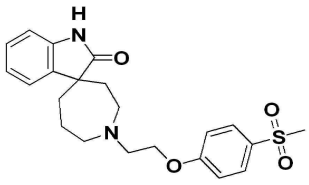
[4216] DCM(20 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-{2-[2-옥소-3-(3-옥소프로필)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]에틸}카바메이트(600 mg, 1.81 mmol)의 용액에 TFA(10.0 mL, 135 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 3-[3-(2-아미노에틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]프로판알을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 233.1 [M+H]$^+$.

[4217] **단계 6: 1',2'-다이하이드로스파이로[아제페인-4,3'-인돌]-2'-온**

[4218] 

[4219] MeOH(20 mL) 중 3-[3-(2-아미노에틸)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-3-일]프로판알(1.81 mmol, TFA 염)의 용액을 TEA를 적가하여 pH = 6까지 조정하였다. 그 후, $NaBH_3CN$(210 mg, 3.35 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(10 mL)를 첨가하여 퀜칭한 후, 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 1-30% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 1',2'-다이하이드로스파이로[아제페인-4,3'-인돌]-2'-온을 수득하였다. MS = 217.1 [M+H]$^+$.

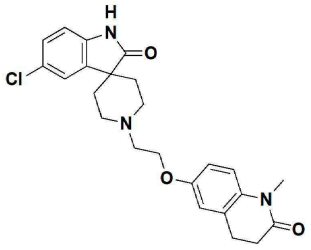
[4220] **단계 7: 1-(2-(4-(메틸설폰일)페녹시)에틸)스파이로[아제페인-4,3'-인돌린]-2'-온(화합물 26)**

[4221] 

[4222] MeCN(5 mL) 중 스파이로[아제페인-4,3'-인돌린]-2'-온(50.0 mg, 0.231 mmol), 1-(2-브로모에톡시)-4-메테인설폰일벤젠(**중간체 A-3**, 64.5 mg, 0.231 mmol) 및 K_2CO_3(63.9 mg, 0.462 mmol)의 70 ℃ 용액을 10시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Welch Xtimate C_{18} 컬럼, 5-25% MeCN:H_2O 중 0.04% HCl)로 정제하여 1-(2-(4-(메틸설폰일)페녹시)에틸)스파이로[아제페인-4,3'-인돌린]-2'-온(**화합물 26,** HCl 염)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 10.52-10.46 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 4H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.22-1.88 (m, 5H). MS = 415.2 [M+H]$^+$.

[4223] **실시예 10**

[4224] **5-클로로-1'-[2-[(1-메틸-2-옥소-3,4-다이하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸]스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 27)**

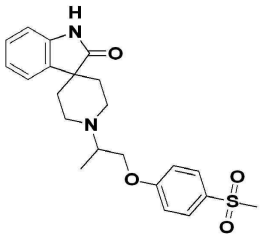


[4225]

[4226] DMF(1 mL) 중 6-하이드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(**중간체 A-70**, 50.0 mg, 0.282 mmol) 및 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-5**, 169 mg, 0.564 mmol)의 용액에 K_2CO_3(78.9 mg, 0.564 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하고 실온까지 냉각한 후, 여과하였다. 여과물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 5-25% MeCN:H_2O 중 0.04% HCl)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-[(1-메틸-2-옥소-3,4-다이하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸]스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 27**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.53-10.49 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88-6.83 (m, 3H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.78 (m, 6H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 4H). MS = 440.3 $[M+H]^+$.

[4227] **실시예 11**

[4228] **1'-(1-(4-(메틸설폰일)페녹시)프로판-2-일)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 28)**

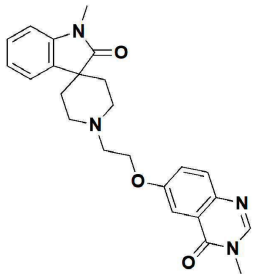


[4229]

[4230] DCE(5 mL) 중 1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(150 mg, 0.742 mmol), 1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-온(**중간체 A-1**, 169 mg, 0.742 mmol), Ti(i-PrO)$_4$(211 mg, 0.742 mmol) 및 HOAc(4.0 mg, 0.074 mmol)의 50 ℃ 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, $NaBH(OAc)_3$(236 mg, 1.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(10 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini NX-C_{18}, 10-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 1'-(1-(4-(메틸설폰일)페녹시)프로판-2-일)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 28**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.34 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.15-3.13 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS = 415.0 $[M+H]^+$.

[4231] **실시예 12**

[4232] **메틸-1'-{2-[(3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 29)**



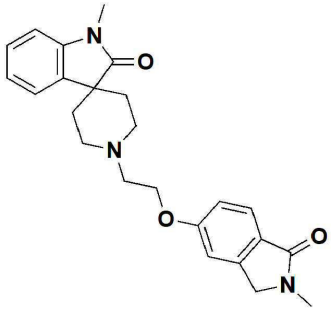
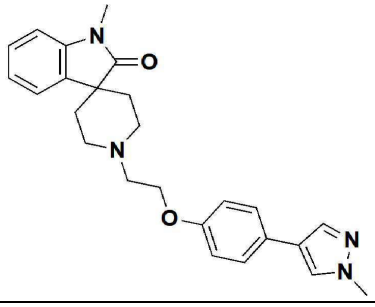
[4233]

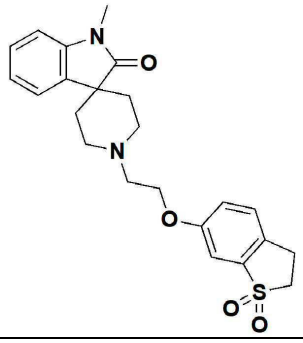
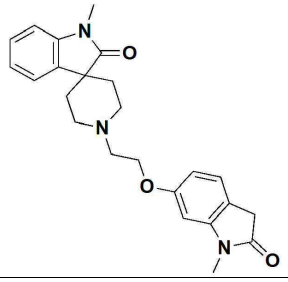
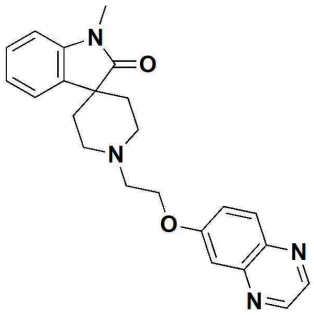
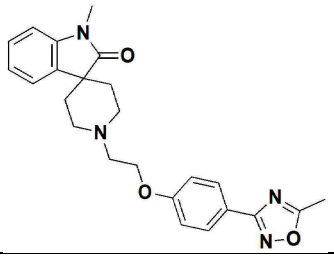
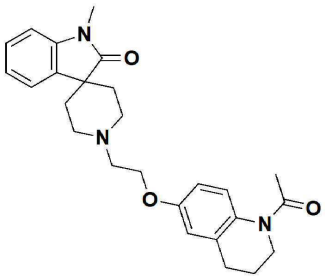
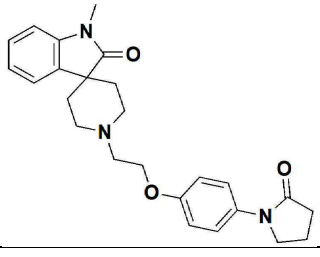
[4234] 1'-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-7**, 130 mg, 0.50 mmol) 및 6-하이드록시-3-메틸-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(88 mg, 0.50 mmol)을 40 mL 바이알에 첨가한 후, 톨루엔(2.00 mL), 중합체 결합 PPh_3(167 mg, 78.6 중량% PPh_3 첨가, 0.500 mmol) 및 DIAD(120 mg, 0.600 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반한 후 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini NX-C_{18}, 0-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4OH)로 정제하여 1'-(1-(4-(메틸설폰일)페녹시)프로판-2-일)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 29**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.85 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.99 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.88, 2.74 Hz, 2H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.67 Hz, 1H), 4.23-4.42 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.00-3.19 (m, 4H), 2.81-3.00 (m, 2H), 1.81-2.06 (m, 4H). MS = 419.2 $[M+H]^+$.

[4235] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 29**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 21에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

표 21

[4236]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
30		1-메틸-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 406.2 실측치 406.2	B-7
31		1-메틸-1'-{2-[4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 417.2 실측치 417.2	B-7

32		5-(2-{1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,3-다이하이드로-1λ^{6}-벤조싸이오펜-1,1-다이온	계산치 427.1 실측치 427.2	B-7
33		1-메틸-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 406.2 실측치 406.2	B-7
34		1-메틸-1'-[2-(퀴녹살린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 389.1 실측치 389.2	B-7
35		1-메틸-1'-{2-[4-(5-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 419.2 실측치 419.2	B-7
36		1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 434.2 실측치 434.3	B-7
37		1-메틸-1'-{2-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 420.2 실측치 420.2	B-7

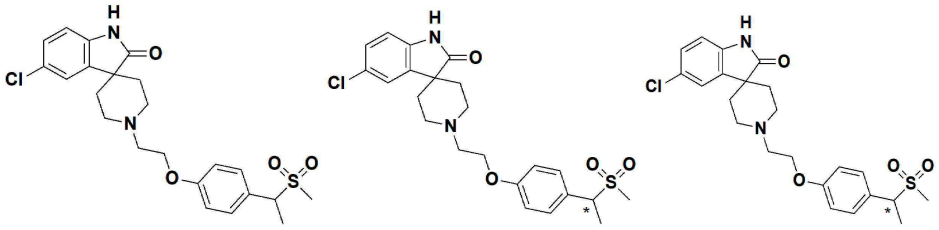
[4237] **실시예 13**

[4238] **5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화**

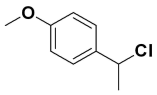
합물 38),

[4239] 5-클로로-1'-(2-{4-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-메테인설폰일에틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 39) 및

[4240] 5-클로로-1'-(2-{4-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-메테인설폰일에틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 40)

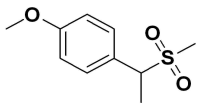
[4241] 

[4242] 단계 1: 1-(1-클로로에틸)-4-메톡시벤젠

[4243] 

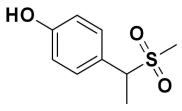
[4244] DCM(50 mL) 중 1-(4-메톡시페닐)에탄-1-올(5.00 g, 32.9 mmol)의 0 ℃ 용액에 $SOCl_2$(2.86 mL, 39.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 1-(1-클로로에틸)-4-메톡시벤젠을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4245] 단계 2: 1-(1-메테인설폰일에틸)-4-메톡시벤젠

[4246] 

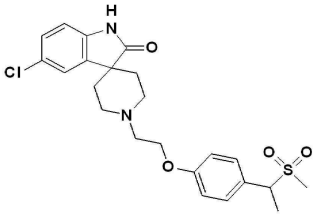
[4247] DMF(60 mL) 중 1-(1-클로로에틸)-4-메톡시벤젠(6.00 g, 35.1 mmol) 및 소듐 메테인설피네이트(7.18 g, 70.3 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(50 mL)를 첨가하여 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-(1-메테인설폰일에틸)-4-메톡시벤젠을 수득하였다. MS = 135.1 $[M-CH_3SO_2]^+$.

[4248] 단계 3: 4-(1-메테인설폰일에틸)페놀

[4249] 

[4250] MeCN(5 mL) 중 1-(1-메테인설폰일에틸)-4-메톡시벤젠(500 mg, 2.33 mmol)의 용액에 NaI(1.40 g, 9.33 mmol) 및 TMSCl(1.18 mL, 9.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(20 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(60 mL), 염수(60 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 25-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-(1-메테인설폰일에틸)페놀을 수득하였다. MS = 218.2 $[M+NH_4]^+$.

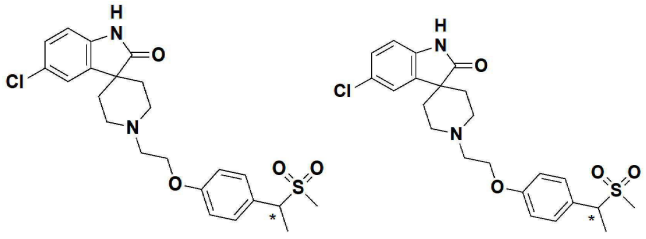
[4251] 단계 4: 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 38)



[4252]

[4253] 아세톤(10 mL) 중 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-5**, 269 mg, 0.899 mmol)의 혼합물에 NaI(4.5 mg, 0.030 mmol), K_2CO_3(82.8 mg, 0.599 mmol) 및 4-(1-메테인설폰일에틸)페놀(120 mg, 0.599 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini NX-C_{18}, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 38**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (m 1H), 4.14 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.91-2.84 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 5H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS = 463.3 $[M+H]^+$.

[4254] **단계 5: 5-클로로-1'-(2-{4-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-메테인설폰일에틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 39) 및 5-클로로-1'-(2-{4-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-메테인설폰일에틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 40)**

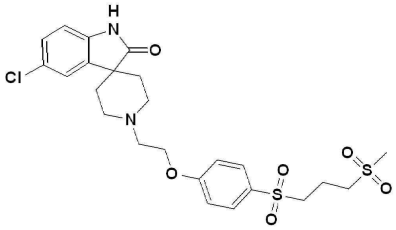


[4255]

[4256] 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 38**, 45 mg, 0.060 mmol)을 분취용 카이랄 SFC(Chiralcel OD-3 컬럼, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 60% 에탄올)로 분리하였다. 표제 화합물인 5-클로로-1'-(2-{4-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-메테인설폰일에틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 39**)의 제1 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.71-2.68 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS = 463.2 $[M+H]^+$. 표제 화합물인 5-클로로-1'-(2-{4-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-메테인설폰일에틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 40**)의 제2 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 4H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS = 463.2 $[M+H]^+$.

[4257] **실시예 14**

[4258] **5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 41)**



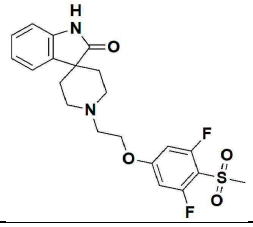
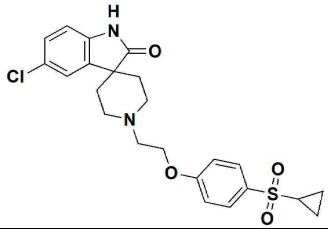
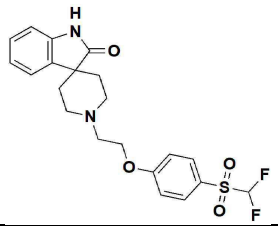
[4259]

[4260] DMF(2 mL) 중 4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페놀(**중간체 A-9**, 60.0 mg, 0.216 mmol)의 용액에 K_2CO_3(59.6 mg, 0.431 mmol) 및 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-5**, 129 mg, 0.431 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 20-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 41**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 4H), 2.75-2.70 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 4H). MS = 541.2 $[M+H]^+$.

[4261] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 41**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 22에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

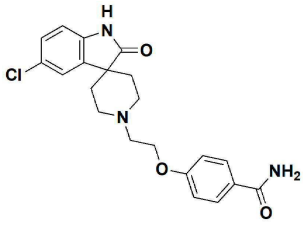
표 22

[4262]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
42		1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 437.1 실측치 437.0	**A-11** 및 **B-10**
43		5-클로로-1'-{2-[4-(사이클로프로페인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 461.1 실측치 461.1	**B-5**
44		1'-[2-(4-다이플루오로메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 437.1 실측치 437.2	**A-15** 및 **B-10**

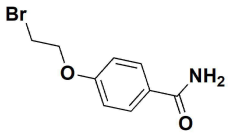
[4263] **실시예 15**

[4264] **4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤즈아마이드(화합물 45)**



[4265]

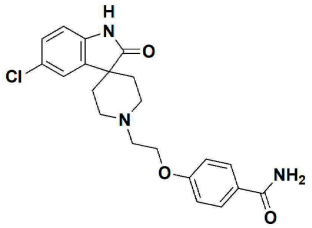
[4266] **단계 1: 4-(2-브로모에톡시)벤즈아마이드**



[4267]

[4268] 4-하이드록시벤즈아마이드(200 mg, 1.46 mmol), Cs_2CO_3(950 mg, 2.92 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(2.01 mL, 23.3 mmol)의 혼합물을 밀봉된 바이알에서 18시간 동안 110 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 여과하였다. 그 후, 필터 케이크를 아세톤(3 x 5 mL)으로 세척하였고 여과물을 진공 농축하여 4-(2-브로모에톡시)벤즈아마이드를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81-7.76 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 6.17-5.19 (m, 2H), 4.34 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H). MS = 243.9 $[M+H]^+$.

[4269] **단계 2: 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤즈아마이드(화합물 45)**



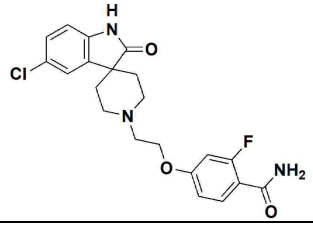
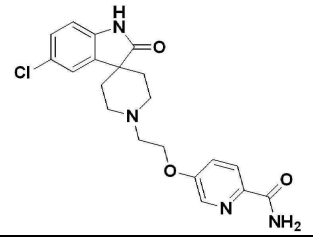
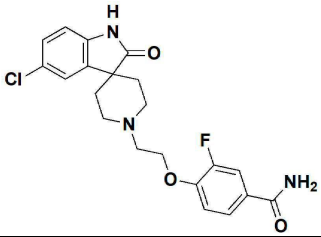
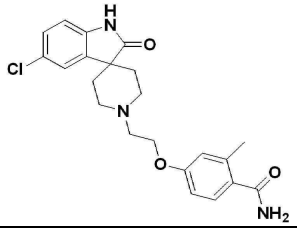
[4270]

[4271] 4-(2-브로모에톡시)벤즈아마이드(36.0 mg, 0.15 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 40 mg, 0.15 mmol, HCl 염) 및 탄산 포타슘(61 mg, 0.44 mmol)의 혼합물을 DMF(0.6 mL)에서 용해하였다. 혼합물을 3시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(0.15 mL)로 희석하였고 폼산(3 방울)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 실온에서 교반하였고, 고체를 여과하여 제거하였다. 여과물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 5-30% MeCN:H_2O)로 정제하여 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤즈아마이드(**화합물 45**)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.52 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.15-2.66 (m, 6H), 2.13-1.60 (m, 4H). MS = 400.1 $[M+H]^+$.

[4272] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 45**에 대해 기술한 단계 1-2와 유사한 절차에 따라 표 23에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

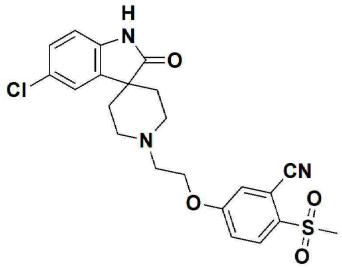
표 23

[4273]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
46		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤즈아마이드	계산치 418.1 실측치 418.1	B-4
47		5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리딘-2-카복스아마이드	계산치 401.1실측치 401.2	B-4
48		5-클로로-1'-[2-(2-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 453.1 실측치 453.0	B-4
49		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메틸벤즈아마이드	계산치 414.2 실측치 414.2	B-4

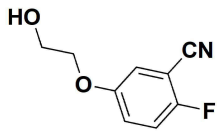
[4274] 실시예 16

[4275] 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메테인설폰일벤조나이트릴(화합물 50)



[4276]

[4277] 단계 1: 2-플루오로-5-(2-하이드록시에톡시)벤조나이트릴

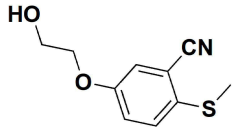


[4278]

[4279] 2-플루오로-5-하이드록시벤조나이트릴(1.00 g, 7.29 mmol), K_2CO_3(3.02 g, 21.9 mmol) 및 탄산 에틸렌(20.6 mL, 24.1 mmol)의 혼합물을 DMF(10 mL)에 용해하였다. 혼합물을 18 시간 동안 110 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉

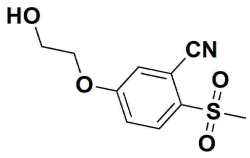
각한 후, 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고 진공 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(15 mL)에 용해한 후, H_2O(5 mL) 및 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축하여 2-플루오로-5-(2-하이드록시에톡시)벤조나이트릴을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18-7.11 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 5.2, 2.5 Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.98 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H).

[4280] **단계 2: 5-(2-하이드록시에톡시)-2-(메틸설판일)벤조나이트릴**

[4281] 

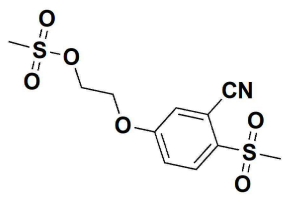
[4282] 2-플루오로-5-(2-하이드록시에톡시)벤조나이트릴(875 mg, 4.83 mmol), 수성 메테인싸이올산 소듐(6.77 g, 15 wt%, 14.5 mmol) 및 DMF(6.7 mL)의 혼합물을 18시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 염수(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 5-(2-하이드록시에톡시)-2-(메틸설판일)벤조나이트릴을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 10/11 H): δ 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H).

[4283] **단계 3: 5-(2-하이드록시에톡시)-2-메테인설폰일벤조나이트릴**

[4284] 

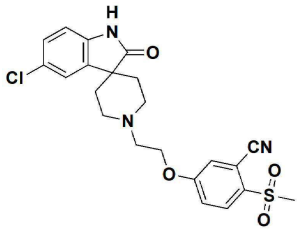
[4285] DCM(3 mL) 중 5-(2-하이드록시에톡시)-2-(메틸설판일)벤조나이트릴(169 mg, 0.808 mmol)의 0 ℃ 현탁액에 *m*-CPBA(432 mg, 2.50 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 서서히 실온까지 가온되게 두고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)으로 희석하고 추가로 15분 동안 교반되게 하였다. 유기층을 분리하였고 수성층을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-100% EtOAc:헥세인)로 정제하여 5-(2-하이드록시에톡시)-2-메테인설폰일벤조나이트릴을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 10/11 H): δ 8.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H).

[4286] **단계 4: 2-(3-사이아노-4-메테인설폰일페녹시)에틸 메테인설포네이트**

[4287] 

[4288] 염화 메테인설폰일(70 μL, 0.82 mmol)을 DCM(2 mL) 중 5-(2-하이드록시에톡시)-2-메테인설폰일벤조나이트릴(132 mg, 0.548 mmol) 및 DIEA(0.19 mL, 0.82 mmol)의 0 ℃ 용액에 주사기를 통해 적가하였다. 혼합물을 서서히 실온까지 가온되게 두고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(5 mL)로 희석하고 추가로 15분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하였고 수성층을 DCM(3 x 2 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-(3-사이아노-4-메테인설폰일페녹시)에틸 메테인설포네이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다.

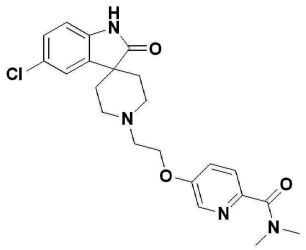
[4289] **단계 5: 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메테인설폰일벤조나이트릴(화합물 50)**

[4290] 

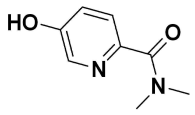
[4291] DMF(0.6 mL) 중 2-(3-사이아노-4-메테인설폰일페녹시)에틸 메테인설포네이트(51.0 mg, 0.16 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 40.0 mg, 0.146 mmol, HCl 염) 및 K_2CO_3(50.6 mg, 0.366 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(0.15 mL)로 희석하고 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 10-30% MeCN:H_2O)로 정제하여 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메테인설폰일벤조나이트릴(**화합물 50**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.11 (br s, 3H), 2.97-2.83 (m, 4H), 2.74-2.65 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H). MS = 460.0 [M+H]+.

[4292] **실시예 17**

[4293] **4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메틸벤즈아마이드(화합물 51)**

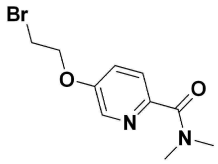
[4294] 

[4295] **단계 1: 5-하이드록시-*N,N*-다이메틸피리딘-2-카복스아마이드**

[4296] 

[4297] DMF(2.5 mL) 중 5-하이드록시피리딘-2-카복실산(500 mg, 3.59 mmol) 및 다이메틸아민 하이드로클로라이드(440 mg, 5.40 mmol)의 혼합물에 DIEA(1.88 mL, 10.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, HATU(1.64 g, 4.3 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 염수(5 mL)로 희석하고 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-20% MeOH:DCM)로 정제하여 5-하이드록시-*N,N*-다이메틸피리딘-2-카복스아마이드를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 9/10 H): δ 8.07 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 3.14-3.07 (m, 6H).

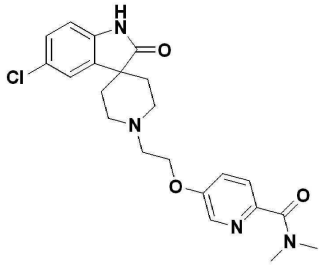
[4298] **단계 2: 5-(2-브로모에톡시)-*N*,*N*-다이메틸피리딘-2-카복스아마이드**



[4299]

[4300] 1,2-다이브로모에테인(1.24 mL, 14.3 mmol) 중 5-하이드록시-*N*,*N*-다이메틸피리딘-2-카복스아마이드(158 mg, 0.951 mmol) 및 Cs_2CO_3(620 mg, 1.90 mmol)의 혼합물을 밀봉된 바이알에서 18시간 동안 110 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 여과하여 고체를 제거하였다. 그 후, 필터 케이크를 DCM(3 x 5 mL)으로 세척하고 감압 농축하여 5-(2-브로모에톡시)-*N*,*N*-다이메틸피리딘-2-카복스아마이드를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 4.46 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H).

[4301] **단계 3: 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메틸벤즈아마이드(화합물 51)**

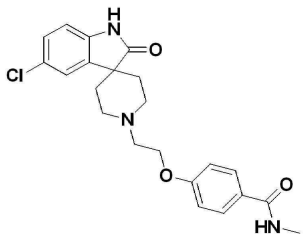


[4302]

[4303] DMF(0.6 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-*N*,*N*-다이메틸피리딘-2-카복스아마이드(25.0 mg, 0.0915 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 25.0 mg, 0.0915 mmol, HCl 염), K_2CO_3(31.6 mg, 0.229 mmol) 및 KI(15.0 mg, 0.0904 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 75 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(0.15 mL)로 희석하고 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 10-30% MeCN:H_2O)로 정제하여 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메틸벤즈아마이드(**화합물 51**)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H). MS = 429.1 $[M+H]^+$.

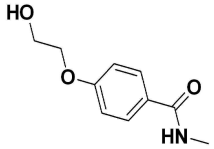
[4304] **실시예 18**

[4305] **4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸벤즈아마이드(화합물 52)**



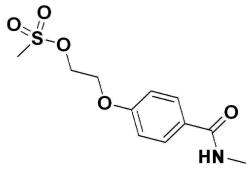
[4306]

[4307] **단계 1: 4-(2-하이드록시에톡시)-*N*-메틸벤즈아마이드**

[4308] 

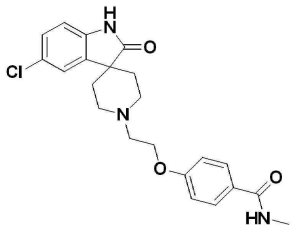
[4309] 10:1 THF/DMF(5.5 mL)의 용액 중 4-(2-하이드록시에톡시)벤조산(500 mg, 2.75 mmol) 및 메틸아민 하이드로클로라이드(278 mg, 4.12 mmol)의 혼합물에 DIEA(1.43 mL, 8.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하였다. HATU(1.25 g, 3.3 mmol)를 한 번에 첨가하고 18시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 염수(5 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-10% MeOH:DCM)로 정제하여 4-(2-하이드록시에톡시)-*N*-메틸벤즈아마이드를 수득하였다. MS = 196.1 $[M+H]^+$.

[4310] **단계 2: 2-[4-(메틸카밤오일)페녹시]에틸 메테인설포네이트**

[4311] 

[4312] 염화 메테인설폰일(0.45 mL, 2.9 mmol)을 DCM(4 mL) 중 4-(2-하이드록시에톡시)-*N*-메틸벤즈아마이드(380 mg, 1.95 mmol) 및 DIEA(0.300 mL, 3.41 mmol)의 0 ℃ 용액에 적가하였다. 혼합물을 서서히 실온까지 가온되게 두고 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(5 mL)로 희석하고 추가로 15분 동안 교반되게 하였다. 유기층을 분리하였고 수성층을 DCM(3 x 2 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-10% MeOH:DCM)로 정제하여 2-[4-(메틸카밤오일)페녹시]에틸 메테인설포네이트를 수득하였다. MS = 274.1 $[M+H]^+$.

[4313] **단계 3: 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸벤즈아마이드(화합물 52)**

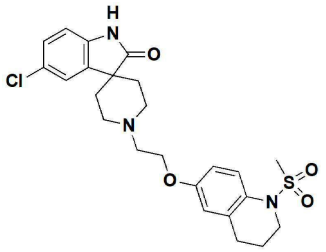
[4314] 

[4315] DMF(0.6 mL) 중 2-[4-(메틸카밤오일)페녹시]에틸 메테인설포네이트(30.0 mg, 0.110 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 30.0 mg, 0.110 mmol, HCl 염), K_2CO_3(37.9 mg, 0.274 mmol) 및 KI(18.2 mg, 0.110 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 75 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(0.2 mL)로 희석하고 폼산 5 방울을 첨가하였다. 혼합물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 10-30% MeCN:H_2O)로 정제하여 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸벤즈아마이드(**화합물 52**)를 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.53 (s, 1H), 8.35-8.19 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 10.0, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 10.0, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.04-3.00 (m, 4H) 2.83 (br s, 2H), 2.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.99-1.58 (m, 4H). MS = 414.2 $[M+H]^+$.

[4316] **실시예 19**

[4317] **5-클로로-1'-{2-[(1-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로**

[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 53)



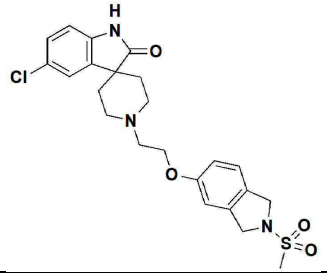
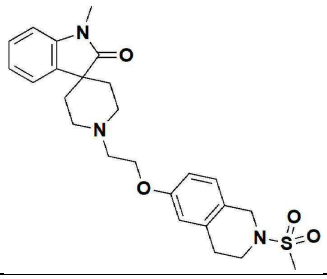
[4318]

[4319] DCM(1.73 mL) 중 삼차-뷰틸 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(**중간체 C-1**, 84.0 g, 0.173 mmol, HCl 염)의 0 ℃ 용액에 TEA(0.121 mL, 0.865 mmol)를 적가한 후, 염화 메테인설폰일(20.1 μL, 0.260 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 0-50% MeCN:H_2O)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[(1-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 53**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.97-2.89 (m, 5H), 2.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 4H). MS = 490.2 $[M+H]^+$.

[4320] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 53**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 24에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

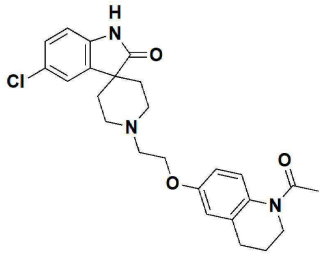
표 24

[4321]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
54		5-클로로-1'-{2-[(2-메테인설폰일-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 476.1 실측치 476.1	C-2
55		1'-{2-[(2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 470.2 실측치 470.2	C-5

[4322] **실시예 20**

[4323] **1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 56)**



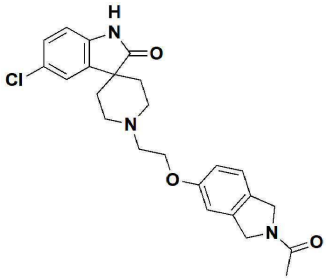
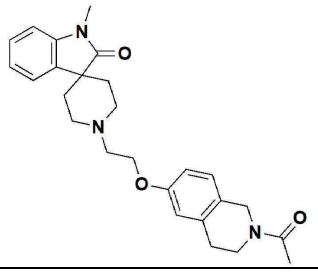
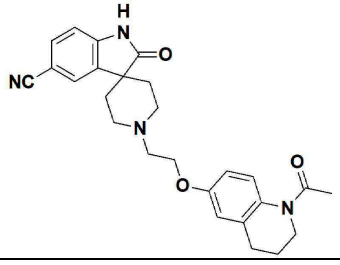
[4324]

[4325] DCM(1.73 mL) 중 삼차-뷰틸 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(**중간체 C-1**, 84.0 mg, 0.173 mmol, HCl 염)의 0 ℃ 용액에 TEA(0.121 mL, 0.865 mmol)를 적가한 후, 아세트산 무수물(23.9 μL, 0.260 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, H_2O(10 mL)로 희석하고 DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 0-40% MeCN:H_2O)로 정제하여 1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 56**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83-6.75 (m, 2H), 4.12 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.75-2.66 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.88-1.68 (m, 6H). MS = 454.1 $[M+H]^+$.

[4326] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 56**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 25에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

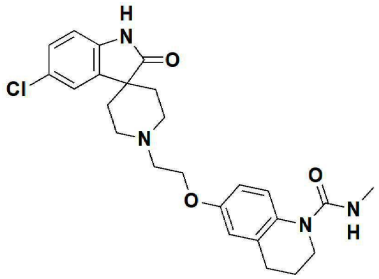
표 25

[4327]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
57		1'-{2-[(2-아세틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 440.2 실측치 440.1	C-2
58		1'-{2-[(2-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 434.2 실측치 434.1	C-5
59		1'-{2-[(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 445.2 실측치 445.2	C-4

[4328] **실시예 21**

[4329] **6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복스아마이드(화합물 60)**



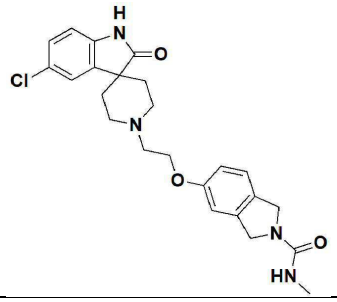
[4330]

[4331] DCM(1.6 mL) 중 5-클로로-1'-[2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일옥시)에틸]-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 C-1**, 0.118 g, 0.244 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 TEA(0.134 mL, 0.976 mmol)를 첨가한 후, *N*-메틸카밤오일 클로라이드(0.034 g, 0.366 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$(20 mL)으로 퀜칭하고 DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 0-40% MeCN:H_2O)로 정제하여 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복스아마이드(**화합물 60**)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.40 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H). MS = 469.1 $[M+H]^+$.

[4332] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 60**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 26에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

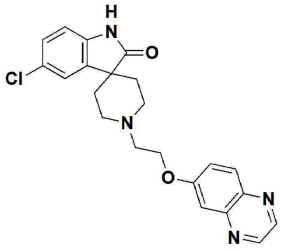
표 26

[4333]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
61		5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-2-카복스아마이드	계산치 455.2 실측치 455.2	C-2

[4334] **실시예 22**

[4335] **5-클로로-1'-[2-(퀴녹살린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 62)**



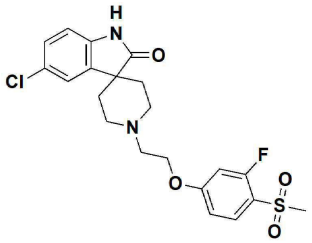
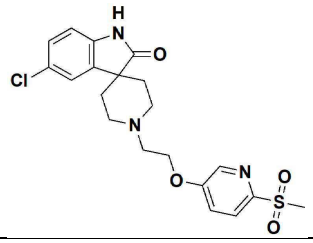
[4336]

[4337] DMF(1.3 mL) 중 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-5**, 40.0 mg, 0.134 mmol), 퀴녹살린-6-올(23.4 mg, 0.161 mmol) 및 K_2CO_3(27.7 mg, 0.201 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 0-30% MeCN:H_2O)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-(퀴녹살린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 62**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.98-2.91 (m, 4H), 2.78 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.93-1.67 (m, 4H). MS = 409.1 $[M+H]^+$.

[4338] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 62**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 27에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

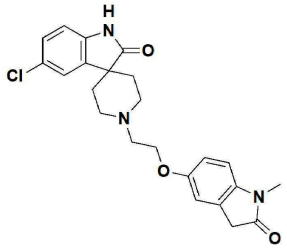
표 27

[4339]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
63		5-클로로-1'-[2-(3-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 453.1 실측치 453.1	B-5
64		5-클로로-1'-{2-[(6-메테인설폰일피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 436.1 실측치 436.1	B-5

[4340] **실시예 23**

[4341] **5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 65)**



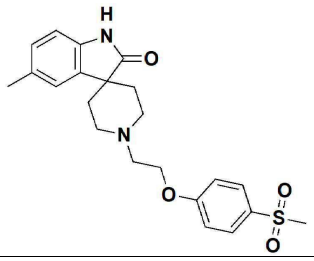
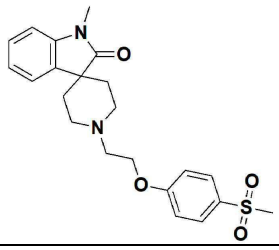
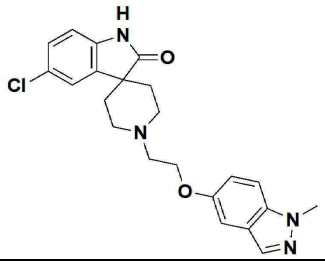
[4342]

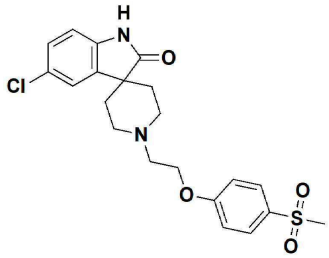
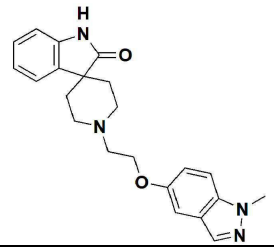
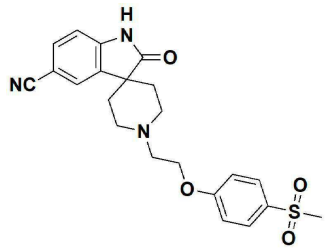
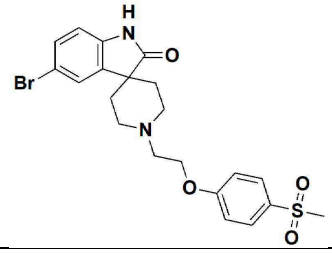
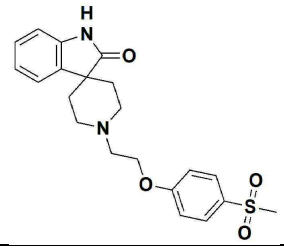
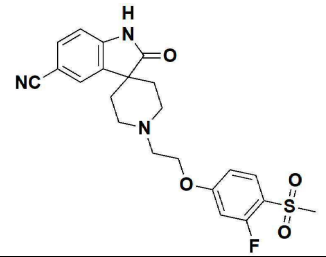
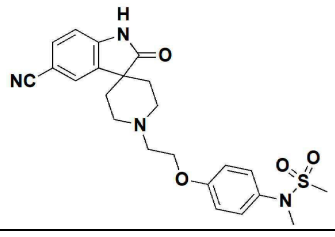
[4343] DMF(0.5 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-1-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온(**중간체 A-4**, 20 mg, 0.074 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 22 mg, 0.081 mmol) 및 K_2CO_3(31 mg, 0.22 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 60 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 0-40% MeCN:H_2O)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 65**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 8.34 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 4H). MS = 426.1 $[M+H]^+$.

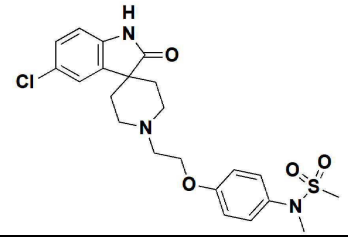
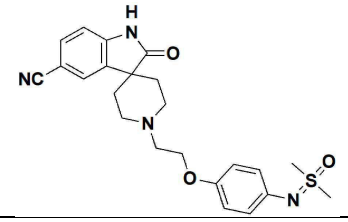
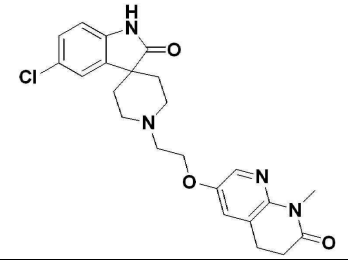
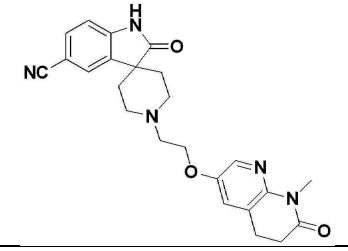
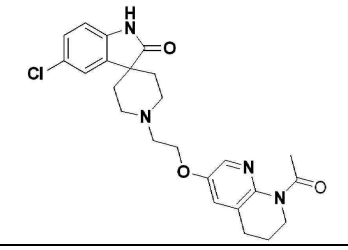
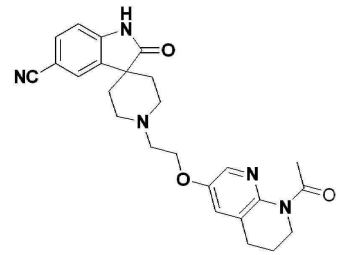
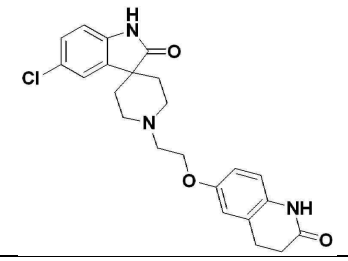
[4344] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 65**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 28에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

표 28

[4345]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
66		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-5-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 415.2 실측치 415.1	A-3
67		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 415.2 실측치 415.1	A-3 및 B-6
68		5-클로로-1'-{2-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 411.2 실측치 411.1	A-5 및 B-4

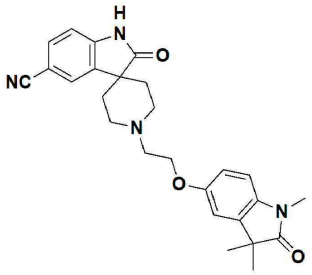
69		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 435.1 실측치 435.0	A-3 및 B-4
70		1'-{2-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 377.2 실측치 377.1	A-5
71		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 426.1 실측치 426.1	A-3 및 B-9
72		5-브로모-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 479.1 실측치 479.1	A-3
73		1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 401.2 실측치 401.2	A-3
74		1'-[2-(3-플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 444.1 실측치 444.1	A-6 및 B-9
75		*N*-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드	계산치 455.2 실측치 455.2	A-7 및 B-9

76		*N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드	계산치 464.1 실측치 464.2	A-7 및 B-4
77		1'-[2-(4-{[다이메틸(옥소)-λ^6-설판일리덴]아미노}페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 439.2 실측치 439.2	A-8 및 B-9
78		5-클로로-1'-{2-[(8-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 441.2 실측치 441.1	A-72 및 B-4
79		1'-{2-[(8-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 432.2 실측치 432.2	A-72 및 B-9
80		1'-{2-[(8-아세틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 455.2 실측치 455.1	A-73 및 B-4
81		1'-{2-[(8-아세틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 446.2 실측치 446.2	A-73 및 B-9
82		5-클로로-1'-{2-[(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 426.2 실측치 426.2	A-83 및 B-4

[4346] 실시예 24

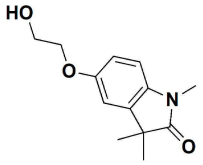
[4347] 2-옥소-1'-{2-[(1,3,3-트라이메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로

[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 83)



[4348]

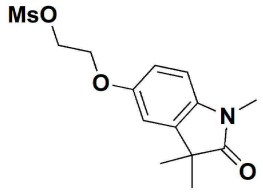
[4349] 단계 1: 5-(2-하이드록시에톡시)-1,3,3-트라이메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온



[4350]

[4351] DMF(5 mL) 중 5-하이드록시-1,3,3-트라이메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온(100 mg, 0.523 mmol), 탄산 에틸렌(69.7 μL, 1.05 mmol) 및 K_2CO_3(0.145 g, 1.05 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 90 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-100% EtOAc:헥세인)로 정제하여 5-(2-하이드록시에톡시)-1,3,3-트라이메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온을 수득하였다. MS = 236.1 $[M+H]^+$.

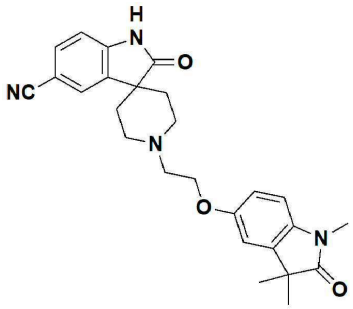
[4352] 단계 2: 2-[(1,3,3-트라이메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸 메테인설포네이트



[4353]

[4354] DCM(2 mL) 중 5-(2-하이드록시에톡시)-1,3,3-트라이메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온(65.0 mg, 0.276 mmol) 및 TEA(57.9 μL, 0.414 mmol)의 용액에 염화 메테인설폰일(25.6 μL, 0.332 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, H_2O(5 mL)로 퀜칭하고 DCM(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 314.1 $[M+H]^+$.

[4355] 단계 3: 2-옥소-1'-{2-[(1,3,3-트라이메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 83)



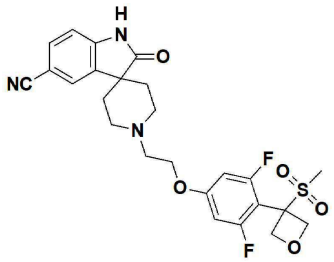
[4356]

[4357] DMF(1.2 mL) 중 2-[(1,3,3-트라이메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸 메테인설포네이트(84.0 mg, 0.268 mmol), 2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**중간체 B-9**, 64.0 mg, 0.241 mmol, HCl 염) 및 K_2CO_3(93.0 mg, 0.670 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 60 ℃에서 가열하였

다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 0-30% MeCN:H_2O)로 정제하여 2-옥소-1'-{2-[(1,3,3-트라이메틸-2-옥소인돌-5-일)옥시]에틸}-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**화합물 83**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.96-2.83 (m, 4H), 2.81-2.70 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 4H), 1.26 (s, 6H). MS = 445.2 $[M+H]^+$.

[4358] **실시예 25**

[4359] **1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 84)**

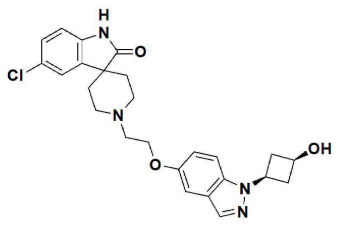
[4360] 

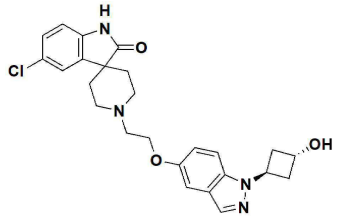
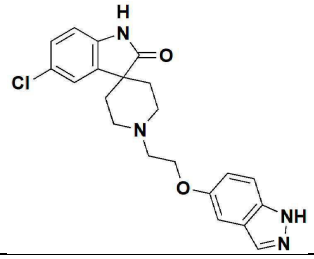
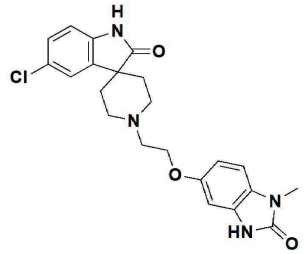
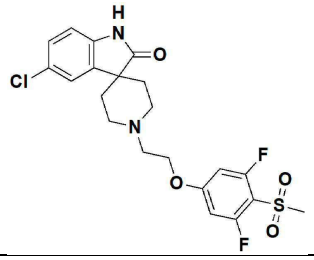
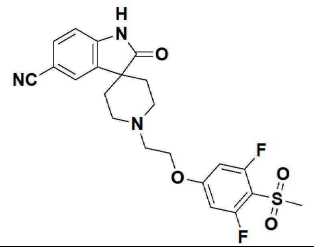
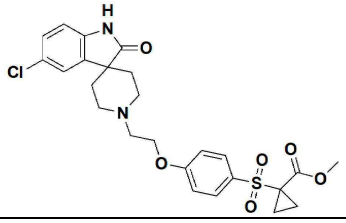
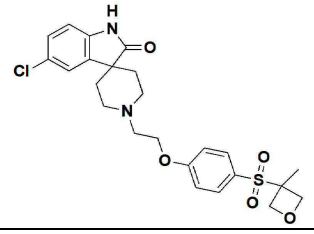
[4361] MeCN(1.00 mL) 중 3-[4-(2-브로모에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-3-메테인설폰일옥세테인(**중간체 A-32**, 60.0 mg, 0.162 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(40.7 mg, 0.485 mmol) 및 2-옥소스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**중간체 B-9**, 46.89 mg, 177.8 μmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 MeCN으로 세척하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 10 mM NH_4HCO_3 개질제를 포함한 25-55% MeCN:H_2O)로 정제하여 1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**화합물 84**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.86 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.14 (dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz, 4H), 4.21 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 4H), 2.74-2.71 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H). MS = 518.2 $[M+H]^+$.

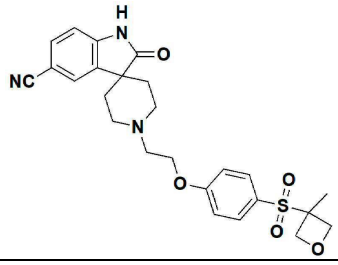
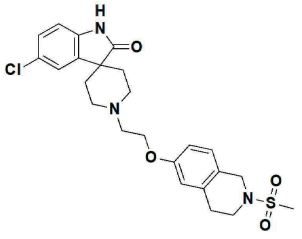
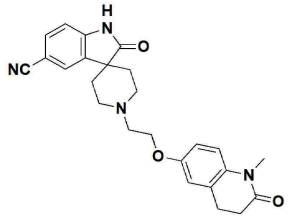
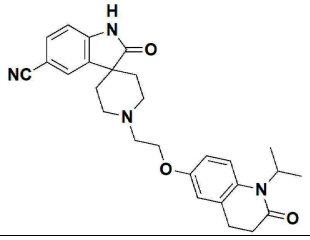
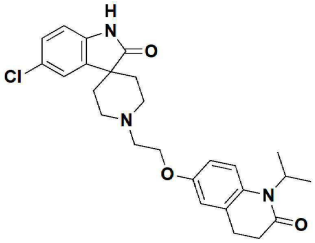
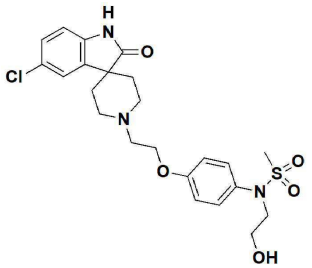
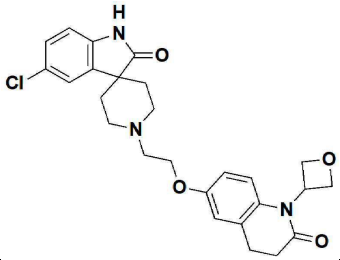
[4362] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 84**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 29에 있는 하기 화합물을 제조하였다. 단계 1에 이어 카이랄 SFC 정제를 하여 이성질체를 분리하는 경우에는 카이랄 컬럼 조건 및 용출 순서를 명시한다.

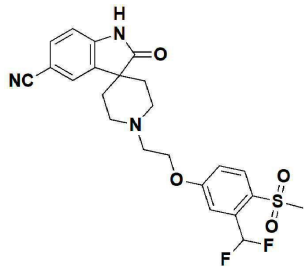
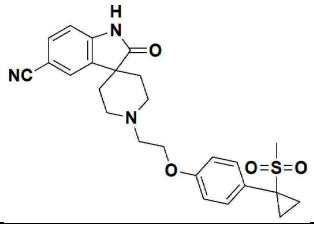
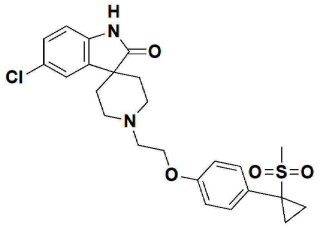
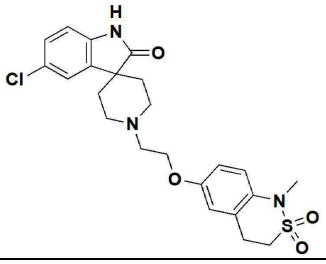
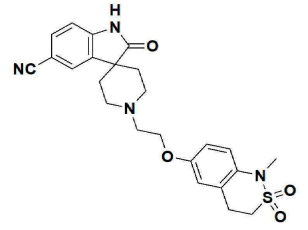
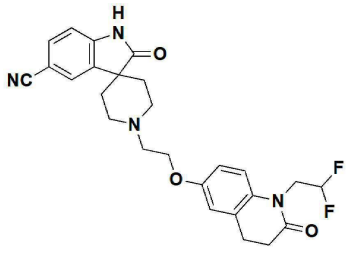
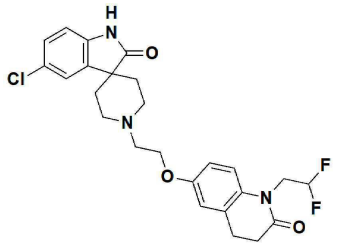
표 29

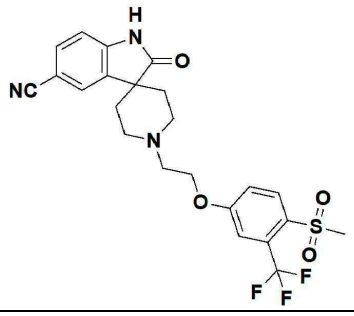
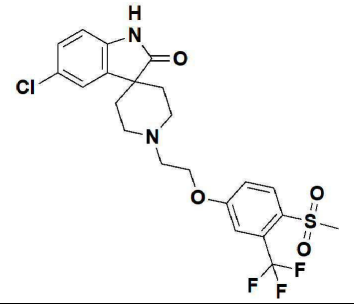
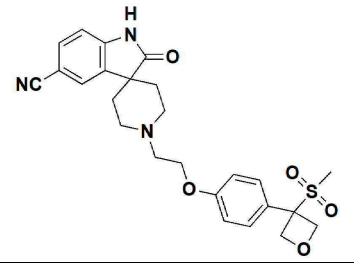
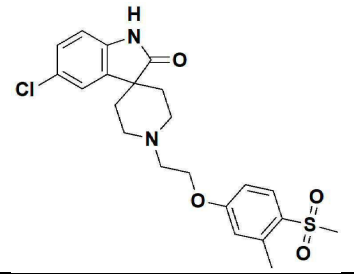
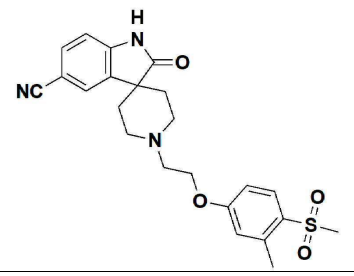
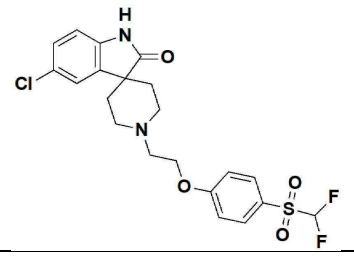
[4363]

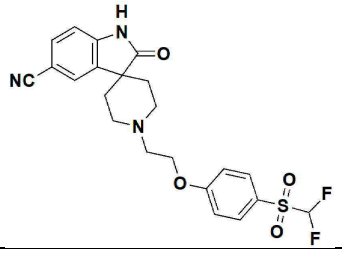
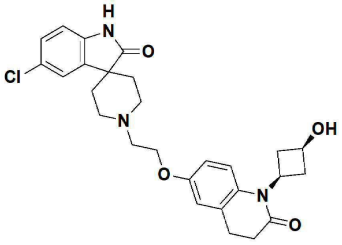
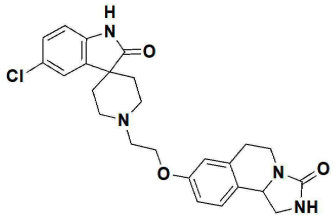
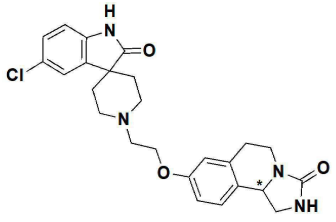
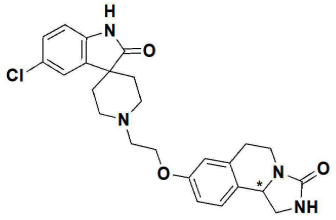
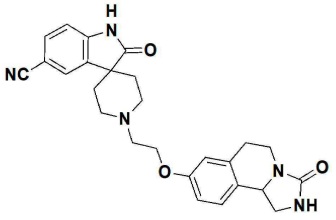
#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체	카이랄 컬럼, 적용 여부	용출 순서
85		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 467.2실측치 467.3	**A-63** 및 **B-4**	해당 사항 없음	해당 사항 없음

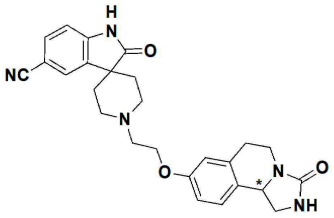
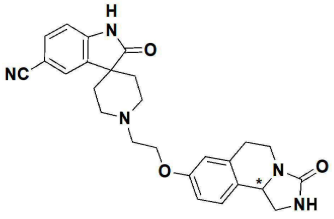
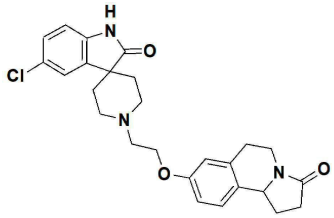
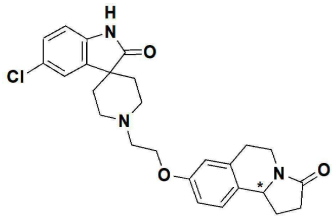
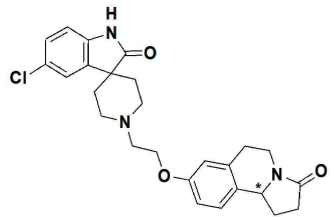
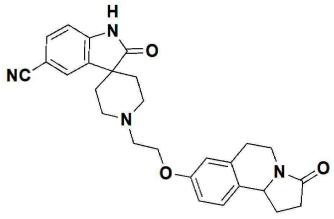
86		5- 클로로-1'-[2-({1-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 467.2실측치 467.3	A-62 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
87		5- 클로로-1'-[2-(2*H*-인다졸-5-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 397.1실측치 397.1	A-80 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
88		5- 클로로-1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 427.1실측치 427.2	A-82 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
89		5- 클로로-1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 471.1실측치 471.1	A-18 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
90		1'-[2-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 462.1실측치 462.0	A-18 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
91		메틸 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트	계산치 519.1실측치 519.1	A-24 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
92		5- 클로로-1'-(2-{4-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 491.1실측치 491.2	A-27 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

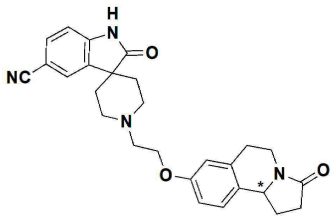
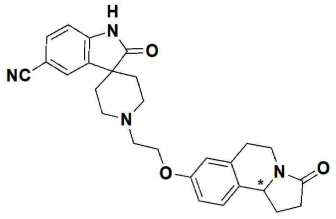
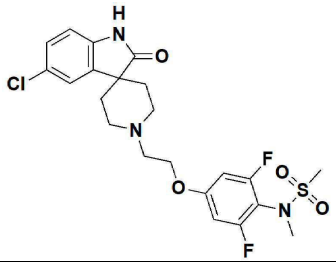
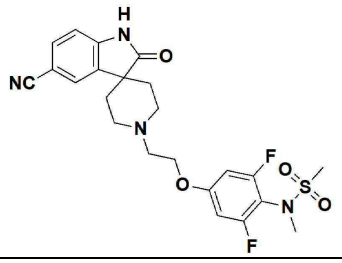
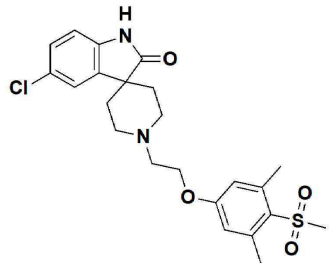
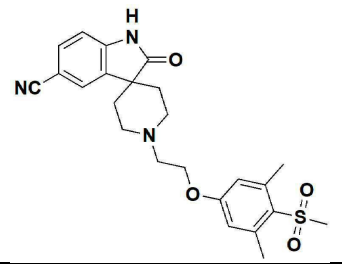
93		1'-(2-{4-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 482.2실측치 482.2	A-27 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
94		5-클로로-1'-{2-[(2-메테인설폰일-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 490.1실측치 490.2	A-55 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
95		1'-{2-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 431.2실측치 431.3	A-71 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
96		2-옥소-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 459.2실측치 459.1	A-64 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
97		5-클로로-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 468.2실측치 468.2	A-64 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
98		*N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-(2-하이드록시에틸)메테인설폰아마이드	계산치 494.1실측치 494.1	A-68 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
99		5-클로로-1'-(2-{[1-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 482.2실측치 482.2	A-66 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

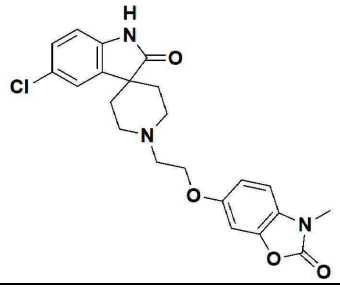
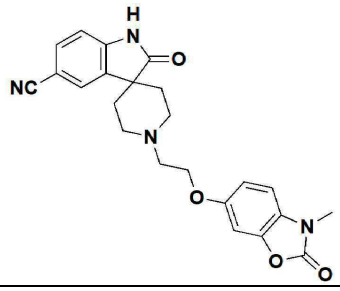
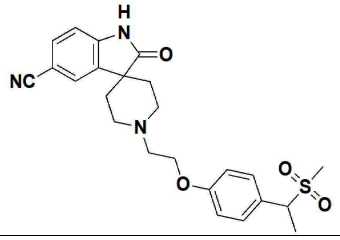
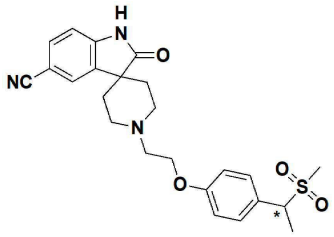
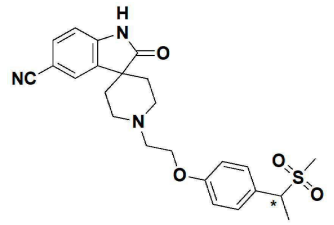
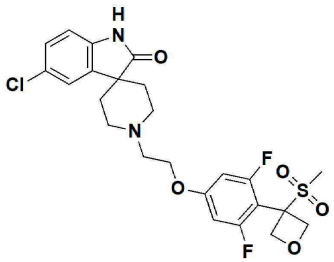
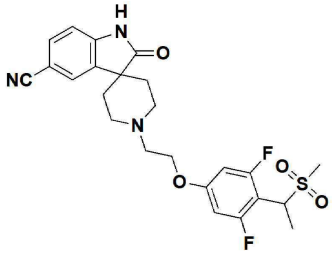
100		1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 476.1실측치 476.2	A-13 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
101		1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 466.2실측치 466.2	A-28 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
102		5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로프로필)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 475.1실측치 475.2	A-28 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
103		6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1-메틸-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^{6},1-벤조싸이아진-2,2-다이온	계산치 476.1실측치 476.2	A-51 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
104		1'-{2-[(1-메틸-2,2-다이옥소-3,4-다이하이드로-1*H*-2λ^{6},1-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 467.2실측치 467.2	A-51 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
105		1'-(2-{[1-(2,2-다이플루오로에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 481.2실측치 481.3	A-67 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
106		5-클로로-1'-(2-{[1-(2,2-다이플루오로에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 490.2실측치 490.3	A-67 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

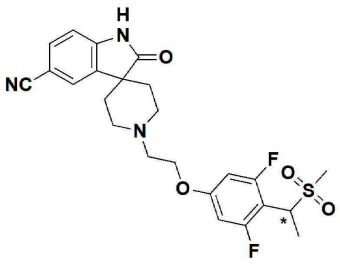
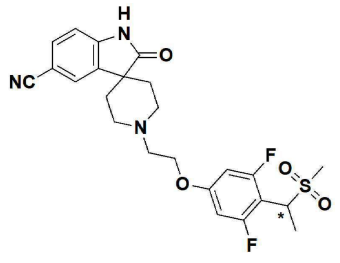
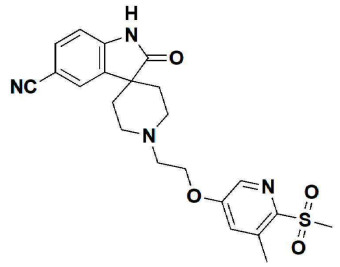
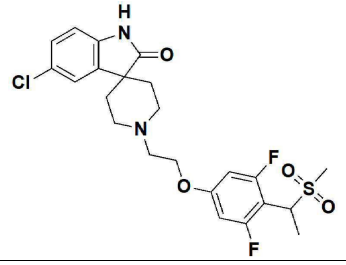
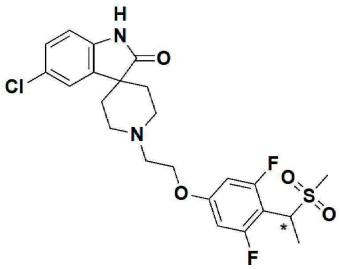
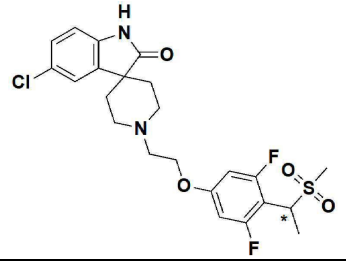
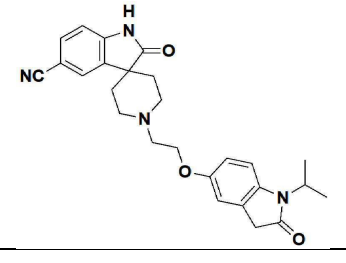
107		1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 494.1실측치 494.1	A-17 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
108		5-클로로-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 503.1실측치 503.1	A-17 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
109		1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 482.2실측치 482.1	A-33 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
110		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일-3-메틸페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 449.1실측치 449.1	A-22 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
111		1'-[2-(4-메테인설폰일-3-메틸페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 440.2실측치 440.2	A-22 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
112		5-클로로-1'-[2-(4-다이플루오로메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 471.1실측치 471.1	A-16 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

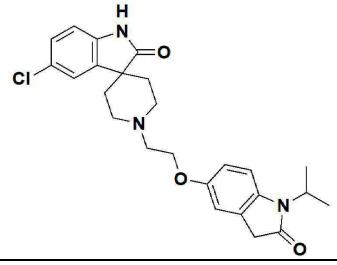
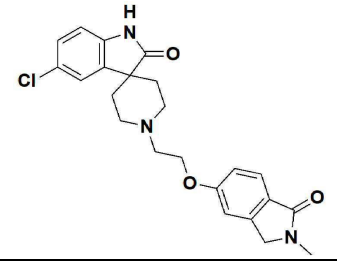
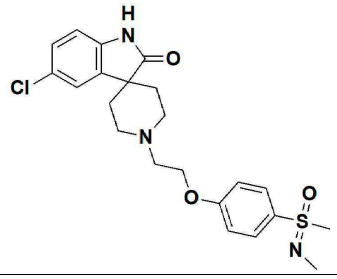
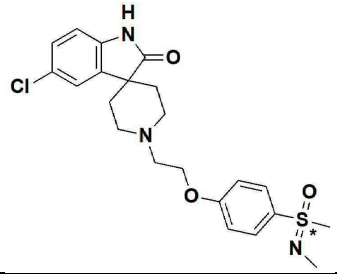
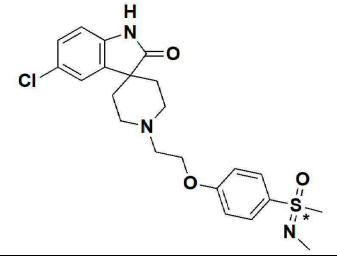
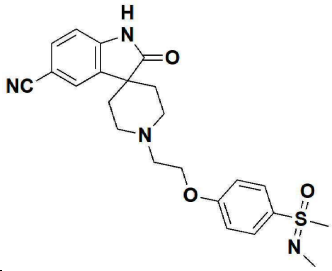
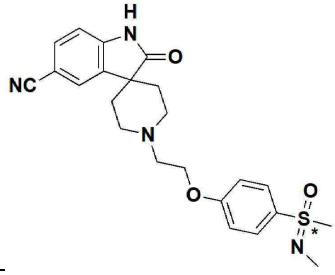
113		1'-[2-(4-다이플루오로메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 462.1실측치 462.2	A-16 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
114		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 496.2실측치 496.2	A-69 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
115		5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 467.2실측치 467.2	A-58 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
116		(*S*) 또는 (*R*)-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 467.2실측치 467.2	A-58 및 B-4	Daicel Chiralpak AD-3	두 번째
117		(*R*) 또는 (*S*)-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 467.2실측치 467.2	A-58 및 B-4	Daicel Chiralpak AD-3	첫 번째
118		2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 458.2실측치 458.3	A-58 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음

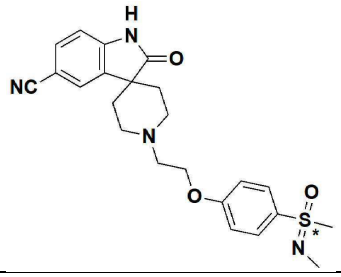
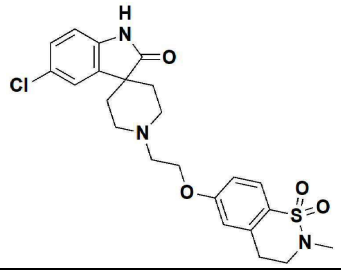
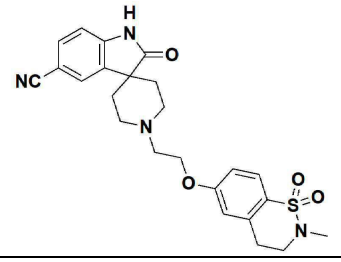
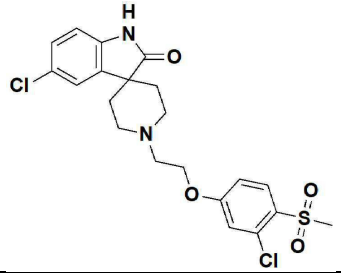
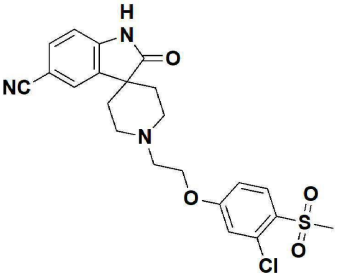
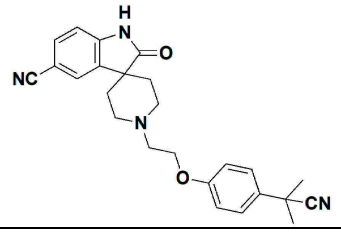
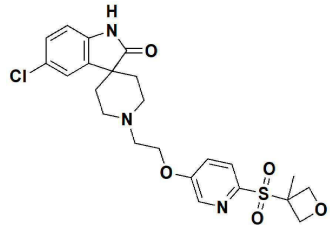
119		*(S)* 또는 *(R)*-2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 458.2실측치 458.3	A-58 및 B-9	Daicel Chiralpak AD-3	첫 번째
120		*(R)* 또는 *(S)*-2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-이미다조[4,3-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 458.2실측치 458.3	A-58 및 B-9	Daicel Chiralpak AD-3	두 번째
121		5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 466.2실측치 466.1	A-57 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
122		*(S)* 또는 *(R)*-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 466.2실측치 466.1	A-57 및 B-4	Daicel Chiralpak AD-3	첫 번째
123		*(R)* 또는 *(S)*-5-클로로-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 466.2실측치 466.1	A-57 및 B-4	Daicel Chiralpak AD-3	두 번째
124		2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 457.2실측치 457.1	A-57 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음

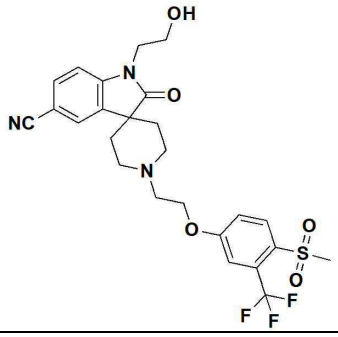
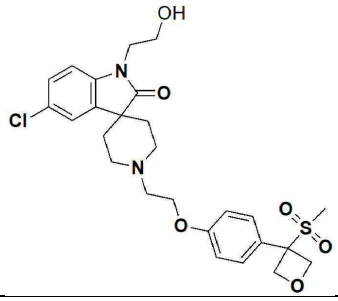
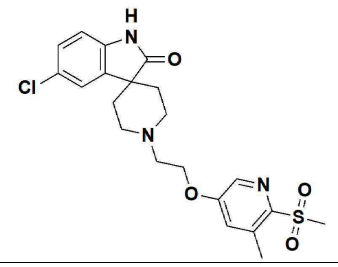
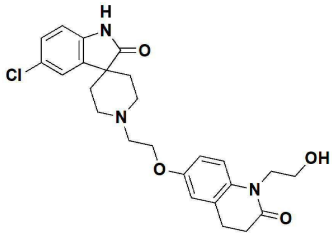
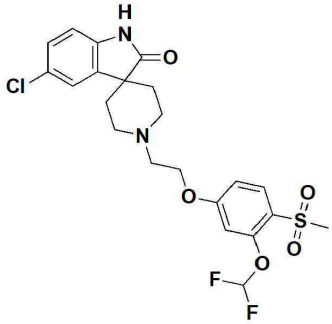
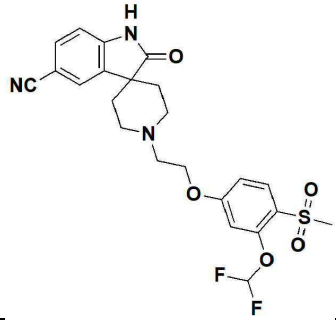
125		(*S*) 또는 (*R*)-2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 457.2실측치 457.1	A-57 및 B-9	Daicel Chiralpak AD-3	해당사항 없음
126		(*R*) 또는 (*S*)-2-옥소-1'-[2-({3-옥소-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,10b*H*-피롤로[2,1-*a*]아이소퀴놀린-8-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 457.2실측치 457.1	A-57 및 B-9	Daicel Chiralpak AD-3	해당사항 없음
127		*N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드	계산치 500.1실측치 500.2	A-44 및 B-4	해당 사항 없음	해당사항 없음
128		*N*-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로페닐]-*N*-메틸메테인설폰아마이드	계산치 491.1실측치 491.2	A-44 및 B-9	해당 사항 없음	해당사항 없음
129		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일-3,5-다이메틸페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 463.1실측치 463.1	A-20 및 B-4	해당 사항 없음	해당사항 없음
130		1'-[2-(4-메테인설폰일-3,5-다이메틸페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 454.2실측치 454.2	A-20 및 B-9	해당 사항 없음	해당사항 없음

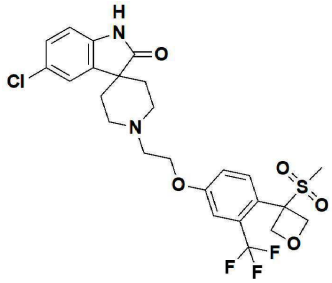
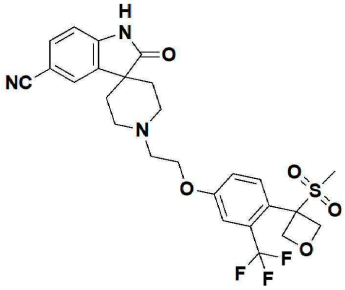
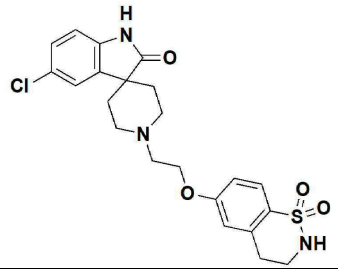
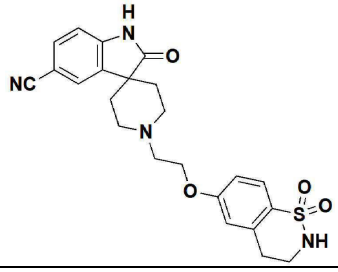
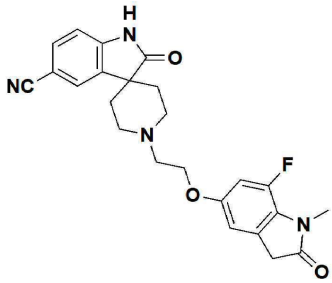
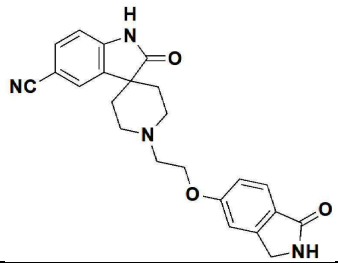
131		5-클로로-1'-{2-[(3-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 428.1실측치 428.1	A-59 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
132		1'-{2-[(3-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 419.2실측치 419.2	A-59 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
133		1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 454.2실측치 454.2	A-31 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
134		(*S*) 또는 (*R*)-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 454.2실측치 454.2	A-31 및 B-9	Daicel Chiralpak OD-3	첫 번째
135		(*R*) 또는 (*S*)-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 454.2실측치 454.2	A-31 및 B-9	Daicel Chiralpak OD-3	두 번째
136		5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 527.1실측치 527.2	A-32 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
137		1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 490.2실측치 490.2	A-30 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음

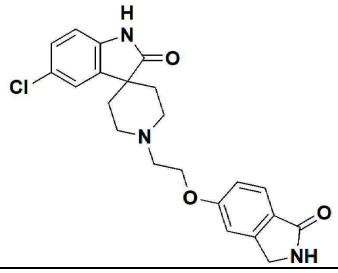
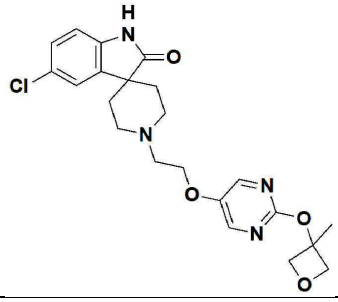
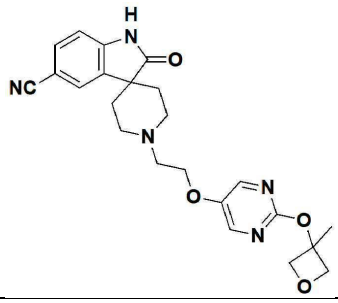
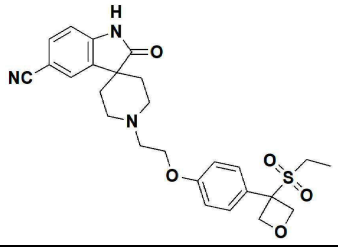
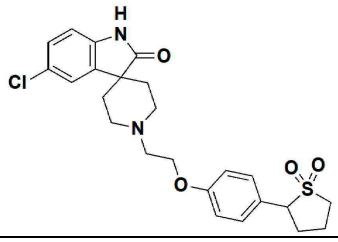
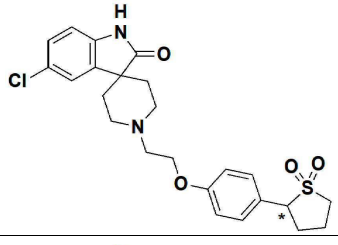
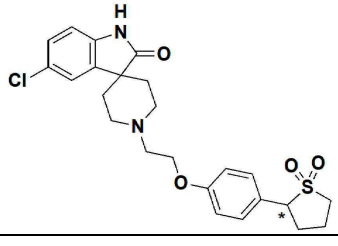
138		(*S*) 또는 (*R*)-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 490.2실측치 490.2	A-30 및 B-9	Daicel Chiralpak OD-3	첫 번째
139		(*R*) 또는 (*S*)-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 490.2실측치 490.2	A-30 및 B-9	Daicel Chiralpak OD-3	두 번째
140		1'-{2-[(6-메테인설폰일-5-메틸피리딘-3-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 441.2실측치 441.1	A-21 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
141		5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 499.1실측치 499.2	A-30 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
142		(*S*) 또는 (*R*)-5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 499.1실측치 499.2	A-30 및 B-4	Daicel Chiralpak OD-3	첫 번째
143		(*R*) 또는 (*S*)-5-클로로-1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(1-메테인설폰일에틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 499.1실측치 499.2	A-30 및 B-4	Daicel Chiralpak OD-3	두 번째
144		2-옥소-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 445.2실측치 445.3	A-14 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음

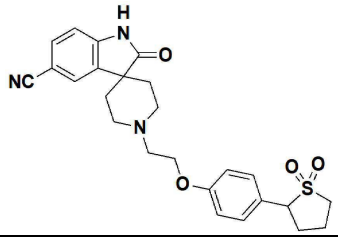
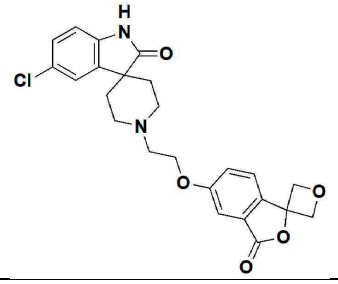
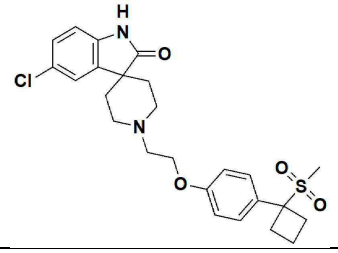
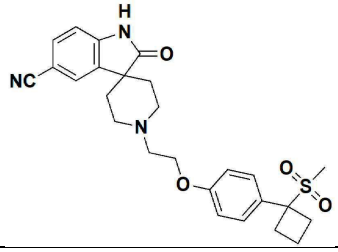
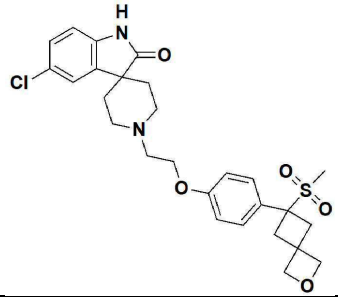
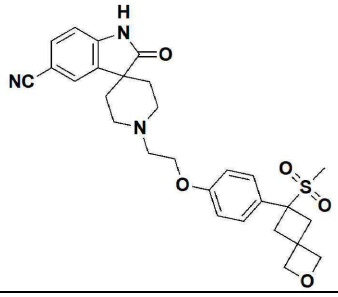
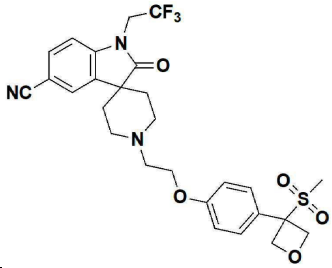
145		5-클로로-1'-(2-{[2-옥소-1-(프로판-2-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 454.2실측치 454.2	A-14 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
146		5-클로로-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 426.2실측치 426.1	A-53 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
147		5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 448.1실측치 448.0	A-45 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
148		(*S*) 또는 (*R*)-5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 448.1실측치 448.0	A-45 및 B-4	Daicel Chiralpak ID-3	첫 번째
149		(*R*) 또는 (*S*)-5-클로로-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 448.1실측치 448.0	A-45 및 B-4	Daicel Chiralpak ID-3	두 번째
150		1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 439.2실측치 439.0	A-45 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
151		(*S*) 또는 (*R*)-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 439.2실측치 439.0	A-45 및 B-9	Daicel Chiralpak ID-3	두 번째

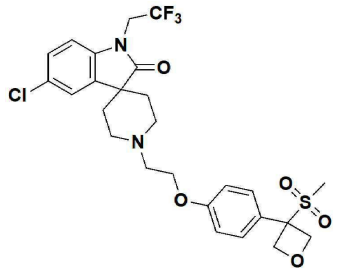
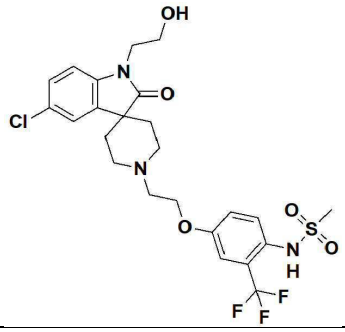
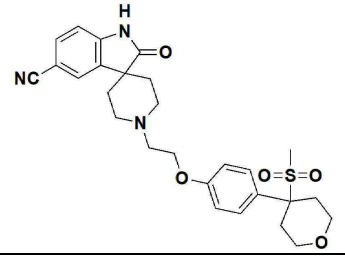
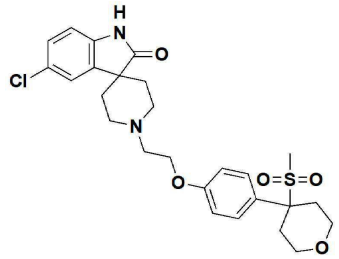
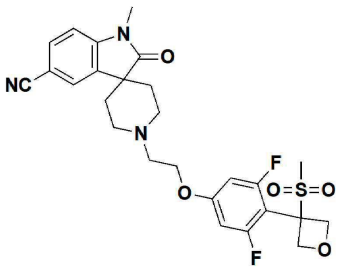
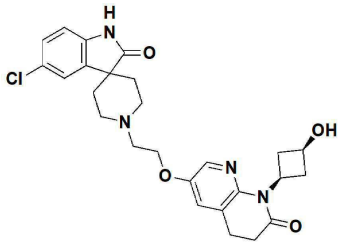
152		*(R)* 또는 *(S)*-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^6-설판일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 439.2실측치 439.0	A-45 및 B-9	Daicel Chiralpak ID-3	첫 번째
153		6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-1,1-다이온	계산치 476.1실측치 476.1	A-49 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
154		1'-{2-[(2-메틸-1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^6,2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 467.2실측치 467.2	A-49 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
155		5-클로로-1'-[2-(3-클로로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 469.1실측치 469.2	A-19 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
156		1'-[2-(3-클로로-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 460.1실측치 460.2	A-19 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
157		1'-{2-[4-(1-사이아노-1-메틸에틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 415.2실측치 415.2	A-47 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
158		5-클로로-1'-[2-({6-[(3-메틸옥세탄-3-일)설폰일]피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 492.1실측치 492.1	A-26 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

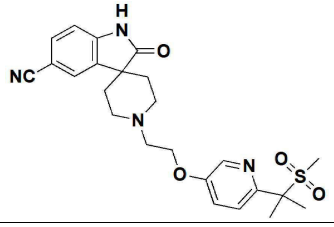
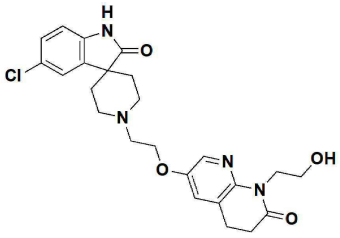
159		1-(2-하이드록시에틸)-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 538.2실측치 538.2	A-17 및 B-12	해당 사항 없음	해당 사항 없음
160		5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 535.2실측치 535.2	A-33 및 B-11	해당 사항 없음	해당 사항 없음
161		5-클로로-1'-{2-[(6-메테인설폰일-5-메틸피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 450.1실측치 450.1	A-21 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
162		5-클로로-1'-(2-{[1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 470.2실측치 470.1	A-65 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
163		5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메톡시)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 501.1실측치 501.2	A-23 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
164		1'-{2-[3-(다이플루오로메톡시)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 492.1실측치 492.2	A-23 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음

165		5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 559.1실측치 559.2	A-34 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
166		1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 550.2실측치 550.2	A-34 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
167		6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-1,1-다이온	계산치 462.1실측치 462.0	A-50 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
168		1'-{2-[(1,1-다이옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 453.2실측치 453.2	A-50 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
169		1'-{2-[(7-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 435.2실측치 435.1	A-60 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
170		2-옥소-1'-{2-[(1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 403.2실측치 403.3	A-61 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음

171		5-클로로-1'-{2-[(1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 412.1실측치 412.2	A-61 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
172		5-클로로-1'-[2-({2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 445.2실측치 445.2	A-43 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
173		1'-[2-({2-[(3-메틸옥세탄-3-일)옥시]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 436.2실측치 436.2	A-43 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
174		1'-(2-{4-[3-(에테인설폰일)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 496.2실측치 496.0	A-37 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
175		2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온	계산치 475.1실측치 475.2	A-38 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
176		(*S*) 또는 (*R*)-2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온	계산치 475.1실측치 475.2	A-38 및 B-4	Regis(*S*,*S*)Whelk-01	첫 번째
177		(*R*) 또는 (*S*)-2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-1λ^6-싸이올레인-1,1-다이온	계산치 475.1실측치 475.2	A-38 및 B-4	Regis(*S*,*S*)Whelk-01	두 번째

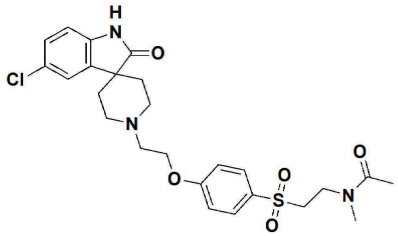
178		1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ⁶-싸이올란-2-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 466.2실측치 466.2	A-38 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
179		5-클로로-1'-(2-{3-옥소-3*H*-스파이로[2-벤조퓨란-1,3'-옥세탄]-5-일옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 455.1실측치 455.0	A-38 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
180		5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 489.2실측치 489.1	A-40 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
181		1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 480.2실측치 480.2	A-40 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
182		5-클로로-1'-[2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 531.2실측치 531.1	A-42 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
183		1'-[2-(4-{6-메테인설폰일-2-옥사스파이로[3.3]헵탄-6-일}페녹시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 522.2실측치 522.1	A-42 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
184		1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 564.2실측치 564.2	A-33 및 B-13	해당 사항 없음	해당 사항 없음

185		5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 573.1실측치 573.2	A-33 및 B-14	해당 사항 없음	해당 사항 없음
186		*N*-(4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)페닐)메테인설폰아마이드	계산치 562.1실측치 562.1	A-46 및 B-11	해당 사항 없음	해당 사항 없음
187		1'-{2-[4-(4-메테인설폰일옥산-4-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 510.2실측치 510.2	A-41 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
188		5-클로로-1'-{2-[4-(4-메테인설폰일옥산-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 519.2실측치 519.2	A-41 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
189		1'-{2-[3,5-다이플루오로-4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 532.1실측치 532.2	A-32 및 B-15	해당 사항 없음	해당 사항 없음
190		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 497.2실측치 497.2	A-79 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

191		1'-(2-{[6-(2-메테인설폰일프로판-2-일)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 469.2실측치 469.2	A-78 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
192		5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시에틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 471.2실측치 471.2	A-77 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

[4364] **실시예 26**

[4365] ***N*-{2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]에틸}-*N*-메틸아세트아마이드(화합물 193)**



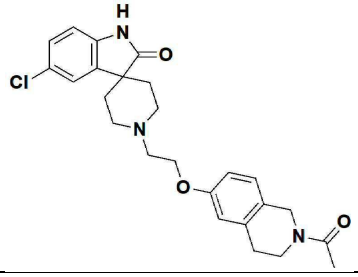
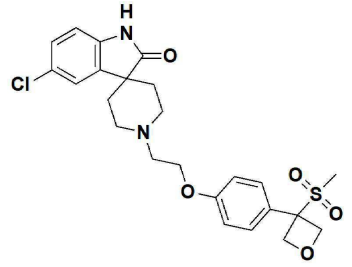
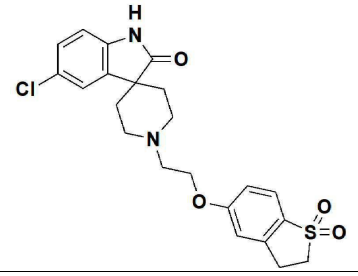
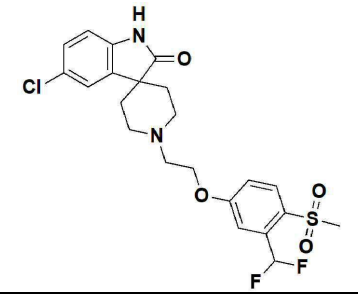
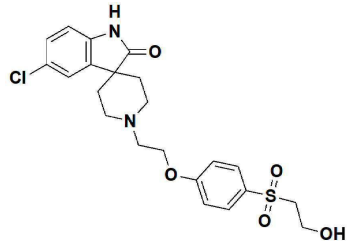
[4366]

[4367] DMF(4 mL) 중 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-5**, 211 mg, 0.707 mmol), *N*-[2-(4-하이드록시벤젠설폰일)에틸]-*N*-메틸아세트아마이드(**중간체 A-25**, 140 mg, 0.544 mmol) 및 K_2CO_3(150 mg, 1.09 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 *N*-{2-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]에틸}-*N*-메틸아세트아마이드(**화합물 193**)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.0, 1H), 4.26 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.65-3.46 (m, 4H), 2.93-2.87 (m, 6H), 2.70-2.67 (m, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.77-1.74 (m, 4H). MS = 520.2 $[M+H]^+$.

[4368] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 193**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 30에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

표 30

[4369]

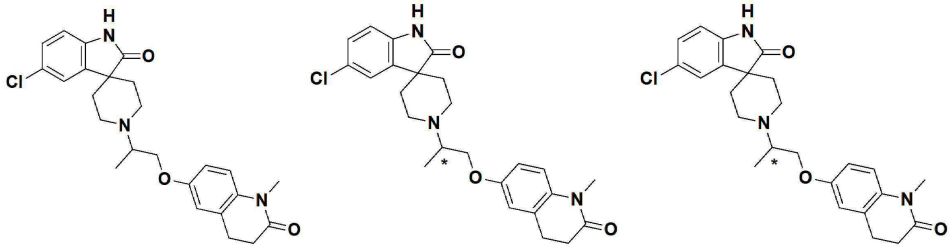
#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
194		1'-{2-[(2-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 454.2 실측치 454.2	A-56 및 B-5
195		5-클로로-1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 491.1 실측치 491.1	A-84 및 B-5
196		5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,3-다이하이드로-1λ^6-벤조싸이오펜-1,1-다이온	계산치 447.1 실측치 447.2	A-52 및 B-5
197		5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 485.1 실측치 485.1	A-12 및 B-5
198		5-클로로-1'-{2-[4-(2-하이드록시에테인설폰일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 465.1 실측치 465.1	A-85 및 B-5

[4370] 실시예 27

[4371] 5-클로로-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 199),

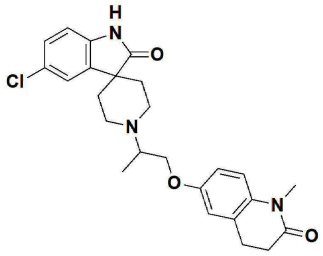
[4372] 클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 200) 및

[4373] 클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 201)



[4374]

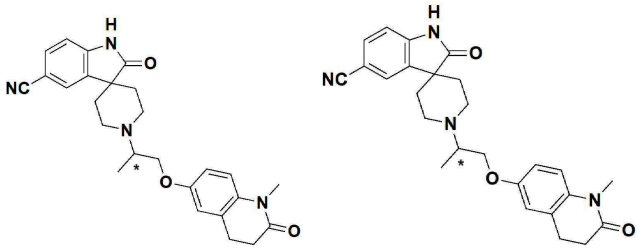
[4375] **단계 1: 5-클로로-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 199)**



[4376]

[4377] 1,2-다이클로로에테인(5 mL) 중 1-메틸-6-(2-옥소프로폭시)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-온(**중간체 A-2**, 400 mg, 1.71 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 406 mg, 1.71 mmol), $Ti(i\text{-}PrO)_4$(506 μL, 1.71 mmol) 및 AcOH(9.81 μL, 0.171 mmol)의 용액을 2시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 $NaBH(OAc)_3$(545 mg, 2.57 mmol)을 나누어 첨가하였다. 혼합물을 12 시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(5 mL)로 퀜칭한 후, 여과하였다. 여과물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(8 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge 분취용 OBD C_{18} 컬럼, 30-60% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 199**)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 3H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 3H), 2.85-2.81 (m, 3H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS = 454.2 $[M+H]^+$.

[4378] **단계 2: 클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 200) 및 클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 201)**



[4379]

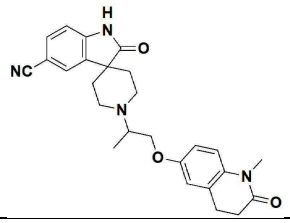
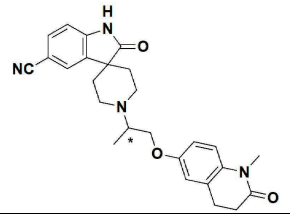
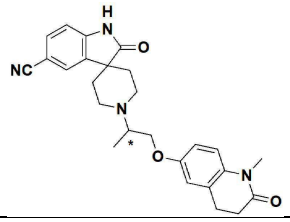
[4380] 5-클로로-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralpak AD-3, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 42% 에탄올)로 분리하였다. 표제 화합물인 클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 200**)의 제1 용출 거울상

이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 3H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 3H), 2.85-2.81 (m, 3H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS = 454.2 $[M+H]^+$. 표제 화합물인 클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (**화합물 201**)의 제2 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 3H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 3H), 2.85-2.81 (m, 3H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS = 454.2 $[M+H]^+$.

[4381] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 199-201**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 31에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

표 31

[4382]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체	카이랄 컬럼, 적용 여부	용출 순서
202		1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 445.2실측치 445.2	A-2 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
203		(*S*) 또는 (*R*)-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 445.2실측치 445.2	A-2 및 B-9	Daicel Chiralpak AD-3	첫 번째
204		(*R*) 또는 (*S*)-1'-{1-[(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)옥시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 445.2실측치 445.2	A-2 및 B-9	Daicel Chiralpak AD-3	두 번째

[4383] **실시예 28**

[4384] **5-클로로-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 205),**

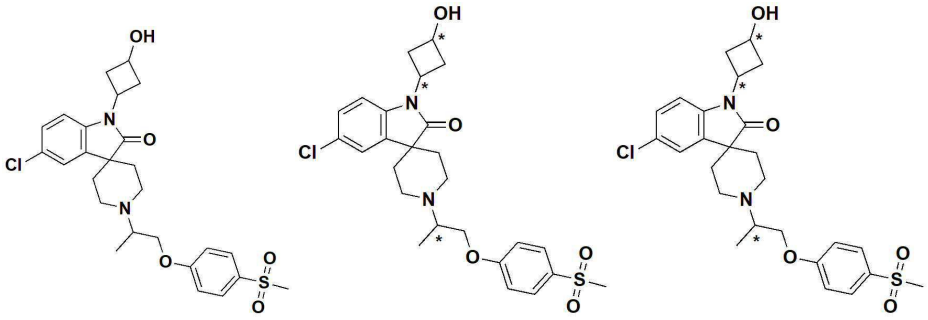
[4385] **5-클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 206),**

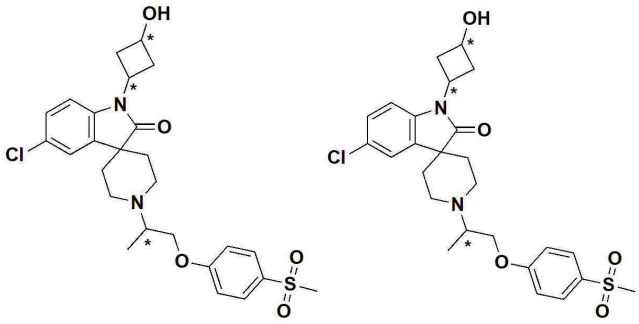
[4386] **5-클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 207),**

[4387] **5-클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 208) 및**

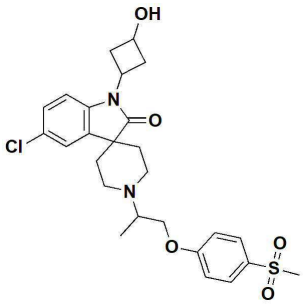
[4388] **5-클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시사**

이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 209)

[4389] 

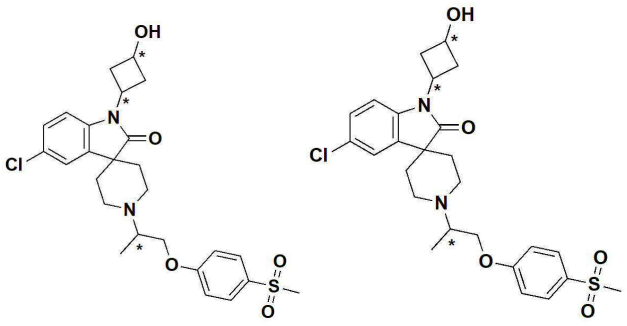
[4390] 

[4391] 단계 1: 5-클로로-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 205)

[4392] 

[4393] DCE(5 mL) 중 5-클로로-1-(3-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-16**, 250 mg, 0.815 mmol), 1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-온(**중간체 A-1**, 465 mg, 2.04 mmol), 테트라아이소프로폭시타이타늄(231 mg, 0.815 mmol) 및 AcOH(3.0 mg, 40.7 μmol)의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(259 mg, 1.22 mmol)을 혼합물에 첨가한 후, 이를 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각한 후, H_2O(20 mL)로 퀜칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 205**)을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30/31 H): δ 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 4H), 5.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26-4.06 (m, 3H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 4H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS = 519.1 $[M+H]^+$.

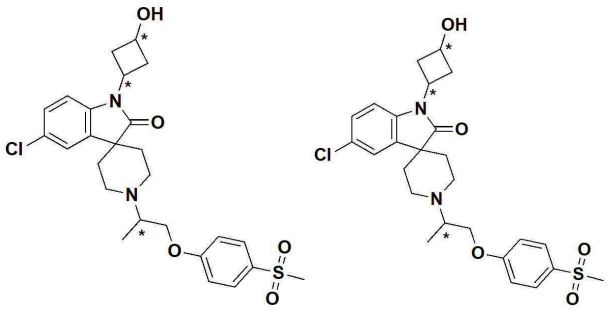
[4394] 단계 2: 5-클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 206) 및 5-클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 208)



[4395]

[4396] 5-클로로-1'-[1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 205**)을 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralcel IG-3, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 60% EtOH)로 분리하였다. 제1 용출 피크는 단계 3에 기술한 바와 같이 추가 카이랄 분리를 거친 이성질체의 혼합물을 포함하였다. 제2 용출 피크, 5-클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 206**): ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 4H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.84-2.70 (m, 3H), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS = 519.1 $[M+H]^+$. 제3 용출 피크, 5-클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 208**): ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30/31 H): δ 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 4H), 5.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.26-4.06 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 4H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.17-1.15 (m, 3H). MS = 519.1 $[M+H]^+$.

[4397] **단계 3: 5-클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 209) 및 5-클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 207),**



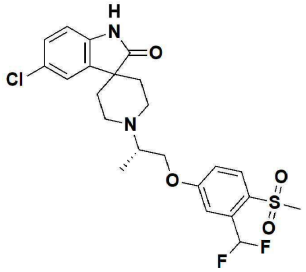
[4398]

[4399] 단계 2의 제2 용출 피크를 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralcel OJ-3, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 30% MeOH)로 추가 분리하였다. 제1 용출 이성질체, 5-클로로-1'-[(2*R*) 또는 (2*S*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 209**): ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30/31 H): δ 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 4H), 5.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.26-4.06 (m, 3H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 4H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 3H), 1.84-1.64 (m, 4H), 1.17-1.15 (m, 3H). MS = 519.1 $[M+H]^+$. 제2 용출 이성질체, 5-클로로-1'-[(2*S*) 또는 (2*R*)-1-(4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-1-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 207**): ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*

= 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 4H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.92-2.72 (m, 4H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS = 519.1 $[M+H]^+$.

[4400] **실시예 29A**

[4401] **5-클로로-1'-[(2*S*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 210)**

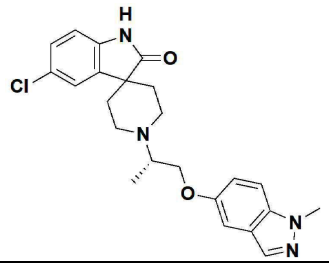
[4402] 

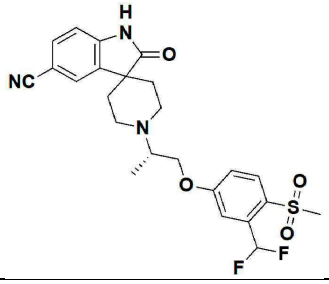
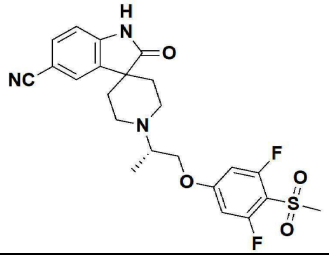
[4403] THF(4 mL) 중 5-클로로-1'-[(2*S*)-1-하이드록시프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 및 5-클로로-1'-[(2*R*)-2-하이드록시프로필]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-17** 및 **B-18**, 136 mg, 0.461 mmol), 3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페놀(**중간체 A-12**, 154 mg, 0.692 mmol)의 혼합물을 포함하는 용액에 PPh_3(242 mg, 0.923 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 DIAD(179 μL, 0.923 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(8 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-90% EtOAc:석유 에터)로 정제하였다. 조생성물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 추가 정제하여 원하는 생성물 5-클로로-1'-[(2*S*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 210**)을 제1 용출 이성질체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS = 499.1 $[M+H]^+$.

[4404] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 210**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 32에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

표 32

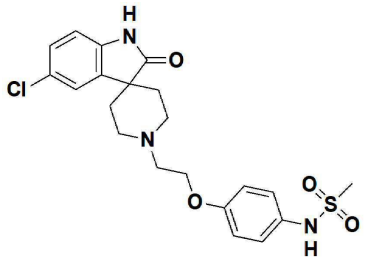
[4405]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체	용출 순서
211		5-클로로-1'-[(2*S*)-1-[(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)옥시]프로판-2-일]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 425.2실측치 425.2	**B-17** 및 **B-18**	제1 용출 이성질체

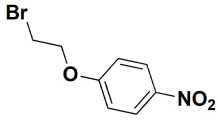
212		1'-[(2*S*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]프로판-2-일]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 490.2실측치 490.2	**A-13**, **B-19**, 및 **B-20**	제1 용출 이성질체
213		1'-[(2*S*)-1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일페녹시)프로판-2-일]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 476.1실측치 476.1	**A-11**, **B-19**, 및 **B-20**	제1 용출 이성질체

[4406] **실시예 29B**

[4407] ***N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]메테인설폰아마이드(화합물 214)**

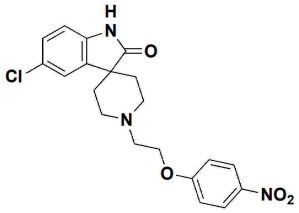
[4408] 

[4409] **단계 1: 1-(2-브로모에톡시)-4-나이트로벤젠**

[4410] 

[4411] 1,2-다이브로모에테인(30 mL) 중 4-나이트로페놀(5.00 g, 35.9 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(35.1 g, 108 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유에터)로 정제하여 1-(2-브로모에톡시)-4-나이트로벤젠을 수득하였다. MS = 246.0/248.0 $[M+H]^+$.

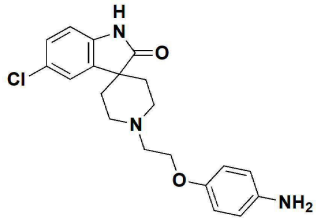
[4412] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-(4-나이트로페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[4413] 

[4414] MeCN(3 mL) 중 1-(2-브로모에톡시)-4-나이트로벤젠(300 mg, 1.22 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(307 mg, 3.66 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 433 mg, 1.58 mmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(8 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 8 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고

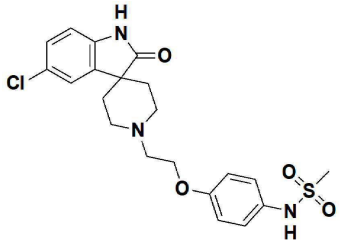
진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-(4-나이트로페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였다. MS = 402.2 $[M+H]^+$.

[4415] **단계 3: 1'-[2-(4-아미노페녹시)에틸]-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[4416] 

[4417] EtOH(6 mL) 및 H_2O(2 mL) 중 5-클로로-1'-[2-(4-나이트로페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(200 mg, 498 μmol), Fe(139 mg, 2.49 mmol) 및 NH_4Cl(79.9 mg, 1.49 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 70 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 1'-[2-(4-아미노페녹시)에틸]-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 372.2 $[M+H]^+$.

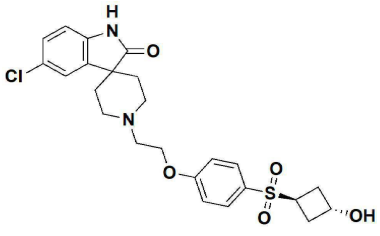
[4418] **단계 4: *N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]메테인설폰아마이드(화합물 214)**

[4419] 

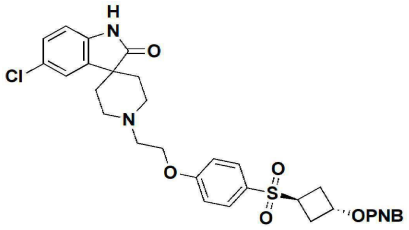
[4420] DCM(3 mL) 중 1'-[2-(4-아미노페녹시)에틸]-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(110 mg, 296 mmol) 및 TEA(82.4 μL, 0.52 mmol)의 용액에 메테인설폰산 무수물(103. mg, 0.592 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 *N*-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]메테인설폰아마이드(**화합물 214**)를 수득하였다. MS = 450.2 $[M+H]^+$.

[4421] **실시예 30**

[4422] **5-클로로-1'-[2-(4-{[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 215)**

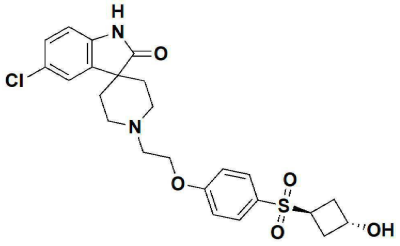
[4423] 

[4424] **단계 1: (트랜스)-3-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로뷰틸 4-나이트로벤조에이트**

[4425] 

[4426] THF(2 mL) 중 5-클로로-1'-[2-(4-{[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 17**, 13 mg, 26.5 μmol), 4-나이트로벤조산(5.00 mg, 31.8 μmol) 및 PPh_3(27 mg, 106 μmol)의 0 ℃ 용액에 DIAD(20.6 μL, 0.106 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 40 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 (트랜스)-3-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로뷰틸 4-나이트로벤조에이트를 수득하였다. MS = 640.3 $[M+H]^+$.

[4427] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-(4-{[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 215)**

[4428] 

[4429] THF(2 mL) 중 (트랜스)-3-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로뷰틸 4-나이트로벤조에이트(10.0 mg, 15.6 μmol)의 0 ℃ 용액에 H_2O(0.5 mL) 중 $LiOH{\cdot}H_2O$(1.97 mg, 46.9 μmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-(4-{[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 215**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 3H), 3.89-3.81 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 4H), 2.72-2.67 (m, 4H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 4H). MS = 491.1 $[M+H]^+$.

[4430] **실시예 31**

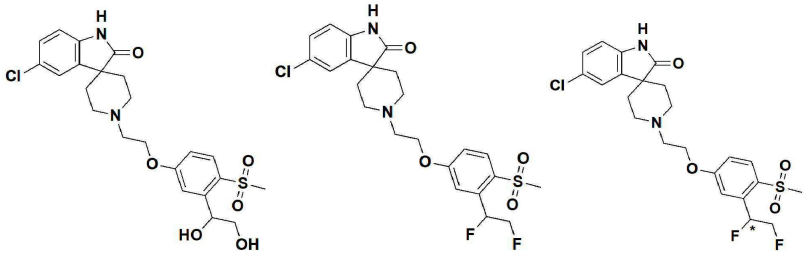
[4431] **5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이하이드록시에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 216)**

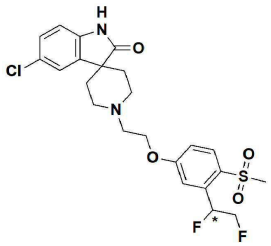
[4432] **5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 217)**

[4433] **5-클로로-1'-(2-{3-[(1*S* 또는 1*R*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 218) 및**

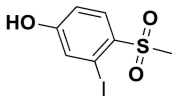
[4434] **5-클로로-1'-(2-{3-[(1*R* 또는 1*S*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이**

로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 219)

[4435] 

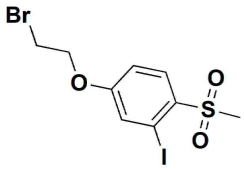
[4436] 

[4437] **단계 1: 3-아이오도-4-메테인설폰일페놀**

[4438] 

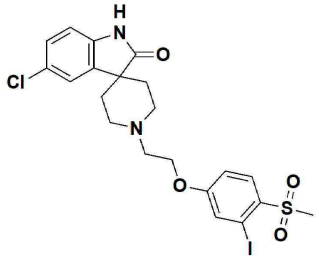
[4439] N_2 분위기하에 DCM(30 mL) 중 2-아이오도-1-메테인설폰일-4-메톡시벤젠(2.00 g, 6.41 mmol)의 -20 ℃ 용액에 BBr_3(1.85 mL, 19.2 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 3-아이오도-4-메테인설폰일페놀을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 299.0 $[M+H]^+$.

[4440] **단계 2: 4-(2-브로모에톡시)-2-아이오도-1-메테인설폰일벤젠**

[4441] 

[4442] DMF(5 mL) 중 3-아이오도-4-메테인설폰일페놀(1.90 g, 6.37 mmol)의 용액에 1,2-다이브로모에테인(7.21 mL, 95.6 mmol) 및 K_2CO_3(2.20 g, 15.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(15 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-35% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-(2-브로모에톡시)-2-아이오도-1-메테인설폰일벤젠을 수득하였다. MS = 404.9/406.9 $[M+H]^+$.

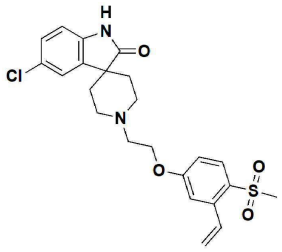
[4443] **단계 3: 5-클로로-1'-[2-(3-아이오도-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4444]

[4445] MeCN(20 mL) 중 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 1.38 g, 5.04 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(705 mg, 8.39 mmol) 및 4-(2-브로모에톡시)-2-아이오도-1-메테인설폰일벤젠(1.70 g, 4.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-(3-아이오도-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였다. MS = 561.1 $[M+H]^+$.

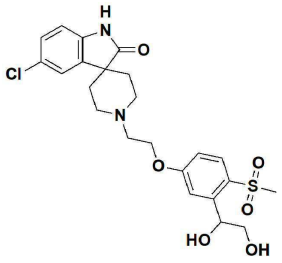
[4446] **단계 4: 5-클로로-1'-[2-(3-에텐일-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4447]

[4448] 1,4-다이옥세인(15 mL) 및 H_2O(2 mL) 중 포타슘 바이닐트라이플루오로보레이트(1.15 g, 8.56 mmol), 5-클로로-1'-[2-(3-아이오도-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(1.60 g, 2.85 mmol), K_2CO_3(1.18 g, 8.56 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(233 mg, 0.286 mmol)의 용액을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-(3-에텐일-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였다. MS = 461.2 $[M+H]^+$.

[4449] **단계 5: 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이하이드록시에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 216)**

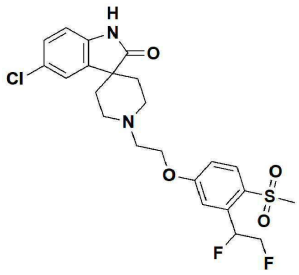


[4450]

[4451] THF(8 mL) 및 H_2O(2 mL) 중 5-클로로-1'-[2-(3-에텐일-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(1.10 g, 2.39 mmol)의 0 ℃ 용액에 NMO(756 μL, 7.16 mmol) 및 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$(87.9 mg, 0.238 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(15 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하였다. 조생성물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 15-45%

MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 추가 정제하여 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이하이드록시에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 216**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.95-2.87 (m, 4H), 2.72-2.70 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 4H). MS = 495.1 $[M+H]^+$.

[4452] **단계 6: 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 217)**

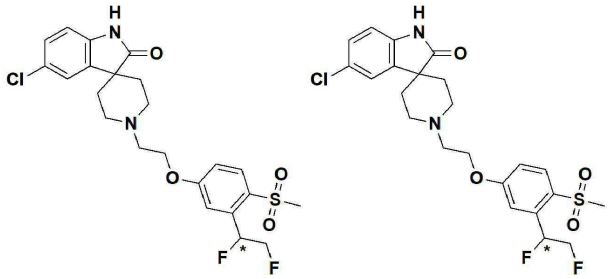


[4453]

[4454] THF(5 mL) 중 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이하이드록시에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 216**, 300 mg, 0.606 mmol)의 -30 ℃ 용액에 DAST(400 μL, 3.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(10 mL)로 0 ℃에서 퀜칭한 후, DCM(2 x 15 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 15-65% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 217**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62-6.45 (m, 1H), 4.87-4.75 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.70-2.67 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H). MS = 499.1 $[M+H]^+$.

[4455] **단계 7: 5-클로로-1'-(2-{3-[(1*R* 또는 1*S*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 218) 및**

[4456] **5-클로로-1'-(2-{3-[(1*S* 또는 1*R*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 219)**



[4457]

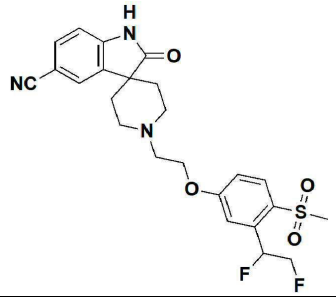
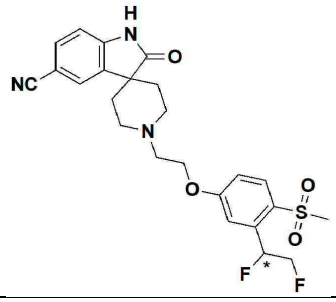
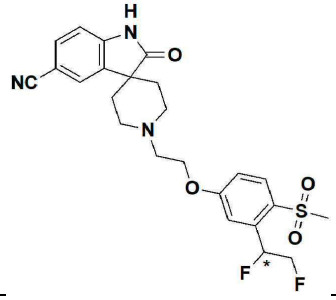
[4458] 5-클로로-1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 217**, 110 mg, 0.216 mmol)을 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralcel OJ-3, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 25% EtOH)로 분리하였다. CO_2 중 0.1% NH_4OH와 42% 에탄올). 표제 화합물인 화합물 **218**의 제2 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62-6.45 (m, 1H), 4.87-4.75 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.70-2.67 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 4H). MS = 499.1 $[M+H]^+$. 표제 화합물인

화합물 **219**의 제1 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62-6.50 (m, 1H), 4.87-4.75 (m, 2H), 4.31-4.27 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.70-2.67 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H). MS = 499.1 $[M+H]^+$.

[4459] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 217-219**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 33에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

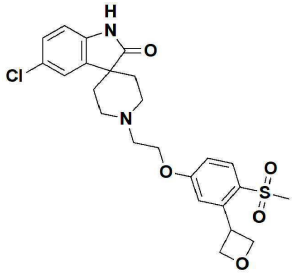
표 33

[4460]

#	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체	용출 순서	카이랄 컬럼
220		1'-{2-[3-(1,2-다이플루오로에틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 490.2 실측치 490.0	B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
221		1'-(2-{3-[(1*S* 또는 1*R*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 490.2실측치	B-9	두 번째	Daicel chiralcel OD-3
222		1'-(2-{3-[(1*R* 또는 1*S*)-1,2-다이플루오로에틸]-4-메테인설폰일페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 490.2실측치	B-9	첫 번째	Daicel Chiralcel OD-3

[4461] **실시예 32**

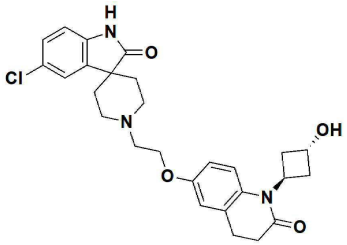
[4462] **5-클로로-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 223)**

[4463] 

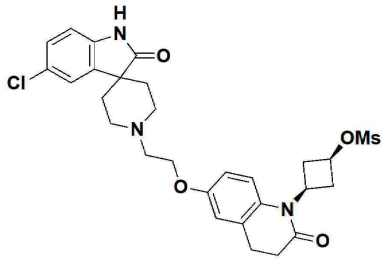
[4464] N_2 분위기하에 DME(3 mL) 중 5-클로로-1'-[2-(3-아이오도-4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**실시예 31**: 단계 3, 100 mg, 0.178 mmol) 및 3-아이오도옥세테인(328 mg, 1.78 mmol)의 용액에 니켈(II) 클로라이드 에틸렌 글라이콜 다이메틸 에터 복합체(0.20 mg, 0.91 μmol), 4,4'-다이-삼차-뷰틸-2,2'-다이피리딜(0.24 mg, 0.89 μmol), (Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy))PF_6(2.0 mg, 1.8 μmol), 비스(트라이메틸실릴)실릴-트라이메틸-실레인(55.0 μL, 0.178 mmol) 및 Na_2CO_3(37.8 mg, 0.357 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 실온에서 35 W 청색 LED 광하에 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[4-메테인설폰일-3-(옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 223**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93-4.92 (m, 3H), 4.72-4.69 (m, 2H), 4.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.95-2.89 (m, 4H), 2.74-2.70 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 4H). MS = 491.0 $[M+H]^+$.

[4465] **실시예 33**

[4466] **5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 224)**

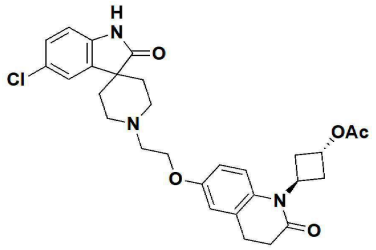
[4467] 

[4468] **단계 1: (시스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일]사이클로뷰틸 메테인설포네이트**

[4469] 

[4470] DCM(1 mL) 중 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 114**, 50.0 mg, 0.101 mmol)의 용액에 TEA(28.1 μL, 0.202 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 메테인설폰산 무수물(26.3 mg, 0.151 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(8 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (시스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일]사이클로뷰틸 메테인설포네이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 574.2 $[M+H]^+$.

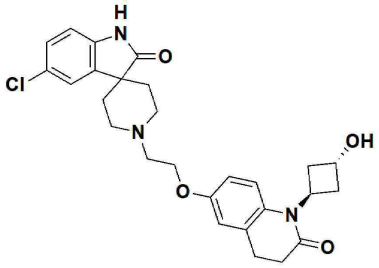
[4471] **단계 2: (트랜스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일]사이클로뷰틸 아세테이트**



[4472]

[4473] DMF(1 mL) 중 (시스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일]사이클로뷰틸 메테인설포네이트(40.0 mg, 69.9 μmol)의 용액에 KOAc(68.4 mg, 0.697 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭하였고, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (트랜스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일]사이클로뷰틸 아세테이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 538.3 $[M+H]^+$.

[4474] **단계 3: 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 224)**

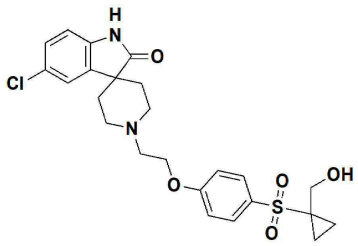


[4475]

[4476] MeOH(1 mL) 중 [(트랜스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일]사이클로뷰틸 아세테이트(40.0 mg, 74.3 μmol)의 용액에 K_2CO_3(20.6 mg, 0.149 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 224**)을 수득하였다. MS = 496.2 $[M+H]^+$.

[4477] **실시예 34**

[4478] **5-클로로-1'-[2-(4-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 225)**



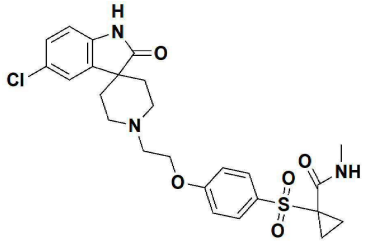
[4479]

[4480] THF(3 mL) 중 메틸 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4' -피페리딘]-1' -일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트(**화합물 91**, 180 mg, 0.347 mmol)의 용액을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 THF 중 2.0 M의 $LiBH_4$(21.4 mL, 42.8 mmol)를 첨가하였다. 3시간 동

안 0 ℃에서 교반한 후, 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 추가로 13시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(5 mL)로 퀜칭한 후, 4.0 M의 수성 HCl을 이용하여 pH = 6까지 조정하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 6 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-(4-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]설폰일}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 225**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.72-2.70 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.30 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H). MS = 491.1 $[M+H]^+$.

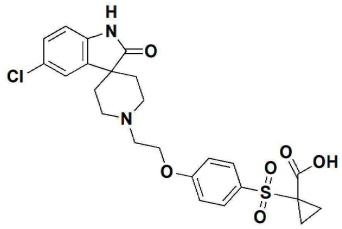
[4481] **실시예 35**

[4482] **1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]-*N*-메틸사이클로프로페인-1-카복스아마이드(화합물 226)**



[4483]

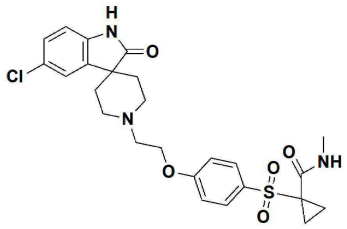
[4484] **단계 1: 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실산**



[4485]

[4486] MeOH(8 mL) 및 H_2O(8 mL) 중 메틸 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트(**화합물 91**, 1.30 g, 2.50 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O(210 mg, 5.01 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고 잔류물을 1.0 M의 수성 HCl을 이용하여 pH = 4까지 조정하였다. 생성된 고체를 여과하여 수집하고 진공 건조시켜 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 24/25 H): δ 10.55 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13-3.10 (m, 4H), 2.93-2.90 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 4H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.51-1.49 (m, 2H). MS = 505.0 $[M+H]^+$.

[4487] **단계 2: 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]-*N*-메틸사이클로프로페인-1-카복스아마이드(화합물 226)**



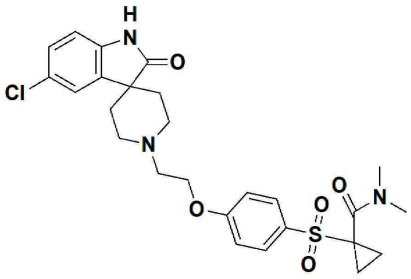
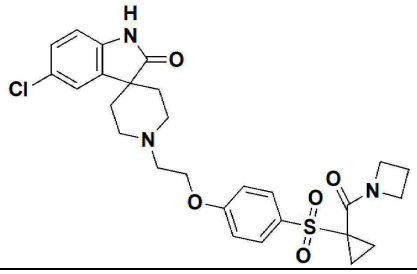
[4488]

[4489] DCM(2 mL) 중 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]사이클로프로페인-1-카복실산(120 mg, 0.238 mmol)의 0 ℃ 용액에 메틸아민 하이드로클로라이드(160 mg, 2.38 mmol), TEA(198 μL, 1.43 mmol)를 첨가한 후, EtOAc 중 60% T3P(252 mg, 0.475 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(8 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 20-60% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]-*N*-메틸사이클로프로페인-1-카복스아마이드(**화합물 226**)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 2H). MS = 518.1 $[M+H]^+$.

[4490] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 226**에 대해 기술한 단계 2와 유사한 절차에 따라 표 34에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

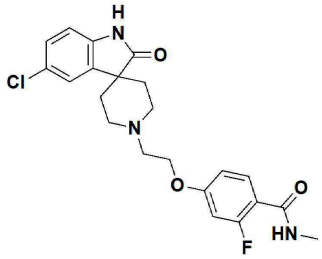
표 34

[4491]

#	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
227		1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)벤젠설폰일]-*N*,*N*-다이메틸사이클로프로페인-1-카복스아마이드	계산치 532.2 실측치 532.1
228		1'-[2-(4-{[1-(아제티딘-1-카보닐)사이클로프로필]설폰일}페녹시)에틸]-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 544.2 실측치 544.0

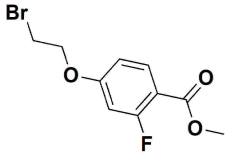
[4492] **실시예 36**

[4493] **4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로-*N*-메틸벤즈아마이드(화합물 229)**



[4494]

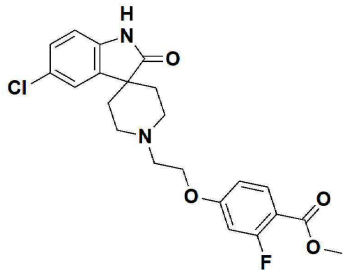
[4495] **단계 1: 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2-플루오로벤조에이트**



[4496]

[4497] DMF(20 mL) 중 메틸 2-플루오로-4-하이드록시벤조에이트(3.00 g, 17.6 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(6.65 mL, 88.2 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(11.5 g, 35.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2-플루오로벤조에이트를 수득하였다. MS = 277.1/279.1 $[M+H]^+$.

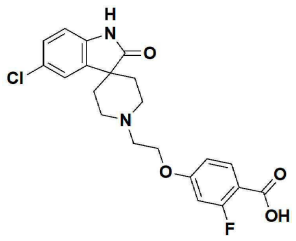
[4498] **단계 2: 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조에이트**



[4499]

[4500] MeCN(30 mL) 중 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 2.00 g, 7.32 mmol, HCl 염) 및 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2-플루오로벤조에이트(2.23 g, 8.05 mmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$(923 mg, 11.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조에이트를 수득하였다. MS = 433.2 $[M+H]^+$.

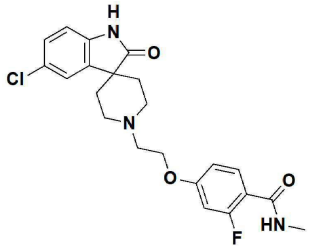
[4501] **단계 3: 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조산**



[4502]

[4503] THF(15 mL) 및 H_2O(5 mL) 중 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조에이트(1.90 g, 4.39 mmol)의 용액에 $LiOH·H_2O$(315 mg, 13.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 1.0 M의 수성 HCl을 이용하여 pH = 4까지 조정하였다. 생성된 고체를 여과하여 수집하고 진공 건조시켜 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 419.1 $[M+H]^+$.

[4504] **단계 4: 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로-*N*-메틸벤즈아마이드(화합물 229)**



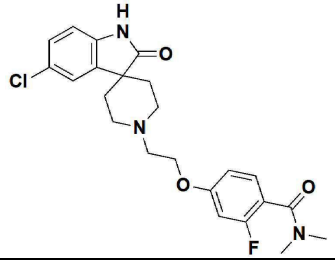
[4505]

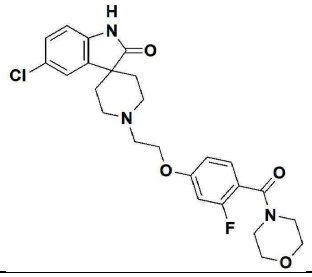
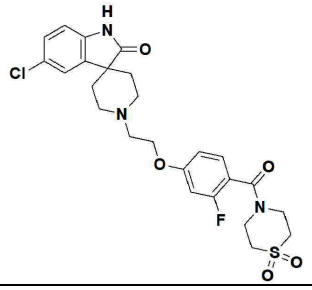
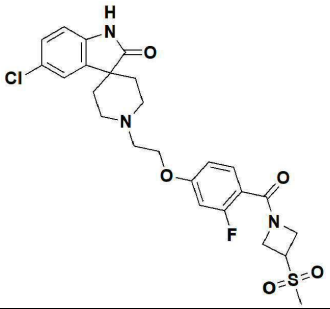
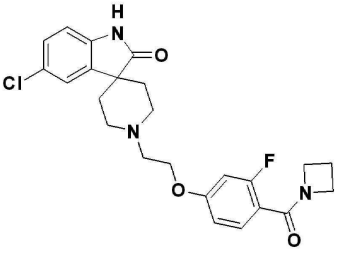
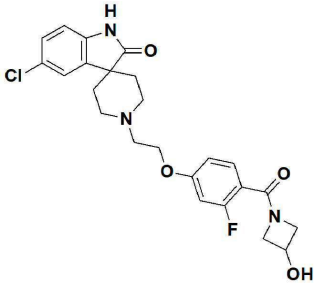
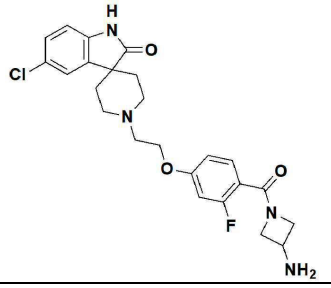
[4506] DCM(2 mL) 중 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조산(150 mg, 0.358 mmol)의 0 ℃ 용액에 TEA(150 μL, 1.07 mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드(96.7 mg, 1.43 mmol)를 적가한 후, EtOAc 중 60% T3P(380 mg, 0.716 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(8 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 15-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조산(**화합물 229**)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 3H), 4.20 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.69-2.67 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 4H). MS = 432.1 $[M+H]^+$.

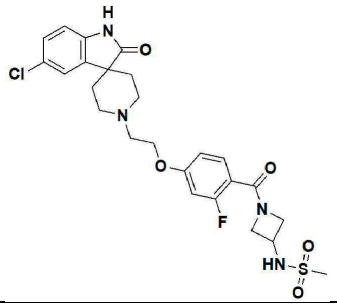
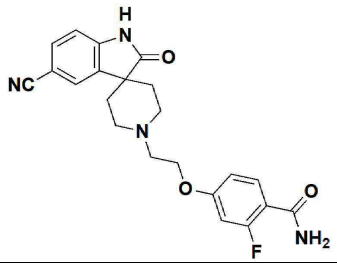
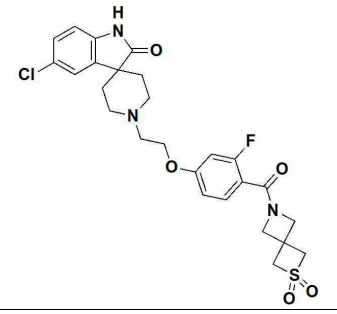
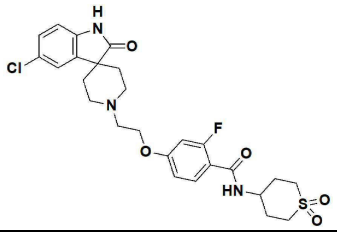
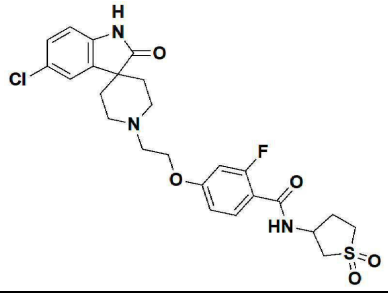
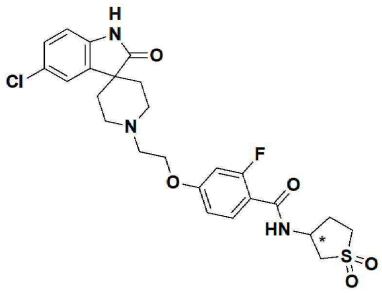
[4507] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 229**에 대해 기술한 단계 1-4와 유사한 절차에 따라 표 35에 있는 하기 화합물을 제조하였다. 단계 1에 이어 카이랄 SFC 정제를 하여 이성질체를 분리하는 경우에는 카이랄 컬럼 조건 및 용출 순서를 명시한다.

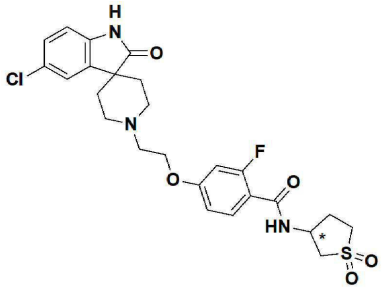
표 35

[4508]

#	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	용출 순서	카이랄 컬럼
230		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로-*N*,*N*-다이메틸벤즈아마이드	계산치 446.2 실측치 446.1	해당 사항 없음	해당 사항 없음

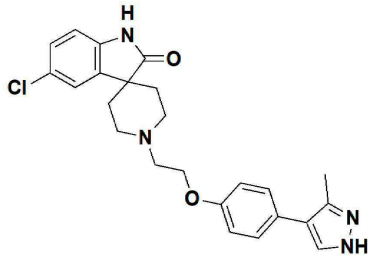
231		5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(모폴린-4-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 488.2실측치 488.2	해당 사항 없음	해당 사항 없음
232		4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]-1λ^{6}-싸이오모폴린-1,1-다이온	계산치 536.1실측치 536.1	해당 사항 없음	해당 사항 없음
233		5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(3-메테인설폰일아제티딘-1-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 536.1실측치 536.1	해당 사항 없음	해당 사항 없음
234		1'-{2-[4-(아제티딘-1-카보닐)-3-플루오로페녹시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 458.2실측치 458.1	해당 사항 없음	해당 사항 없음
235		5-클로로-1'-{2-[3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 474.2실측치 474.1	해당 사항 없음	해당 사항 없음
236		1'-{2-[4-(3-아미노아제티딘-1-카보닐)-3-플루오로페녹시]에틸}-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 473.2실측치 473.1	해당 사항 없음	해당 사항 없음

237		*N*-{1-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]아제티딘-3-일}메테인설폰아마이드	계산치 551.1실측치 551.2	해당 사항 없음	해당 사항 없음
238		4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤즈아마이드	계산치 409.2실측치 409.2	해당 사항 없음	해당 사항 없음
239		6-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]-2λ^{6}-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인-2,2-다이온	계산치 548.1실측치 548.2	해당 사항 없음	해당 사항 없음
240		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-(1,1-다이옥소-1λ^{6}-싸이안-4-일)-2-플루오로벤즈아마이드	계산치 550.2실측치 550.1	해당 사항 없음	해당 사항 없음
241		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-(1,1-다이옥소-1λ^{6}-싸이올란-3-일)-2-플루오로벤즈아마이드	계산치 536.1실측치 536.2	해당 사항 없음	해당 사항 없음
242		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-[(3*S*) 또는 (3*R*)-1,1-다이옥소-1λ^{6}-싸이올란-3-일]-2-플루오로벤즈아마이드	계산치 536.1실측치 536.2	Daicel Chiralpak OD-3	첫 번째

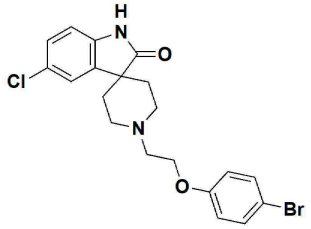
243		4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-[(3*R*) 또는 (3*S*)-1,1-다이옥소-1λ^6-싸이올란-3-일]-2-플루오로벤즈아마이드	계산치 536.1실측치 536.2	Daicel Chiralpak OD-3	두 번째

[4509] 실시예 37

[4510] **5-클로로-1'-{2-[4-(5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 244)**

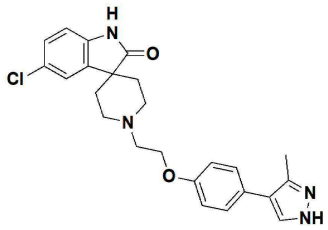
[4511] 

[4512] **단계 1: 1'-[2-(4-브로모페녹시)에틸]-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[4513] 

[4514] 아세톤(5 mL) 중 4-브로모페놀(300 mg, 1.73 mmol)의 용액에 K_2CO_3(240 mg, 1.73 mmol), 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-5**, 778 mg, 2.60 mmol) 및 NaI(13.0 mg, 86.7 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1'-[2-(4-브로모페녹시)에틸]-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였다. MS = 435.1/437.1 $[M+H]^+$.

[4515] **단계 2: 5-클로로-1'-{2-[4-(5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 244)**

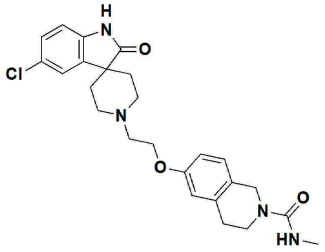
[4516] 

[4517] *n*-뷰탄올(4 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 1'-[2-(4-브로모페녹시)에틸]-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(200 mg, 0.459 mmol)의 용액에 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(287 mg, 1.38 mmol), KOAc(135 mg, 1.38 mmol) 및 비스(4-(다이-삼차-뷰틸포스판일)-*N*,*N*-다이메틸아닐린)다이클로로팔라듐(6.50 mg, 9.18 μmol)을 첨가

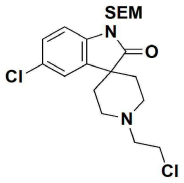
하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징하고 마이크로파를 통해 2시간 동안 120 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge 분취용 OBD C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[4-(5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 244**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.52 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.82-7.59 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16-4.13 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 4H), 2.67-2.66 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 3H), 1.79-1.74 (m, 4H). MS = 437.2 $[M+H]^+$.

[4518] **실시예 38**

[4519] **6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드(화합물 245)**

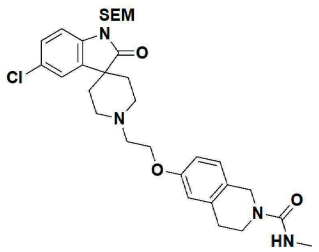
[4520] 

[4521] **단계 1: 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[4522] 

[4523] THF(3 mL) 중 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-5**, 400 mg, 1.34 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(160 mg, 광물유 중 60 wt%, 4.01 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 0 ℃에서 교반한 후, SEM-Cl(355 μL, 2.01 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 추가로 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 수성 NH_4Cl(10 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-20% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였다. MS = 429.2 $[M+H]^+$.

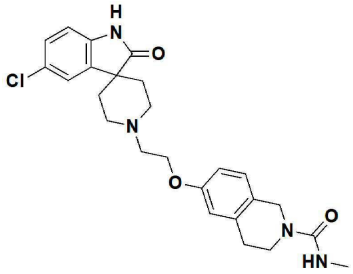
[4524] **단계 2: 6-[2-(5-클로로-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)에톡시]-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드**

[4525] 

[4526] 아세톤(4 mL) 중 6-하이드록시-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드(**중간체 A-81**, 130 mg, 0.630 mmol)의 용액에 K_2CO_3(87.1 mg, 0.630 mmol), 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에

톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(406 mg, 0.946 mmol) 및 NaI(4.72 mg, 31.5 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 6-[2-(5-클로로-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)에톡시]-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드를 수득하였다. MS = 599.4 $[M+H]^+$.

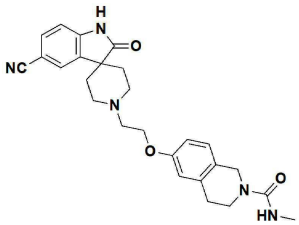
[4527] **단계 3: 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드(화합물 245)**

[4528] 

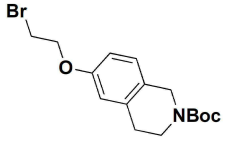
[4529] DCM(3 mL) 중 6-[2-(5-클로로-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)에톡시]-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드(230 mg, 0.384 mmol)의 용액에 TFA(1.50 mL, 20.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후 진공 농축하였다. 잔류물을 MeOH(1.5 mL)에 용해하였고 H_2O(1.50 mL) 중 30% NH_4OH 용액을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 15-45% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드(**화합물 245**)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.11-4.10 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 4H), 2.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.73-1.71 (m, 2H). MS = 469.2 $[M+H]^+$.

[4530] **실시예 39**

[4531] **6-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드(화합물 246)**

[4532] 

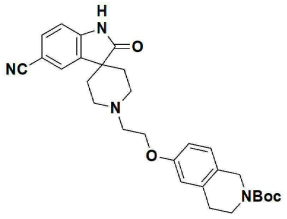
[4533] **단계 1: 삼차-뷰틸 6-(2-브로모에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복실레이트**

[4534] 

[4535] 1,2-다이브로모에테인(15 mL) 중 삼차-뷰틸 6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복실레이트(500 mg, 2.01 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.96 g, 6.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로

세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 12 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 6-(2-브로모에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복실레이트를 수득하였다. MS = 302.1 $[M-C_4H_8+H]^+$.

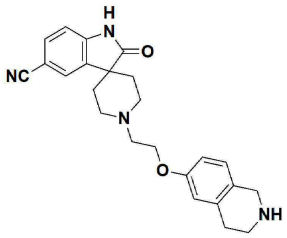
[4536] **단계 2: 삼차-뷰틸 6-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복실레이트**



[4537]

[4538] MeCN(5 mL) 중 삼차-뷰틸 6-(2-브로모에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복실레이트(100 mg, 0.281 mmol), 2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**중간체 B-9**, 74.0 mg, 0.281 mmol, HCl 염) 및 $NaHCO_3$(47.0 mg, 0.561 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 삼차-뷰틸 6-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복실레이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 448.1 $[M-C_4H_8+H]^+$.

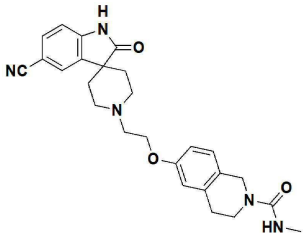
[4539] **단계 3: 2-옥소-1'-[2-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴**



[4540]

[4541] MeOH 중 4.0 M의 HCl(3 mL, 12 mmol) 중 삼차-뷰틸 6-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복실레이트(120 mg, 0.239 mmol)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 잔류물을 진공 농축하여 2-옥소-1'-[2-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 403.1 $[M+H]^+$.

[4542] **단계 4: 6-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드(화합물 246)**



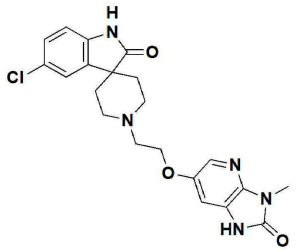
[4543]

[4544] DCM(5 mL) 중 1'-{2-[(2-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)옥시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(140 mg, 0.348 mmol)의 0 ℃ 용액에 TEA(96.8 μL, 0.696 mmol) 및 *N*-메틸카밤오일 클로라이드(97.6 mg, 1.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반하고 H_2O(1 mL)로 퀜칭한 후, DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축하였다.

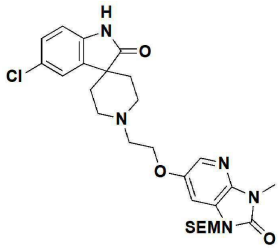
조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 15-45% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 6-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-*N*-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-2-카복스아마이드(**화합물 246**)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.79-6.77 (m, 2H), 6.45-6.44 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.74-2.72 (m, 4H), 2.70-2.65 (m, 4H), 2.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.78-1.76 (m, 4H). MS = 460.3 $[M+H]^+$.

[4545] **실시예 40**

[4546] **5-클로로-1'-[2-({3-메틸-2-옥소-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 247)**

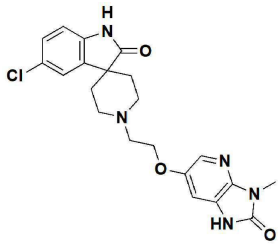
[4547] 

[4548] **단계 1: 5-클로로-1'-{2-[(3-메틸-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[4549] 

[4550] MeCN(3 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-3-메틸-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온(**중간체 A-74**, 150 mg, 0.373 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 112 mg, 0.410 mmol, HCl 염)의 혼합물에 $NaHCO_3$(47.0 mg, 0.559 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(5 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[(3-메틸-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였다. MS = 558.3 $[M+H]^+$.

[4551] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-({3-메틸-2-옥소-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 247)**

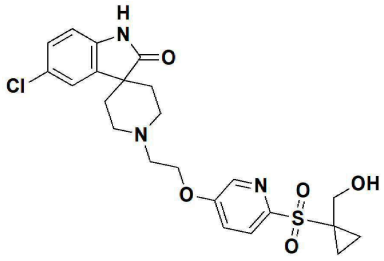
[4552] 

[4553] DCM(2 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 5-클로로-1'-{2-[(3-메틸-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(100 mg, 0.179

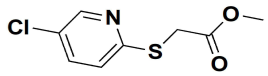
mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축한 후, MeOH(3 mL)에 용해하였고 H_2O(1 mL) 중 25% NH_4OH 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 H_2O(5 mL)로 희석한 후, EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 15-45% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({3-메틸-2-옥소-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 247**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H). MS = 428.1 $[M+H]^+$.

[4554] **실시예 41**

[4555] **5-클로로-1'-{2-[(6-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]설폰일}피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 248)**

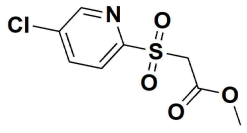
[4556] 

[4557] **단계 1: 메틸 2-[(5-클로로피리딘-2-일)설판일]아세테이트**

[4558] 

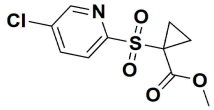
[4559] DMF(50 mL) 중 5-클로로피리딘-2-싸이올(3.00 g, 20.6 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트(2.92 mL, 30.9 mmol) 및 K_2CO_3(5.69 g, 41.2 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 2시간 동안 실온에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-5% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 2-[(5-클로로피리딘-2-일)설판일]아세테이트를 수득하였다. MS = 218.0 $[M+H]^+$.

[4560] **단계 2: 메틸 2-[(5-클로로피리딘-2-일)설폰일]아세테이트**

[4561] 

[4562] DCM(2 mL) 중 메틸 2-[(5-클로로피리딘-2-일)설판일]아세테이트(5.70 g, 26.2 mmol), *m*-CPBA(10.6 g, 85% 순도, 52.4 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na_2SO_3(50 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-13% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 2-[(5-클로로피리딘-2-일)설폰일]아세테이트를 수득하였다. MS = 250.0 $[M+H]^+$.

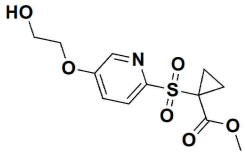
[4563] **단계 3: 메틸 1-[(5-클로로피리딘-2-일)설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트**



[4564]

[4565] DMF(50 mL) 중 메틸 2-[(5-클로로피리딘-2-일)설폰일]아세테이트(5.00 g, 20.0 mmol), 1,2-다이브로모에테인(1.81 mL, 24.0 mmol) 및 K_2CO_3(6.92 g, 50.1 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 10시간 동안 60 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-60% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 1-[(5-클로로피리딘-2-일)설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트를 수득하였다. MS = 276.0 $[M+H]^+$.

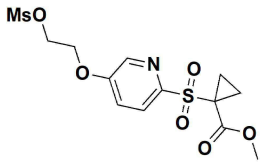
[4566] **단계 4: 메틸 1-{[5-(2-하이드록시에톡시)피리딘-2-일]설폰일}사이클로프로페인-1-카복실레이트**



[4567]

[4568] DMSO(2 mL) 중 메틸 1-[(5-클로로피리딘-2-일)설폰일]사이클로프로페인-1-카복실레이트(5.00 g, 18.1 mmol), 에틸렌 글라이콜(20.3 mL, 363 mmol) 및 Cs_2CO_3(17.7 g, 54.4 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, MeI(3.39 mL, 54.4 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-60% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 1-{[5-(2-하이드록시에톡시)피리딘-2-일]설폰일}사이클로프로페인-1-카복실레이트를 수득하였다. MS = 302.2 $[M+H]^+$.

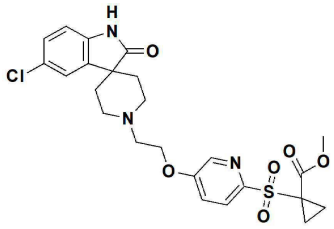
[4569] **단계 5: 메틸 1-({5-[2-(메테인설폰일옥시)에톡시]피리딘-2-일}설폰일)사이클로프로페인-1-카복실레이트**



[4570]

[4571] DCM(2 mL) 중 메틸 1-{[5-(2-하이드록시에톡시)피리딘-2-일]설폰일}사이클로프로페인-1-카복실레이트(500 mg, 1.66 mmol) 및 TEA(0.693 mL, 4.98 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 메테인설폰산 무수물(578 mg, 3.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-60% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 1-({5-[2-(메테인설폰일옥시)에톡시]피리딘-2-일}설폰일)사이클로프로페인-1-카복실레이트를 수득하였다. MS = 380.1 $[M+H]^+$.

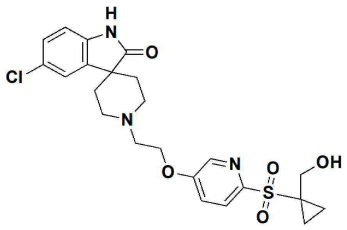
[4572] **단계 6: 메틸 1-{[5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리딘-2-일]설폰일}사이클로프로페인-1-카복실레이트**



[4573]

[4574] MeCN(10 mL) 중 메틸 1-({5-[2-(메테인설폰일옥시)에톡시]피리딘-2-일}설폰일)사이클로프로페인-1-카복실레이트(700 mg, 1.84 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 605 mg, 2.21 mmol, HCl 염) 및 $NaHCO_3$(310 mg, 3.69 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(50 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-80% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 1-{[5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리딘-2-일]설폰일}사이클로프로페인-1-카복실레이트를 수득하였다. MS = 520.2 $[M+H]^+$.

[4575] **단계 7: 5-클로로-1'-{2-[(6-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]설폰일}피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 248)**

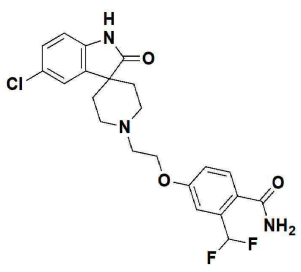


[4576]

[4577] THF(2 mL) 중 메틸 1-{[5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리딘-2-일]설폰일}사이클로프로페인-1-카복실레이트(100 mg, 0.192 mmol)의 0 ℃ 용액에 $LiAlH_4$(14.6 mg, 385 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[(6-{[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]설폰일}피리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 248**)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.98 -2.85 (m, 4H), 2.79-2.68 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 4H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). MS = 492.2 $[M+H]^+$.

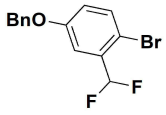
[4578] **실시예 42**

[4579] **4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤즈아마이드(화합물 249)**



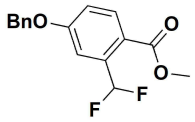
[4580]

[4581] **단계 1: 4-(벤질옥시)-1-브로모-2-(다이플루오로메틸)벤젠**

[4582] 

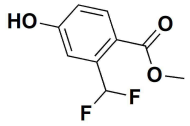
[4583] DCM(30 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-브로모벤즈알데하이드(3.00 g, 10.3 mmol)의 0 ℃ 용액에 DAST(2.72 mL, 20.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 $NaHCO_3$ 포화 수용액(20 mL)으로 퀜칭하고 H_2O(10 mL)로 희석한 후, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-20% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 4-(벤질옥시)-1-브로모-2-(다이플루오로메틸)벤젠을 수득하였다.

[4584] **단계 2: 메틸 4-(벤질옥시)-2-(다이플루오로메틸)벤조에이트**

[4585] 

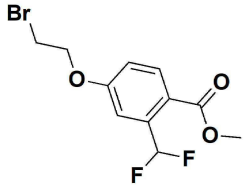
[4586] MeOH(15 mL) 및 톨루엔(15 mL) 중 4-(벤질옥시)-1-브로모-2-(다이플루오로메틸)벤젠(2.20 g, 7.03 mmol), $Pd(OAc)_2$(315 mg, 1.41 mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센(1.56 g, 2.81 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 그 후, 현탁액을 진공하에 탈기하고 CO로 퍼징하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 CO(50 psi)하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(40 mL)에 용해하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 12 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 20 g 카트리지, 0-23% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 4-(벤질옥시)-2-(다이플루오로메틸)벤조에이트를 수득하였다. MS = 293.1 $[M+H]^+$.

[4587] **단계 3: 메틸 2-(다이플루오로메틸)-4-하이드록시벤조에이트**

[4588] 

[4589] N_2 분위기하에 MeOH(10 mL) 중 메틸 4-(벤질옥시)-2-(다이플루오로메틸)벤조에이트(420 mg, 1.44 mmol)의 용액에 Pd/C(100 mg, 10 wt%, 0.0940 mmol) 및 $Pd(OH)_2$/C(100 mg, 20 wt%, 0.140 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 H_2 분위기(50 Psi)하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 12 g 카트리지, 0-30% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 2-(다이플루오로메틸)-4-하이드록시벤조에이트를 수득하였다. MS = 203.1 $[M+H]^+$.

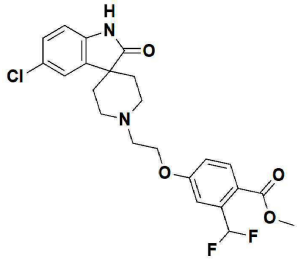
[4590] **단계 4: 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤조에이트**

[4591] 

[4592] 1,2-다이브로모에테인(5 mL) 중 메틸 2-(다이플루오로메틸)-4-하이드록시벤조에이트(300 mg, 1.48 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.45 g, 4.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한

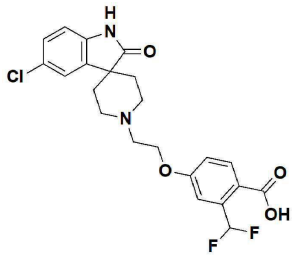
후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 4 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤조에이트를 수득하였다.

[4593] **단계 5: 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤조에이트**

[4594] 

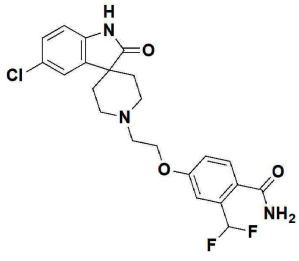
[4595] MeCN(4 mL) 중 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤조에이트(200 mg, 0.647 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 177 mg, 0.647 mmol, HCl 염) 및 $NaHCO_3$(163 mg, 1.94 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤조에이트를 수득하였다. MS = 465.1 $[M+H]^+$.

[4596] **단계 6: 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤조산**

[4597] 

[4598] MeOH(4 mL) 중 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤조에이트(200 g, 430 mmol)의 용액에 H_2O(4 mL) 중 $LiOH \cdot H_2O$(144 mg, 3.44 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하여 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 1.0 M의 HCl 수용액을 이용하여 pH = 2 내지 3까지 조정하였다. 생성된 고체를 여과를 통해 단리한 후, 진공 건조시켰다. 조생성물을 H_2O로 연화한 후, 다시 진공 건조시켜 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤조산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 451.1 $[M+H]^+$.

[4599] **단계 7: 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤즈아마이드(화합물 249)**

[4600] 

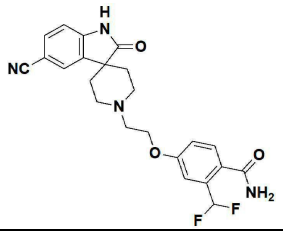
[4601] DMF(20 mL) 중 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이

플루오로메틸)벤조산(200 mg, 0.444 mmol)의 0 ℃ 용액에 NH_4Cl(71.2 mg, 1.33 mmol), TEA(216 μL, 1.55 mmol)를 첨가한 후, HATU(202 mg, 0.532 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 12시간 동안 교반한 후, H_2O(15 mL)로 퀜칭하였다. 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge 분취용 OBD C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤즈아마이드(**화합물 249**)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.52-7.32 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97-2.83 (m, 4H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 4H). MS = 450.1 $[M+H]^+$.

[4602] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 249**에 대해 기술한 단계 1-7과 유사한 절차에 따라 표 36에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

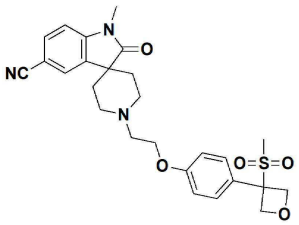
표 36

[4603]

#	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
250		4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(다이플루오로메틸)벤즈아마이드	계산치 441.2 실측치 441.1	B-9

[4604] **실시예 43**

[4605] **1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 251)**

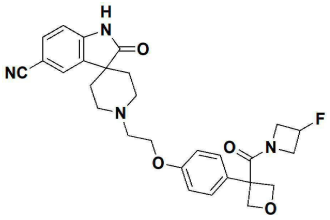


[4606]

[4607] DMA(1 mL) 중 1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**화합물 109**, 78.0 mg, 0.162 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(13.0 mg, 광물유 중 60 wt%, 0.324 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 0 ℃에서 교반한 후, MeI(11.1 μL, 0.178 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 1'-{2-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**화합물 251**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H) 3.16 (s, 3H), 2.96-2.88 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.79-2.76 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 4H). MS = 496.2 $[M+H]^+$.

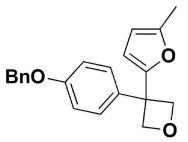
[4608] **실시예 44**

[4609] **1'-(2-{4-[3-(3-플루오로아제티딘-1-카보닐)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 252)**



[4610]

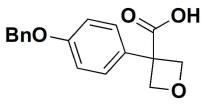
[4611] **단계 1: 2-{3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세탄-3-일}-5-메틸퓨란**



[4612]

[4613] $CHCl_3$(200 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세탄-3-올(**중간체 A-35**, 20.0 g, 78.0 mmol)의 용액에 테트라뷰틸암모늄 헥사플루오로포스페이트(1.66 g, 4.29 mmol), [비스(트라이플루오로메틸설폰일)아미노]리튬(2.46 g, 8.58 mmol) 및 2-메틸퓨란(35.1 mL, 390 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(200 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 220 g 카트리지, 0-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 2-{3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세탄-3-일}-5-메틸퓨란을 수득하였다. MS = 321.2 $[M+H]^+$.

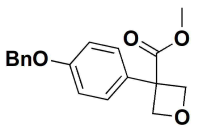
[4614] **단계 2: 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세테인-3-카복실산**



[4615]

[4616] 헵테인(200 mL), EtOAc(200 mL) 및 H_2O(400 mL) 중 2-{3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세탄-3-일}-5-메틸퓨란(11.0 g, 34.3 mmol)의 용액에 $NaIO_4$(51.4 g, 240 mmol) 및 $RuCl_3$(178 mg, 0.858 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 포화 Na_2SO_3(200 mL)으로 퀜칭하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$을 이용하여 pH = 8까지 조정하고 EtOAc(3 x 400 mL)로 세척하였다. 수성층을 2.0 M의 HCl 수용액을 이용하여 pH = 2 내지 3까지 조정하고 EtOAc(3 x 400 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세테인-3-카복실산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 283.0 $[M-H]^-$.

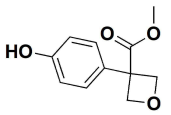
[4617] **단계 3: 메틸 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세테인-3-카복실레이트**



[4618]

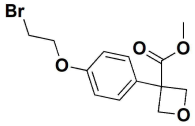
[4619] DMF(50 mL) 중 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세테인-3-카복실산(4.00 g, 14.1 mmol)의 용액에 K_2CO_3(2.92 g, 21.1 mmol) 및 MeI(4.38 mL, 70.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(100 mL)로 퀜칭하였고 생성된 침전물을 여과하여 수집하고 H_2O로 세척하여 메틸 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세테인-3-카복실레이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 316.2 $[M+NH_4]^+$.

[4620] **단계 4: 메틸 3-(4-하이드록시페닐)옥세테인-3-카복실레이트**

[4621] 

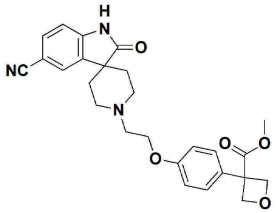
[4622] N_2 분위기하에 EtOAc(100 mL) 중 메틸 3-[4-(벤질옥시)페닐]옥세테인-3-카복실레이트(4.00 g, 13.4 mmol)의 용액에 Pd/C(5.00 g, 10 wt%, 4.70 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H_2로 퍼징하였다(3회). 4시간 동안 실온에서 H_2 분위기(15 psi)하에 교반한 후, 고체를 셀라이트를 통해 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 메틸 3-(4-하이드록시페닐)옥세테인-3-카복실레이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 231.1 $[M+Na]^+$.

[4623] **단계 5: 메틸 3-[4-(2-브로모에톡시)페닐]옥세테인-3-카복실레이트**

[4624] 

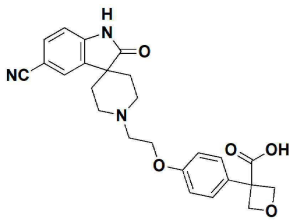
[4625] DMF(3 mL) 중 메틸 3-(4-하이드록시페닐)옥세테인-3-카복실레이트(2.20 g, 10.6 mmol)의 용액에 1,2-다이브로모에테인(17.0 mL, 225 mmol) 및 Cs_2CO_3(6.89 g, 21.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 45 g 카트리지, 0-40% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 3-[4-(2-브로모에톡시)페닐]옥세테인-3-카복실레이트를 수득하였다. MS = 332.1/334.1 $[M+NH_4]^+$.

[4626] **단계 6: 메틸 3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]옥세테인-3-카복실레이트**

[4627] 

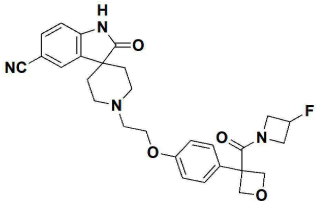
[4628] MeCN(30 mL) 중 메틸 3-[4-(2-브로모에톡시)페닐]옥세테인-3-카복실레이트(2.50 g, 7.93 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(2.00 g, 23.8 mmol) 및 2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**중간체 B-9**, 2.09 g, 7.93 mmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 MeCN(40 mL) 및 EtOAc(20 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 농축하여 메틸 3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]옥세테인-3-카복실레이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 462.2 $[M+H]^+$.

[4629] **단계 7: 3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]옥세테인-3-카복실산**

[4630] 

[4631] THF(30 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 메틸 3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]옥세테인-3-카복실레이트(3.00 g, 6.50 mmol)의 용액에 LiOH(467 mg, 19.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하여 THF를 제거하였다. 잔류물을 2 M의 HCl 수용액을 이용하여 pH = 2 내지 3까지 조정하였다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고 H_2O(100 mL)로 세척하여 3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]옥세테인-3-카복실산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 448.3 $[M+H]^+$.

[4632] **단계 8: 1'-(2-{4-[3-(3-플루오로아제티딘-1-카보닐)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 252)**



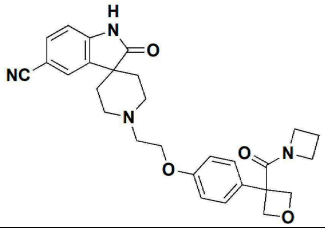
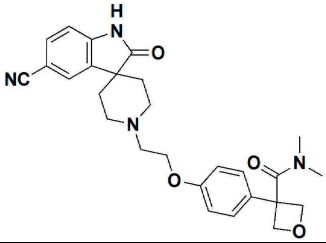
[4633]

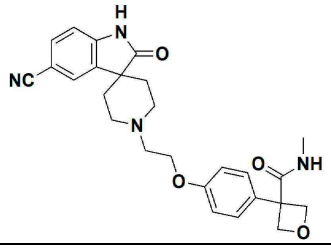
[4634] DCM(2 mL) 중 3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]옥세테인-3-카복실산(100 mg, 0.223 mmol) 및 3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드(125 mg, 1.12 mmol)의 용액에 TEA(249 μL, 1.79 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 반응물을 0 ℃까지 냉각하였고 T3P(199 μL, 0.670 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 생성된 고체를 MeCN으로 연화하여 1'-(2-{4-[3-(3-플루오로아제티딘-1-카보닐)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**화합물 252**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.86 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35-5.22 (m, 1H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.72-4.67 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.78-2.72 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 4H). MS = 505.2 $[M+H]^+$.

[4635] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 252**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 37에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

표 37

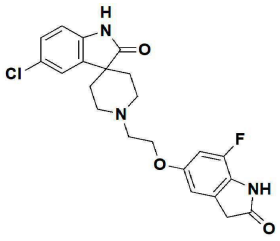
[4636]

#	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
253		1'-(2-{4-[3-(아제티딘-1-카보닐)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 487.2 실측치 487.2
254		3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*,*N*-다이메틸옥세테인-3-카복스아마이드	계산치 475.2 실측치 475.3

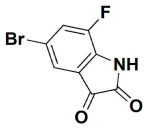
255		3-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-*N*-메틸옥세테인-3-카복스아마이드	계산치 461.2 실측치 461.3

[4637] **실시예 45**

[4638] **5-클로로-1'-{2-[(7-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 256)**

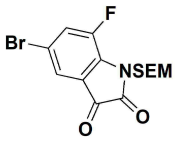
[4639] 

[4640] **단계 1: 5-브로모-7-플루오로-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온**

[4641] 

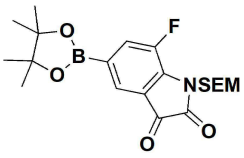
[4642] DMF(35 mL) 중 7-플루오로-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온(5.00 g, 30.3 mmol) 및 NBS(7.01 g, 39.4 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(150 mL)에 붓고 여과하여 고체를 수집하였다. 필터 케이크를 H_2O(3 x 50 mL)로 세척하였다. 조생성물을 MTBE로 연화하고 진공 건조시켜 5-브로모-7-플루오로-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 243.9/245.9 $[M+H]^+$.

[4643] **단계 2: 5-브로모-7-플루오로-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온**

[4644] 

[4645] N_2 분위기하에 DMA(50 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온(5.00 g, 20.5 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(983 mg, 광물유 중 60 wt%, 24.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 30분 동안 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(4.71 mL, 26.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액(200 mL)으로 퀜칭하였고 혼합물을 EtOAc(3 x 70 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-15% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-브로모-7-플루오로-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온을 수득하였다. MS = 391.1/393.1 $[M+NH_4]^+$.

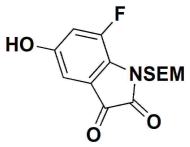
[4646] **단계 3: 7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온**



[4647]

[4648] 1,4-다이옥세인(70 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온(7.00 g, 18.7 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(5.70 g, 22.4 mmol), KOAc(4.59 g, 46.8 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(1.22 g, 1.50 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 95 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(200 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-8% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온을 수득하였다. MS = 439.3 $[M+NH_4]^+$.

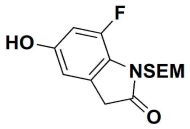
[4649] **단계 4: 7-플루오로-5-하이드록시-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온**



[4650]

[4651] 아세톤(70 mL) 및 H_2O(70 mL) 중 7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온(7.80 g, 18.5 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 옥손(17.1 g, 27.8 mmol)을 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Na_2SO_3 포화 용액(200 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(60 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-25% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 7-플루오로-5-하이드록시-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온을 수득하였다.

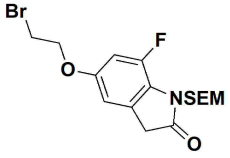
[4652] **단계 5: 7-플루오로-5-하이드록시-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온**



[4653]

[4654] DMSO(43 mL) 중 7-플루오로-5-하이드록시-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2,3-다이온(4.30 g, 13.8 mmol)의 용액에 $N_2H_4 \cdot H_2O$(11.8 mL, 207 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 120 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(150 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(60 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-20% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 7-플루오로-5-하이드록시-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온을 수득하였다. MS = 296.1 $[M-H]^-$.

[4655] **단계 6: 5-(2-브로모에톡시)-7-플루오로-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온**

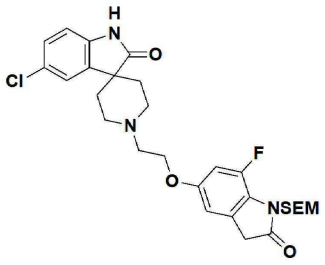


[4656]

[4657] THF(10 mL) 중 7-플루오로-5-하이드록시-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온(500 mg, 1.68 mmol), 2-브로모에탄올(477 μL, 6.73 mmol) 및 PPh_3(882 mg, 3.36 mmol)의 0 ℃ 혼합물에

DIAD(654 μL, 3.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(25 mL) 및 H_2O(10 mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고 염수(40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-10% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-7-플루오로-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온을 수득하였다.

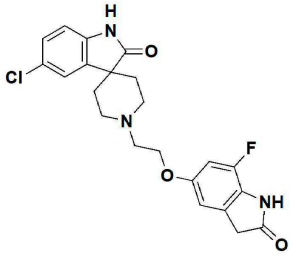
[4658] **단계 7: 5-클로로-1'-{2-[(7-플루오로-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4659]

[4660] MeCN(2 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-7-플루오로-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-2-온(170 mg, 0.420 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 79.6 mg, 0.291 mmol) 및 $NaHCO_3$(106 mg, 1.26 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc(25 mL) 및 H_2O(10 mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[(7-플루오로-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였다. MS = 560.2 $[M+H]^+$.

[4661] **단계 8: 5-클로로-1'-{2-[(7-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 256)**



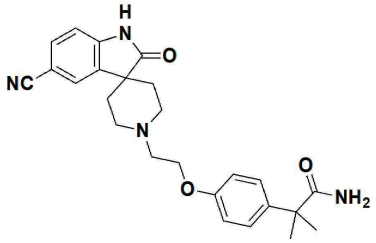
[4662]

[4663] 1,4-다이옥세인 중 4.0 M의 HCl(2.0 mL, 8.0 mmol) 중 5-클로로-1'-{2-[(7-플루오로-2-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(80.0 mg, 0.143 mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축한 후, $NH_3 \cdot H_2O$(0.5 mL)를 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(5 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(2 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[(7-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 256**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.67 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.80 (m, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 4H). MS = 430.2 $[M+H]^+$.

[4664] **실시예 46**

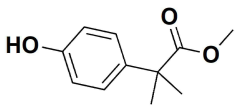
[4665] **2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로판**

아마이드(화합물 257)



[4666]

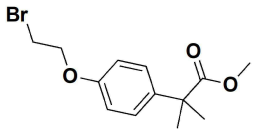
[4667] 단계 1: 메틸 2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로파노에이트



[4668]

[4669] MeOH(18 mL) 중 2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판산(900 mg, 4.99 mmol)의 0 ℃ 용액에 $SOCl_2$(471 μL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축하여 메틸 2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로파노에이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 193.1 $[M-H]^-$.

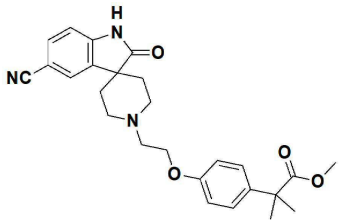
[4670] 단계 2: 메틸 2-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-2-메틸프로파노에이트



[4671]

[4672] MeCN(16 mL) 중 메틸 2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로파노에이트(820 mg, 4.22 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(12.7 mL, 169 mmol)의 용액에 K_2CO_3(2.92 g, 21.1 mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 80 ℃에서 교반한 후, 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-20% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 2-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-2-메틸프로파노에이트를 수득하였다. MS = 301.0 $[M+H]^+$.

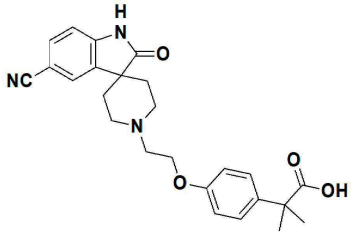
[4673] 단계 3: 메틸 2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로파노에이트



[4674]

[4675] MeCN(3 mL) 중 메틸 2-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-2-메틸프로파노에이트(300 mg, 0.996 mmol) 및 2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**중간체 B-9**, 272 mg, 1.03 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(251 mg, 2.99 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 잔류물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-75% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로파노에이트를 수득하였다. MS = 448.2 $[M+H]^+$.

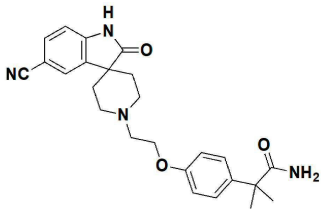
[4676] **단계 4: 2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로판산**



[4677]

[4678] THF(2 mL) 중 메틸 2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로파노에이트(120 mg, 0.268 mmol)의 용액에 H_2O(1 mL) 중 NaOH(26.8 mg, 0.670 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석한 후, 4.0 M의 HCl 수용액을 이용하여 pH = 3 내지 4까지 조정하였다. 잔류물을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로판산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 434.2 $[M+H]^+$.

[4679] **단계 5: 2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로판아마이드(화합물 257)**

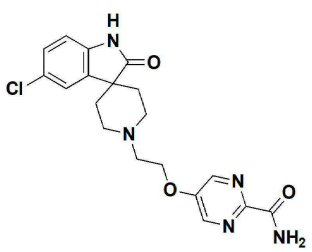


[4680]

[4681] THF(0.5 mL) 중 2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로판산(80.0 mg, 0.186 mmol) 및 NH_4Cl(11.9 mg, 0.221 mmol)의 용액에 DIEA(77.2 μL, 0.443 mmol) 및 HATU(84.2 mg, 0.221 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge 분취용 OBD C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 2-[4-(2-{5-사이아노-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)페닐]-2-메틸프로판아마이드(**화합물 257**)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.83 (br s, J = 1.2 Hz, 1H) 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H) 7.65 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H) 7.19-7.25 (m, 2H) 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90-2.82 (m, 4H), 2.73-2.71 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 4H), 1.38 (s, 6H). MS = 433.2 $[M+H]^+$.

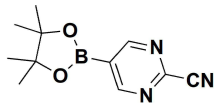
[4682] **실시예 47**

[4683] **5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리미딘-2-카복스아마이드(화합물 258)**



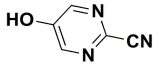
[4684]

[4685] **단계 1: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-카보나이트릴**

[4686] 

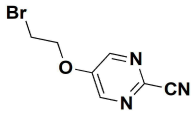
[4687] N_2 분위기하에 다이옥세인(10 mL) 중 5-브로모피리미딘-2-카보나이트릴(1.00 g, 5.43 mmol) 및 비스(피나콜레이토)다이보론(1.56 g, 6.52 mmol)의 혼합물에 KOAc(1.07 g, 10.9 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(199 mg, 0.272 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-35% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-카보나이트릴을 수득하였다. MS = 232.2 $[M+H]^+$.

[4688] **단계 2: 5-하이드록시피리미딘-2-카보나이트릴**

[4689] 

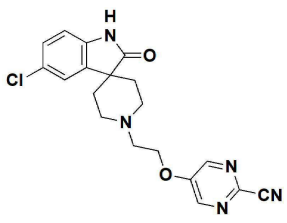
[4690] 아세톤(100 mL) 및 H_2O(100 mL) 중 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-카보나이트릴(15.0 g, 64.9 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(47.9 g, 77.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 포화 Na_2SO_3(100 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 100 g 카트리지, 0-65% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-하이드록시피리미딘-2-카보나이트릴을 수득하였다. MS = 122.0 $[M+H]^+$.

[4691] **단계 3: 5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-카보나이트릴**

[4692] 

[4693] MeCN(6 mL) 중 5-하이드록시피리미딘-2-카보나이트릴(300 mg, 2.48 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(7.48 mL, 99.1 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(1.03 g, 7.43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하여 MeCN을 제거하였다. 잔류물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-60% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-카보나이트릴을 수득하였다. MS = 228.1/230.1 $[M+H]^+$.

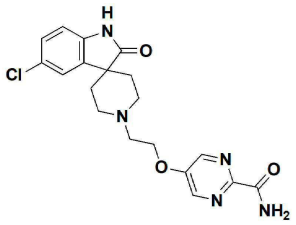
[4694] **단계 4: 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리미딘-2-카보나이트릴**

[4695] 

[4696] MeCN(2 ml) 중 5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-카보나이트릴(165 mg, 0.724 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 206 mg, 0.868 mmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$(122 mg, 1.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농

축하여 MeCN을 제거하였다. 잔류물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축하여 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리미딘-2-카보나이트릴을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 384.2 $[M+H]^+$.

[4697] **단계 5: 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리미딘-2-카복스아마이드(화합물 258)**



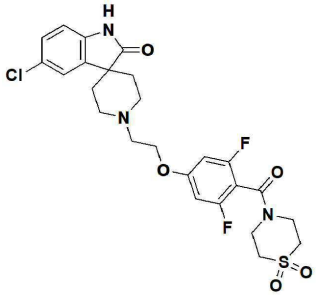
[4698]

[4699] DMSO(2 mL) 중 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리미딘-2-카보나이트릴(160 mg, 0.417 mmol) 및 K_2CO_3(115 mg, 0.834 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 H_2O 중 H_2O_2(120 μL, 30 wt%, 1.25 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 Na_2SO_3 포화 수용액(5 mL)으로 퀜칭하고 H_2O(5 mL)로 희석한 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge 분취용 OBD C_{18} 컬럼, 15-40% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리미딘-2-카복스아마이드(**화합물 258**)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.40, 6.00 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 2.99-2.88 (m, 4H), 2.76-2.70 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 4H). MS = 402.2 $[M+H]^+$.

[4700] **실시예 48**

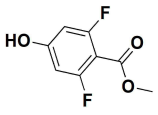
[4701] **4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조일]-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온**

[4702] **(화합물 259)**



[4703]

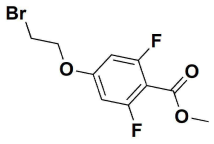
[4704] **단계 1: 메틸 2,6-다이플루오로-4-하이드록시벤조에이트**



[4705]

[4706] MeOH(45 mL) 및 MTBE(45 mL) 중 2,6-다이플루오로-4-하이드록시벤조산(4.50 g, 25.9 mmol)의 0 ℃ 용액에 DCM 중 2.0 M의 다이아조메틸(트라이메틸)실레인(14.2 mL, 28.4 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 메틸 2,6-다이플루오로-4-하이드록시벤조에이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 187.1 $[M-H]^+$.

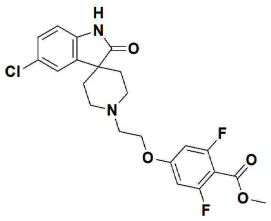
[4707] **단계 2: 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2,6-다이플루오로벤조에이트**



[4708]

[4709] MeCN(15 mL) 중 메틸 2,6-다이플루오로-4-하이드록시벤조에이트(4.38 g, 23.3 mmol)의 용액에 K_2CO_3(16.1 g, 116 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(70.3 mL, 931 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2,6-다이플루오로벤조에이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 295.2/296.8 $[M+H]^+$.

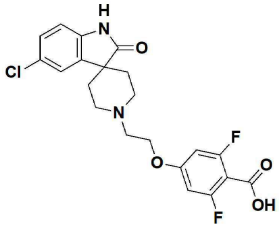
[4710] **단계 3: 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조에이트**



[4711]

[4712] MeCN(60 mL) 중 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2,6-다이플루오로벤조에이트(3.00 g, 10.2 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(2.56 g, 30.5 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 2.41 g, 8.82 mmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 여과물을 H_2O로 희석한 후, DCM:MeOH의 10:1 용액(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM TFA)로 정제하여 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조에이트를 수득하였다. MS = 451.1 $[M+H]^+$.

[4713] **단계 4: 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조산**

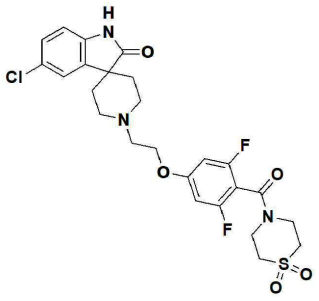


[4714]

[4715] THF(32 mL) 및 H_2O(64 mL) 중 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조에이트(1.60 g, 3.55 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$(596 mg, 14.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한 후 진공 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(50 mL) 및 H_2O(10 mL)로 희석하고 1.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 5 내지 6까지 조정하였다. 유기층을 분리하였고 수성상을 EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 437.0 $[M+H]^+$.

[4716] **단계 5: 4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루**

오로벤조일]-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(화합물 259)

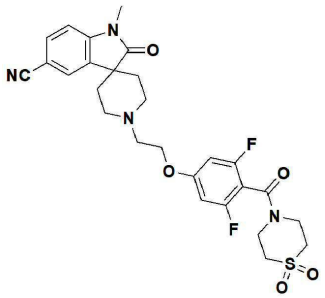


[4717]

[4718] DMF(5 mL) 중 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조산(1.00 g, 2.29 mmol)의 0 ℃ 용액에 1-메틸이미다졸(0.547 mL, 6.87 mmol) 및 1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(464 mg, 3.43 mmol)을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, [클로로(다이메틸아미노)메틸렌]-다이메틸-암모늄 헥사플루오로포스페이트(963 mg, 3.43 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)에 부은 후, EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Kromasil C_{18} 컬럼, 20-60% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조일]-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(**화합물 259**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.29-3.28 (m, 2H), 3.11-3.10 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 4H), 2.68-2.67 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 4H). MS = 554.2 $[M+H]^+$.

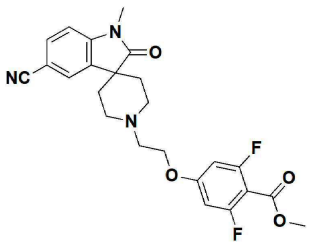
[4719] **실시예 49**

[4720] **1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3,5-다이플루오로페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 260)**



[4721]

[4722] **단계 1: 메틸 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조에이트**

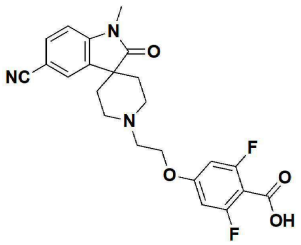


[4723]

[4724] MeCN(4 mL) 중 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2,6-다이플루오로벤조에이트(**실시예 48**: 단계 2, 300 mg, 1.02 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(256 mg, 3.05 mmol) 및 1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**중간체 B-15**, 245 mg, 1.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 16시간 동안 교반하였

다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 10:1 DCM:MeOH)로 정제하여 메틸 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조에이트를 수득하였다. MS = 456.2 $[M+H]^+$.

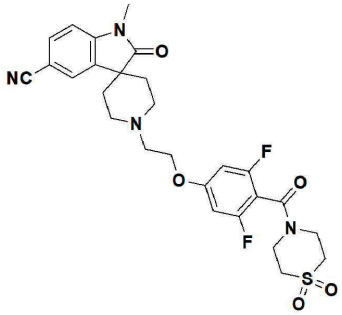
[4725] **단계 2: 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조산**



[4726]

[4727] THF(3.6 mL) 및 H_2O(2.0 mL) 중 메틸 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조에이트(290 mg, 0.637 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O(53.4 mg, 1.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)에 붓고 1.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 4 내지 6까지 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 442.2 $[M+H]^+$.

[4728] **단계 3: 1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3,5-다이플루오로페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 260)**

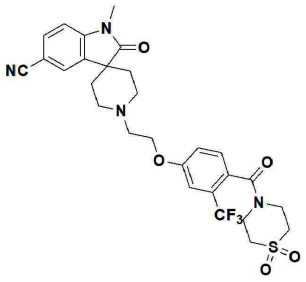


[4729]

[4730] DMF(2 mL) 중 1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(62.2 mg, 0.362 mmol, HCl 염) 및 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2,6-다이플루오로벤조산(80.0 mg, 0.181 mmol)의 용액에 1-메틸이미다졸(72.2 μL, 0.906 mmol)을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, [클로로(다이메틸아미노)메틸렌]-다이메틸-암모늄 헥사플루오로포스페이트(102 mg, 0.363 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(1 mL)로 퀜칭하였고, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 15-45% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3,5-다이플루오로페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4' -피페리딘]-5-카보나이트릴(**화합물 260**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.6, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 10 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.09 (br s, 2H), 2.90-2.87 (m, 4H), 2.85-2.74 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 4H). MS = 559.2 $[M+H]^+$.

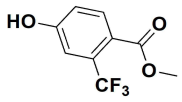
[4731] **실시예 50**

[4732] **1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 261)**



[4733]

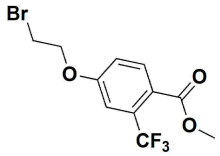
[4734] **단계 1: 메틸 4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트**



[4735]

[4736] MeOH(50 mL) 중 4 4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)벤조산(3.30 g, 16.0 mmol)의 0 ℃ 용액에 $SOCl_2$(11.0 mL,152 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 50 ℃까지 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 NH_4Cl 포화 수용액(100 mL)으로 퀜칭하였다. 수성상을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트를 수득하였다. MS = 221.1 $[M+H]^+$

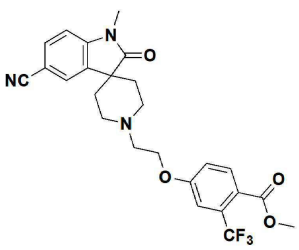
[4737] **단계 2: 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트**



[4738]

[4739] MeCN(35 mL) 중 메틸 4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(2.50 g, 11.4 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(34.3 mL, 454 mmol)의 용액에 K_2CO_3(7.85 g, 56.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65 ℃까지 가열한 후, 12시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트를 수득하였다. MS = 327.1/329.1 $[M+H]^+$.

[4740] **단계 3: 메틸 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트**

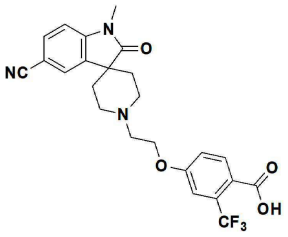


[4741]

[4742] MeCN(8 mL) 중 1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**중간체 B-15**, 154 mg, 0.556 mmol, HCl 염) 및 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(200 mg, 0.611 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(140 mg, 1.67 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 12시간 동안 교반하였다.

실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트를 수득하였다. MS = 488.3 $[M+H]^+$

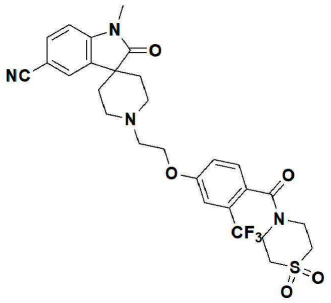
[4743] **단계 4: 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조산**



[4744]

[4745] MeOH(5 mL) 및 H_2O(5 mL) 중 메틸 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(250 mg, 0.513 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$(172 mg, 4.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 MeOH를 제거하였고 생성된 수성상을 1.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 4 내지 6까지 조정하였다. 생성된 고체를 여과를 통해 단리하고 MTBE로 세척하고 진공 건조시켜 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 474.2 $[M+H]^+$.

[4746] **단계 5: 1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 261)**



[4747]

[4748] DMF(2 mL) 중 4-(2-{5-사이아노-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조산(100 mg, 0.211 mmol), 1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(39.9 mg, 0.232 mmol, HCl 염) 및 DIEA(92.0 μL, 0.528 mmol)의 0 ℃ 용액에 HATU(120 mg, 0.317 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(5 mL)에 부은 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge 분취용 OBD C_{18} 컬럼, 15-45% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 1'-{2-[4-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-카보닐)-3-(트라이플루오로메틸)페녹시]에틸}-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**화합물 261**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0, 1H), 4.47 (br d, J = 13.2, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.29-3.28 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 4H), 2.95-2.88 (m, 5H), 3.77-3.74 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 4H). MS = 591.3 $[M+H]^+$.

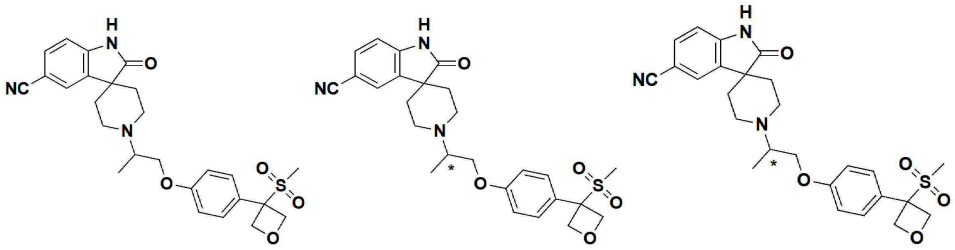
[4749] **실시예 51**

[4750] **1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페**

리딘]-5-카보나이트릴(화합물 262),

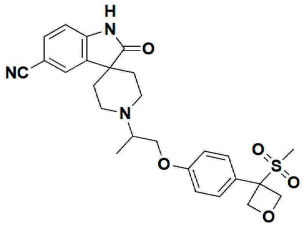
[4751] *(S)* 또는 *(R)*-1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 263),

[4752] 및 *(R)* 또는 *(S)*-1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 264)



[4753]

[4754] 단계 1: 1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 262)

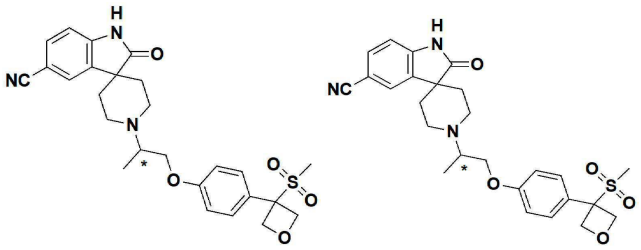


[4755]

[4756] DMF(1 mL) 중 1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일 메테인설포네이트(**중간체 A-36**, 385 mg, 1.06 mmol), 2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**중간체 B-9**, 200 mg, 0.880 mmol), $NaHCO_3$(296 mg, 3.52 mmol) 및 KI(292 mg, 1.76 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 15시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(15 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 20-40% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**화합물 262**)을 수득하였다. MS = 496.1 $[M+H]^+$.

[4757] 단계 2: *(S)* 또는 *(R)*-1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 263),

[4758] 및 *(R)* 또는 *(S)*-1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 264)



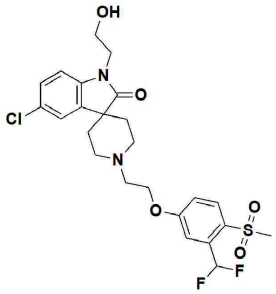
[4759]

[4760] 1'-{1-[4-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)페녹시]프로판-2-일}-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(110 mg, 0.222 mmol)을 분취용 카이랄 SFC(Dailcel Chiralpak AD-3, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 60% 에탄올)로 정제하였다. 표제 화합물인 **화합물 263**의 제1 용출 거울상 이성질체: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.86 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05

(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.50-4.20 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 4H), 2.79-2.74 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 4H), 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS = 496.1 $[M+H]^+$. 표제 화합물인 **화합물 264**의 제2 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 3.04 -3.03 (m, 2H), 2.89 -2.84 (m, 4H), 2.81-2.77 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS = 496.1 $[M+H]^+$.

[4761] **실시예 52**

[4762] **5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1-(2-하이드록시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 265)**



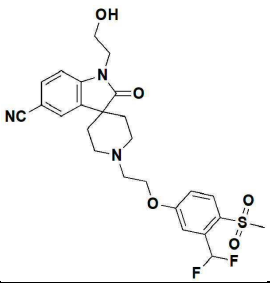
[4763]

[4764] DMF(1 mL) 중 5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1-(2-하이드록시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 197**, 100 mg, 0.206 mmol)의 용액에 K_2CO_3(142 mg, 1.03 mmol) 및 2-브로모에탄올(155 mg, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 30-65% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1-(2-하이드록시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 265**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.99-2.86 (m, 4H), 2.77-2.69 (m, 2H), 1.76 (s, 4H). MS = 529.1 $[M+H]^+$.

[4765] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 265**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 표 38에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

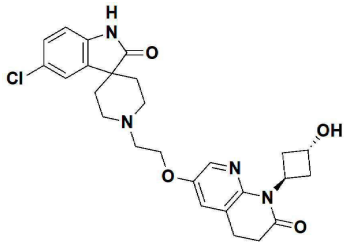
표 38

[4766]

#	구조	명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	출발 물질
266		1'-{2-[3-(다이플루오로메틸)-4-메테인설폰일페녹시]에틸}-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 520.2 실측치 520.3	**화합물 100**

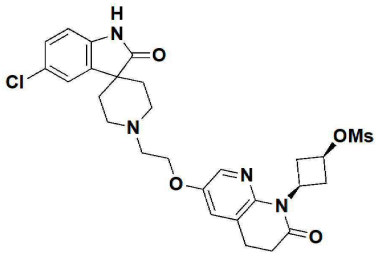
[4767] **실시예 53**

[4768] **5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 267)**



[4769]

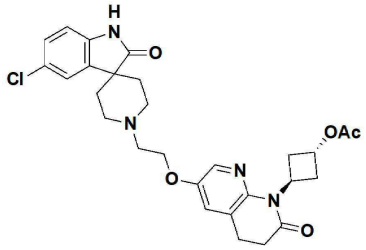
[4770] **단계 1: (시스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일]사이클로뷰틸 메테인설포네이트**



[4771]

[4772] DCM(5 mL) 중 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 190**, 150 mg, 0.302 mmol)의 0 ℃ 용액에 TEA(61.0 mg, 0.604 mmol) 및 메테인설폰산 무수물(79 mg, 0.453 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (시스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일]사이클로뷰틸 메테인설포네이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 575.2 $[M+H]^+$.

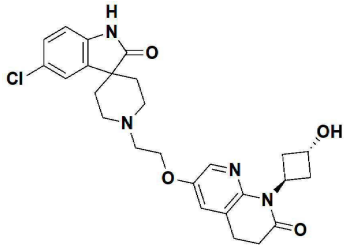
[4773] **단계 2: (트랜스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일]사이클로뷰틸 아세테이트**



[4774]

[4775] DMF(5 mL) 중 (시스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일]사이클로뷰틸 메테인설포네이트(200 mg, 0.348 mmol)의 용액에 KOAc(341 mg, 3.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100 ℃까지 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge 분취용 OBD C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 (트랜스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일]사이클로뷰틸 아세테이트를 수득하였다. MS = 539.3 $[M+H]^+$.

[4776] **단계 3: 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 267)**



[4777]

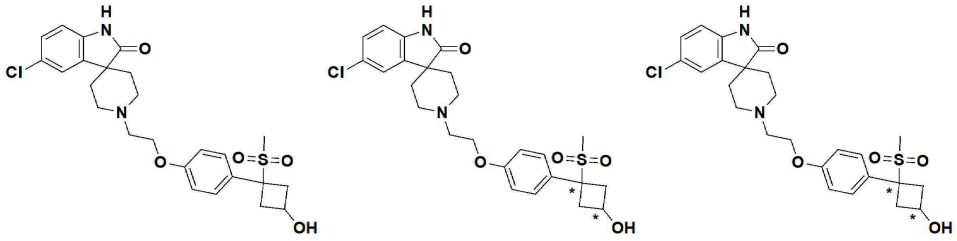
[4778] MeOH(2 mL) 중 [(트랜스)-3-[6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-일]사이클로뷰틸 아세테이트(40.0 mg, 0.0742 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(20.5 mg, 0.148 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 267**)을 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8.40 (br s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.46 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.04-2.84 (m, 7H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H). MS = 497.2 $[M+H]^+$.

[4779] **실시예 54**

[4780] **5-클로로-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 268)**

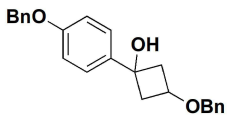
[4781] **5-클로로-1'-(2-{4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 269)**

[4782] **5-클로로-1'-(2-{4-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 270)**



[4783]

[4784] **단계 1: 3-(벤질옥시)-1-[4-(벤질옥시)페닐]사이클로뷰탄-1-올**

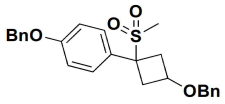


[4785]

[4786] THF(250 mL) 중 1-(벤질옥시)-4-브로모벤젠(34.0 g, 129 mmol)의 -78 ℃ 혼합물에 THF 중 2.5 M의 *n*-BuLi(62.0 mL, 155 mmol)를 적가하였다. 30분 동안 교반한 후, THF(50 mL) 중 3-벤질옥시사이클로뷰탄온(25.1 g, 142 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -78 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 가온되게 둔 후, H_2O(200 mL) 및 포화 수성 NH_4Cl(200 mL)로 퀜칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 250 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 330 g 카트리지, 0-50% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-(벤질옥시)-1-[4-(벤질옥시)페닐]사이클로뷰탄-1-올을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.48-7.22 (m, 13H), 6.95-6.91 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.78-3.67 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.30-2.22 (m,

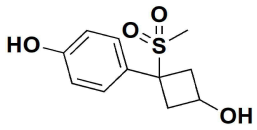
2H).

[4787] **단계 2: 1-(벤질옥시)-4-[3-(벤질옥시)-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]벤젠**

[4788] 

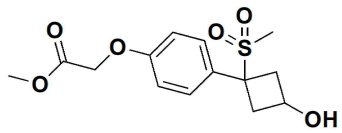
[4789] DCM(300 mL) 중 3-(벤질옥시)-1-[4-(벤질옥시)페닐]사이클로뷰탄-1-올(25.0 g, 69.4 mmol) 및 소듐 메테인설피네이트(35.4 g, 347 mmol)의 0 ℃ 용액에 TFA(39.5 g, 347 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 H_2O(300 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 300 mL)로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-45% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 1-(벤질옥시)-4-[3-(벤질옥시)-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]벤젠을 수득하였다. MS = 440.3 $[M+NH_4]^+$.

[4790] **단계 3: 4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페놀**

[4791] 

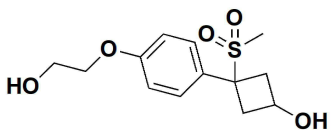
[4792] MeOH(200 mL) 중 Pd/C(8.00 g, 10 wt%, 7.55 mmol)의 혼합물에 1-(벤질옥시)-4-[3-(벤질옥시)-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]벤젠(5.00 g, 11.8 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 16시간 동안 실온에서 H_2 분위기하에 교반되게 둔 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페놀을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 260.2 $[M+NH_4]^+$.

[4793] **단계 4: 메틸 2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]아세테이트**

[4794] 

[4795] DMF(30 mL) 중 4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페놀(3.80 g, 15.7 mmol) 및 K_2CO_3(3.25 g, 23.5 mmol)의 용액에 메틸 2-브로모아세테이트(2.88 g, 18.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(30 mL)로 퀜칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]아세테이트를 부분입체 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. MS = 332.2 $[M+NH_4]^+$.

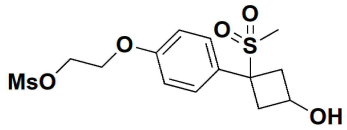
[4796] **단계 5: 3-[4-(2-하이드록시에톡시)페닐]-3-메테인설폰일사이클로뷰탄-1-올**

[4797] 

[4798] THF(25 mL) 중 메틸 2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]아세테이트(500 mg, 1.59 mmol)의 0 ℃ 용액에 $LiAlH_4$(151 mg, 3.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (5 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 3-[4-(2-하이드록시에톡시)페닐]-3-메테인설폰

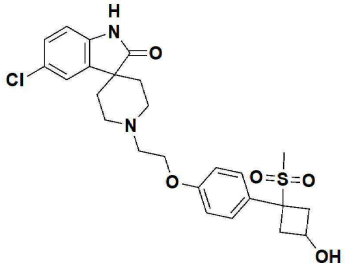
일사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 304.2 $[M+NH_4]^+$.

[4799] **단계 6: 2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸 메테인설포네이트**

[4800] 

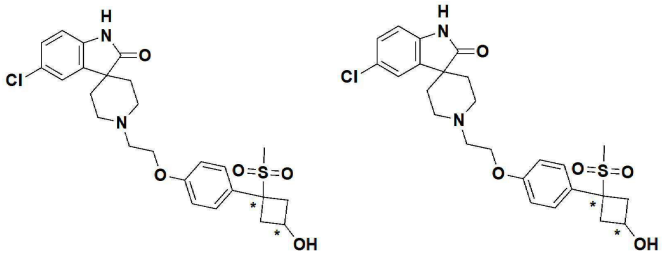
[4801] DCM(15 mL) 중 3-[4-(2-하이드록시에톡시)페닐]-3-메테인설폰일사이클로뷰탄-1-올(220 mg, 0.77 mmol)의 용액에 TEA(233 mg, 2.30 mmol) 및 메테인설폰산 무수물(161 mg, 0.92 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 1:1 석유 에터/EtOAc)로 정제하여 2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸 메테인설포네이트를 부분입체 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. MS = 382.1 $[M+NH_4]^+$.

[4802] **단계 7: 5-클로로-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 268)**

[4803] 

[4804] MeCN(5 mL) 중 2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸 메테인설포네이트(85.0 mg, 0.23 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(58.0 mg, 0.700 mmol) 및 5-클로로-1'-(2-클로로에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 63.7 mg, 0.23 mmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 방랭한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 268**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.49-5.32 (m, 1H), 4.36-4.14 (m, 1H), 4.18-4.17 (m, 2H), 3.28-3.27 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 5H), 2.72-2.68 (m, 3H), 2.63-2.54 (m, 3H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 4H). MS = 505.2 $[M+H]^+$.

[4805] **단계 8: 5-클로로-1'-(2-{4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 269) 및 5-클로로-1'-(2-{4-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 270)**

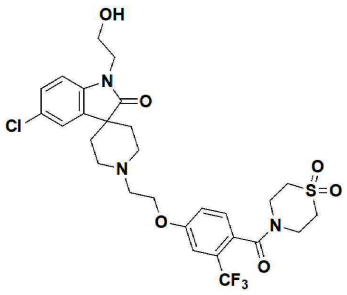
[4806] 

[4807] 5-클로로-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-

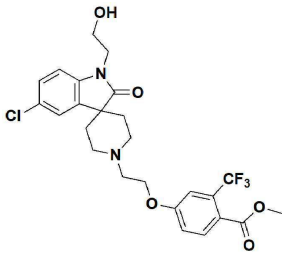
3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 268**)을 분취용 카이랄 SFC(Chiralpak AD-3 컬럼, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 50% 아이소프로판올)로 분리하였다. 표제 화합물인 5-클로로-1'-(2-{4-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 270**)의 제1 용출 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 6H), 2.76-2.66 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.86-1.64 (m, 4H). MS = 505.2 $[M+H]^+$. 표제 화합물인 5-클로로-1'-(2-{4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 269**)의 제2 용출 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 6H), 2.76-2.66 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.86-1.64 (m, 4H). MS = 505.2 $[M+H]^+$.

[4808] **실시예 55**

[4809] **4-(4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)벤조일)-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(화합물 271)**

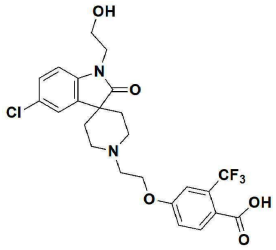
[4810] 

[4811] **단계 1: 메틸 4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트**

[4812] 

[4813] MeCN(5 mL) 중 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(**실시예 50**, 단계 2, 450 mg, 1.38 mmol)의 실온 용액에 $NaHCO_3$(462 mg, 5.50 mmol) 및 5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-11**, 524 mg, 1.65 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 방랭한 후, H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-35% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트를 수득하였다. MS = 527.2. $[M+H]^+$.

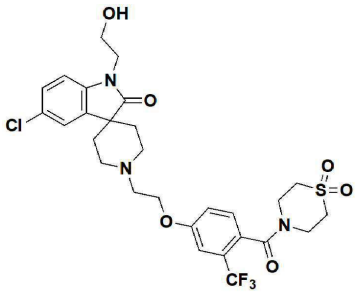
[4814] **단계 2: 4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)벤조산**



[4815]

[4816] MeOH(5 mL) 중 메틸 4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(750 mg, 1.42 mmol)의 용액에 H_2O(1 mL) 중 LiOH·H_2O(478 mg, 11.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 50 ℃에서 교반한 후, 진공 농축하였다. 생성된 혼합물을 4.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 4까지 조정하였다. 생성된 고체를 여과를 통해 단리하고 진공 농축하여 4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)벤조산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 513.1 $[M+H]^+$.

[4817] **단계 3: 4-(4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)벤조일)-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(화합물 271)**

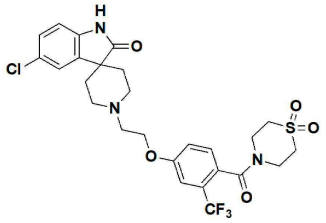


[4818]

[4819] DCM(2 mL) 중 1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(31 mg, 0.23 mmol) 및 4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)벤조산(100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 HOBt(8.0 mg, 0.058 mmol), EDCI(56.0 mg, 0.292.45 mmol) 및 TEA(79 mg, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 20-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 4-(4-{2-[5-클로로-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-2-(트라이플루오로메틸)벤조일)-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(**화합물 271**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.29-3.11 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 5H), 2.77-2.68 (m, 2H), 1.90-1.56 (m, 4H). MS = 630.2 $[M+H]^+$.

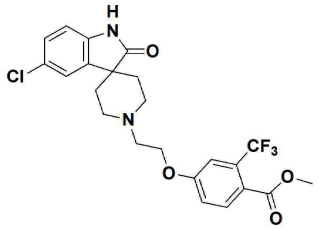
[4820] **실시예 56**

[4821] **4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조일]-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(화합물 272)**



[4822]

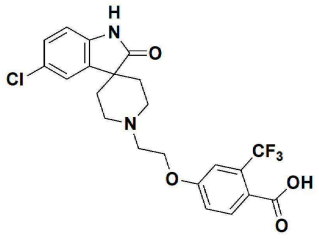
[4823] **단계 1: 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트**



[4824]

[4825] MeCN(40 mL) 중 메틸 4-(2-브로모에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(**실시예 50**, 단계 2, 1.0 g, 3.06 mmol) 및 5-클로로스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 759 mg, 2.78 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(700 mg, 8.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭한 후, 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트를 수득하였다. MS = 483.1 $[M+H]^+$.

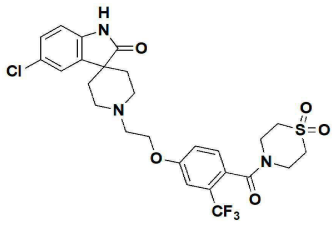
[4826] **단계 2: 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조산**



[4827]

[4828] MeOH(6 mL) 및 H_2O(6 mL) 중 메틸 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(300 mg, 0.62 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$(208 mg, 4.97 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고 수성상을 1.0 M의 수성 HCl을 적가하여 pH = 4까지 조정하였다. 생성된 고체를 여과하여 수집하고 MTBE로 세척하고 진공 건조시켜 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 469.2 $[M+H]^+$.

[4829] **단계 3: 4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조일]-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(화합물 272)**

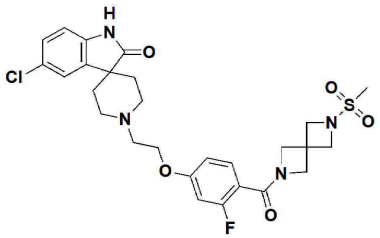


[4830]

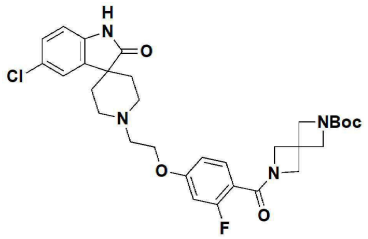
[4831] DMF(2 mL) 중 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조산(100 mg, 0.21 mmol) 및 1,4-싸이아지네인 1,1-다이옥사이드(34.60 mg, 0.26 mmol)의 0 ℃ 용액에 TEA(64.8 mg, 0.64 mmol), EDCI(61.3 mg, 0.32 mmol) 및 HOBt(5.8 mg, 0.043 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(5 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 10-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 4-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)벤조일]-1λ^6-싸이오모폴린-1,1-다이온(**화합물 272**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 5H), 2.70-2.60 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 4H). MS = 586.2 $[M+H]^+$.

[4832] **실시예 57**

[4833] **5-클로로-1'-[2-(3-플루오로-4-{6-메테인설폰일-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보닐}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 273)**

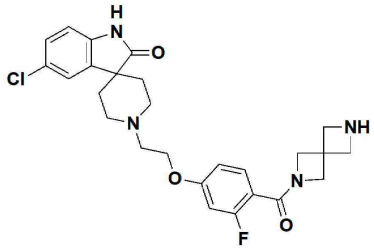
[4834] 

[4835] **단계 1: 삼차-뷰틸 6-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트**

[4836] 

[4837] DMF(12 mL) 중 4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조산(**실시예 36**, 단계 3, 1.15 g, 2.75 mmol) 및 삼차-뷰틸 2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트(950 mg, 3.29 mmol)의 용액에 TEA(1.11 g, 11.0 mmol), HOBt(74.2 mg, 0.549 mmol)를 첨가한 후, EDCI(1.05 g, 5.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 순상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 50-100% EtOAc:석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 6-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트를 수득하였다. MS = 599.2 $[M+H]^+$.

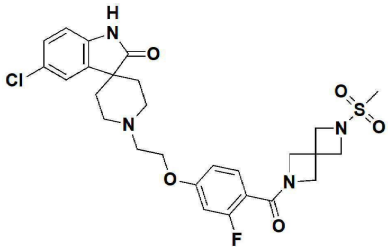
[4838] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-(4-{2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보닐}-3-플루오로페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4839]

[4840] DCM(20 mL) 중 삼차-뷰틸 6-[4-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-플루오로벤조일]-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트(1.40 g, 2.34 mmol)의 용액에 TFA(4.31 g, 37.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 5-클로로-1'-[2-(4-{2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보닐}-3-플루오로페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였다. MS = 499.1 $[M+H]^+$.

[4841] **단계 3: 5-클로로-1'-[2-(3-플루오로-4-{6-메테인설폰일-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보닐}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 273)**

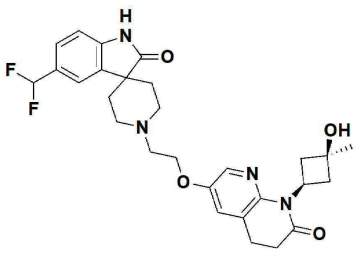


[4842]

[4843] DCM(15 mL) 중 5-클로로-1'-[2-(4-{2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보닐}-3-플루오로페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(1.25 g, 2.51 mmol)의 0 ℃ 용액에 TEA(1.74 mL, 12.5 mmol) 및 메테인설폰산 무수물(655 mg, 3.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Kromasil C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-(3-플루오로-4-{6-메테인설폰일-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보닐}페녹시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 273**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.49 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (app t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.20-4.18 (m, 6H), 4.03 (q, J = 8.8 Hz, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.95-2.84 (m, 4H), 2.72-2.67 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H). MS = 577.2 $[M+H]^+$.

[4844] **실시예 58**

[4845] **5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 274)**



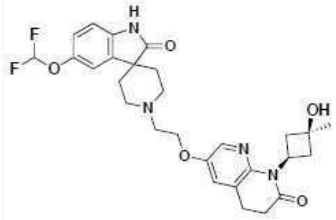
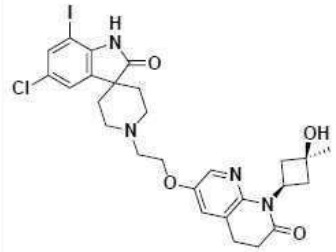
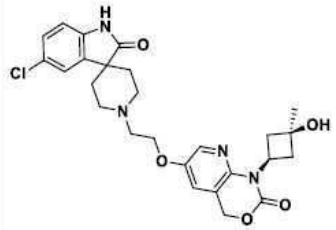
[4846]

[4847] MeCN(3 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**중간체 A-89**, 100 mg, 0.281 mmol) 및 5-(다이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-1**, 89.4 mg, 0.309 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(94.5 mg, 1.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM

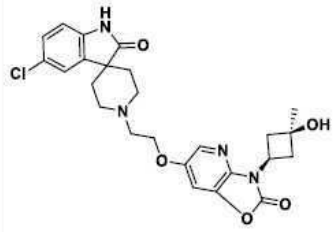
NH_4HCO_3)로 정제하여 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 274**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.62 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.10 - 6.82 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.94 (m, 2H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.44 - 2.42 (m, 4H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.66 (m, 2H), 1.25 (s, 3H). MS = 527.3 $[M+H]^+$.

[4848] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 274**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.1**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

[4849] [표 38.1]

번호	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
325		5-(다이플루오로메톡시)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 543.2 실측치 543.1	A-89 및 B-2
329		5-클로로-7-아이오도-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 637.1 실측치 637.0	A-89 및 B-24
289		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*][1,3]옥사진-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 513.2 실측치 513.2	A-90 및 B-4

[4850]

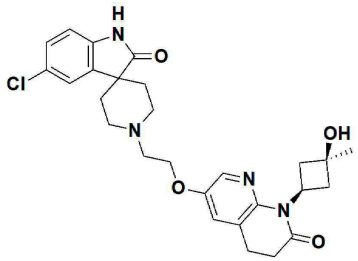
394		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-2*H*,3*H*-[1,3]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 499.2 실측치 499.2	A-91 및 B-4

[4851]

[4852] **실시예 59**

[4853] **5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘**

-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 275)

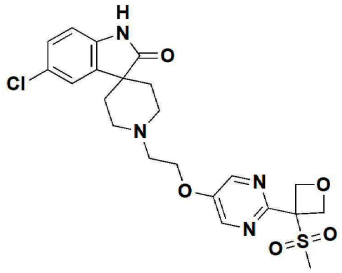


[4854]

[4855] MeCN(10 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**중간체 A-89**, 330 mg, 0.929 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 279 mg, 1.02 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(234 mg, 2.79 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 275**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 4H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.48 - 2.46 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 4H), 1.25 (s, 3H). MS = 511.1 $[M+H]^+$.

[4856] **실시예 60**

[4857] **5-클로로-1'-(2-{[2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 276)**



[4858]

[4859] MeCN(4 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘(**중간체 A-88**, 50.0 mg, 0.148 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 38.6 mg, 0.163 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(62.3 mg, 0.744 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 15-45% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 276**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.94 - 2.89 (m, 4H), 2.72 - 2.70 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 4H). MS = 493.1 $[M+H]^+$.

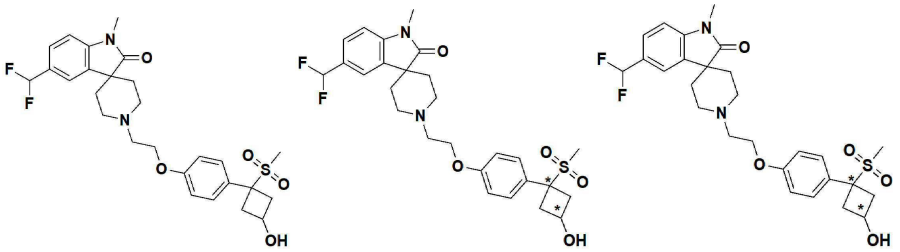
[4860] **실시예 61**

[4861] **5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이**

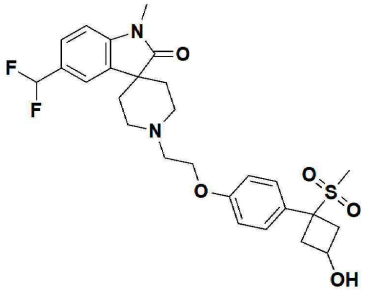
드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 277),

[4862] 5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-1'-(2-{4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 278) 및

[4863] 5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-1'-(2-{4-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 279)

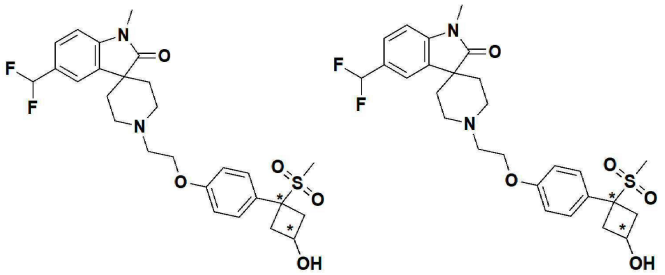
[4864] 

[4865] 단계 1: 5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 277)

[4866] 

[4867] MeCN(4 mL) 중 2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸 메테인설포네이트(실시예 54, 단계 6, 100 mg, 0.274 mmol) 및 5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(중간체 B-23, 100 mg, 0.329 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(92.0 mg, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 277)을 수득하였다. MS = 535.2 $[M+H]^+$.

[4868] 단계 2: 5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-1'-(2-{4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 278) 및 5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-1'-(2-{4-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 279)

[4869] 

[4870] 5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1-메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralpak AD-3, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 25-47% 아이소프로판올)로 정제하였다. 표제 화합물인 **화합물 278**의 제1 용출 이성질체: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

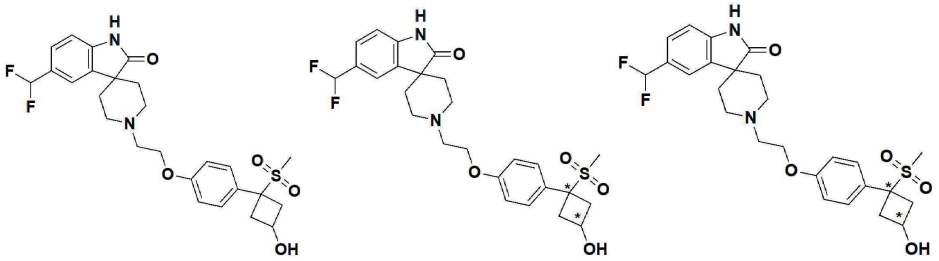
7.04 - 6.99 (m, 2H), 7.16 - 6.82 (m, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 4H), 2.77 - 2.67 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.88 - 1.67 (m, 4H). MS = 535.2 $[M+H]^+$. 표제 화합물인 **화합물 279**의 제2 용출 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 2H), 7.16 - 6.84 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 4H). MS = 535.2 $[M+H]^+$.

[4871] **실시예 62**

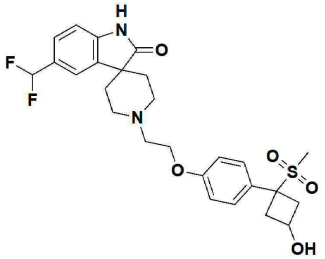
[4872] **5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 280),**

[4873] **5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 281) 및**

[4874] **5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{4-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 282)**

[4875] 

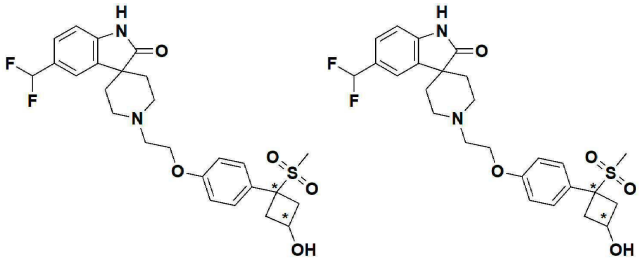
[4876] **단계 1: 5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 280)**

[4877] 

[4878] MeCN(3 mL) 중 2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸 메테인설포네이트(**실시예 54, 단계 6**, 202 mg, 0.554 mmol) 및 5-(다이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-1**, 160 mg, 554 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(94.0 mg, 1.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters XBridge C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[4-(3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 280**)을 수득하였다. MS = 521.2 $[M+H]^+$.

[4879] **단계 2: 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 281) 및**

[4880] **5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{4-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 282)**

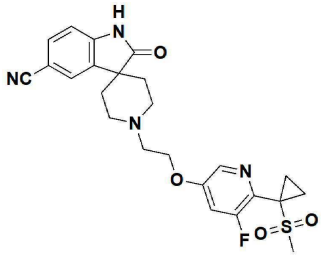


[4881]

[4882] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{4-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-1-메테인설폰일사이클로뷰틸]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralpak AD-3, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 40% 아이소프로판올)로 정제하였다. 표제 화합물인 **화합물 281**의 제1 용출 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.63 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.81 (m, 4H), 5.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 4H), 2.75 - 2.67 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H). MS = 521.2 $[M+H]^+$. 표제 화합물인 **화합물 282**의 제2 용출 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.63 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 - 6.82 (m, 4H), 5.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.86 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.70 (s, 2H). MS = 521.2 $[M+H]^+$.

[4883] **실시예 63**

[4884] **1'-(2-{[5-플루오로-6-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(화합물 283)**



[4885]

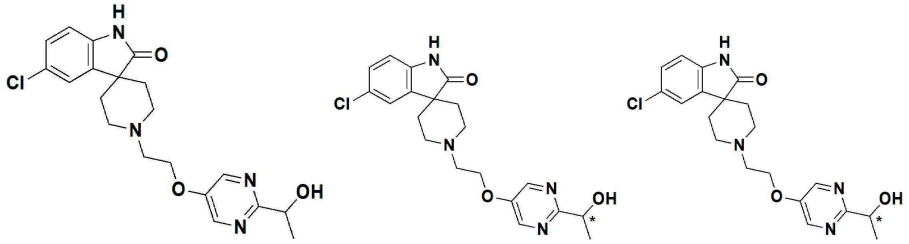
[4886] MeCN(1.5 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-3-플루오로-2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘(**중간체 A-87**, 90.0 mg, 0.266 mmol) 및 2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**중간체 B-9**, 78.0 mg, 0.293 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(112 mg, 1.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 순상 분취용 TLC(SiO_2, EtOAc:MeOH = 10:1)로 정제하여 1'-(2-{[5-플루오로-6-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴(**화합물 283**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 4H), 2.74 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 6H), 1.39 - 1.36 (m, 2H). MS = 485.1 $[M+H]^+$.

[4887] **실시예 64**

[4888] **5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 284),**

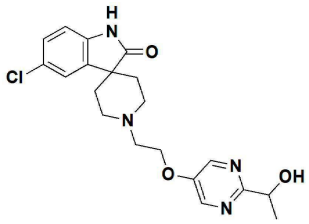
[4889] **5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 285)**

[4890] **및 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 286)**



[4891]

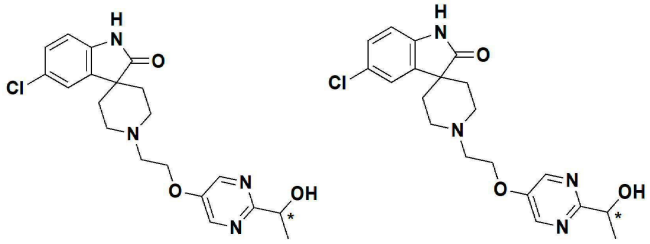
[4892] **단계 1: 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[4893]

[4894] N_2 분위기하에 MeCN(5 mL) 중 1-[5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-일]에탄-1-올(**중간체 A-86**, 90.0 mg, 0.364 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 91.0 mg, 0.382 mmol, HCl 염) 및 $NaHCO_3$(153 mg, 1.82 mmol)의 혼합물을 15시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-20% MeOH:EtOAc)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 284**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.92 - 2.65 (m, 4H), 2.71 - 2.69 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS = 403.2 $[M+H]^+$.

[4895] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 285) 및 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 286)**



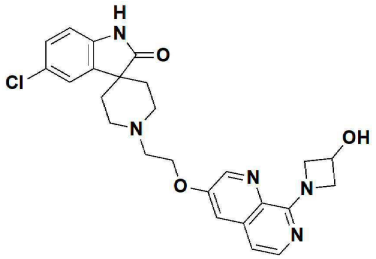
[4896]

[4897] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(100 mg, 0.248 mmol)을 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralpak IC-3, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 55% MeOH)로 정제하였다. 표제 화합물인 **화합물 285**의 제1 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). MS = 403.2 $[M+H]^+$. 표제 화합물인 **화합물 286**의 제2 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz,

1H), 5.10 (dd, *J* = 5.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 4H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS = 403.2 $[M+H]^+$.

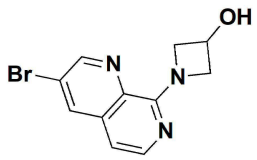
[4898] **실시예 65**

[4899] **5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 314)**



[4900]

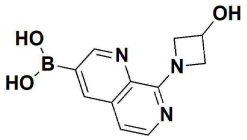
[4901] **단계 1: 1-(3-브로모-1,7-나프티리딘-8-일)아제티딘-3-올**



[4902]

[4903] DMF(5 mL) 중 3-브로모-8-클로로-1,7-나프티리딘(500 mg, 2.05 mmol), 아제티딘-3-올(270 mg, 2.46 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(663 mg, 5.13 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석한 후, H_2O(20 mL)를 첨가하였다. 고체 침전물을 여과하여 수집하고 진공 건조시켜 1-(3-브로모-1,7-나프티리딘-8-일)아제티딘-3-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 280.0/282.0 $[M+H]^+$.

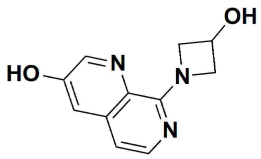
[4904] **단계 2: [8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]보론산**



[4905]

[4906] 1,4-다이옥세인(15 mL) 중 1-(3-브로모-1,7-나프티리딘-8-일)아제티딘-3-올(250 mg, 0.892 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(272 mg, 1.07 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(36.0 mg, 0.045 mmol) 및 KOAc(219 mg, 2.21 mmol)의 혼합물을 N_2로 10분 동안 퍼징한 후, 16시간 동안 90 ℃에서 N_2하에 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드에서 여과한 후, EtOAc(30 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 농축하여 [8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]보론산을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 246.2 $[M+H]^+$.

[4907] **단계 3: 8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-올**

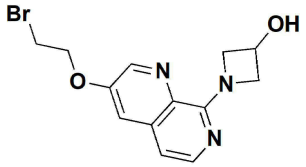


[4908]

[4909] [8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]보론산(0.892 mmol)을 MeOH(5 mL)에 용해하고 0 ℃까지 냉각하였다. 그 후, H_2O 중 30% H_2O_2(0.228 mL, 2.23 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하여 8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-올을 수득하였고, 이를 추가 정

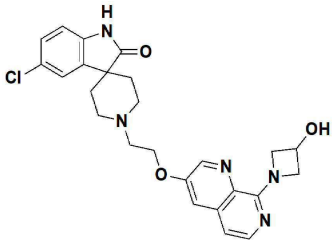
제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 218.1 $[M+H]^+$.

[4910] **단계 4: 1-(3-(2-브로모에톡시)-1,7-나프티리딘-8-일)아제티딘-3-올**

[4911] 

[4912] 1,2-다이브로모에테인(3.50 mL, 40.5 mmol) 및 DMF(1 mL) 중 8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-올(220 mg, 1.01 mmol) 및 Cs_2CO_3(660 mg, 2.03 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드에서 여과하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 1-[3-(2-브로모에톡시)-1,7-나프티리딘-8-일]아제티딘-3-올을 수득하였다. MS = 324.1/326.1 $[M+H]^+$.

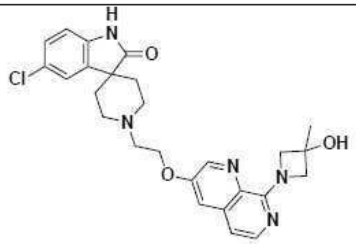
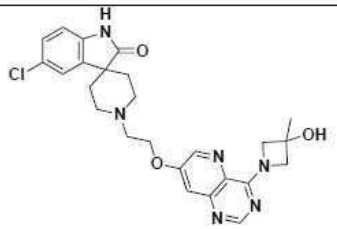
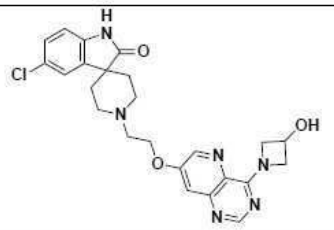
[4913] **단계 5: 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 314)**

[4914] 

[4915] DMF(1.0 mL) 중 1-[3-(2-브로모에톡시)-1,7-나프티리딘-8-일]아제티딘-3-올(45.0 mg, 0.139 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 39.8 mg, 0.146 mmol, HCl 염), K_2CO_3(48.0 mg, 0.347 mmol) 및 KI(12.0 mg, 0.069 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드에서 여과하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% NH_4OH 개질제를 포함한 H_2O 중 5-50% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 314**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.2 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.49 (m, 3H), 4.24 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 4H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 4H). MS = 480.2 $[M+H]^+$.

[4916] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 314**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.2**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

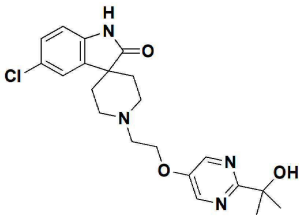
[4917] [표 38.2]

번호	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
306		5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-1,7-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 494.2 실측치 494.2
364		5-클로로-1'-(2-{[4-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 495.2 실측치 495.2
366		5-클로로-1'-(2-{[4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 481.2 실측치 481.2

[4918]

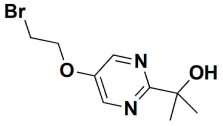
[4919] **실시예 66**

[4920] **5-클로로-1'-(2-{[2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 305)**



[4921]

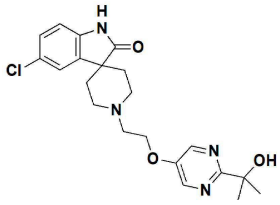
[4922] **단계 1: 2-(5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-일)프로판-2-올**



[4923]

[4924] 1,2-다이브로모에테인(2.7 mL, 31.5 mmol) 및 DMF(0.3 mL) 중 2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-5-올(120 mg, 0.778 mmol) 및 Cs_2CO_3(507 mg, 1.56 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드에서 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-70% EtOAc/헥세인)로 정제하여 2-[5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-일]프로판-2-올을 수득하였다. MS = 261.1/263.1 $[M+H]^+$.

[4925] **단계 2: 5-클로로-1'-(2-{[2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 305)**

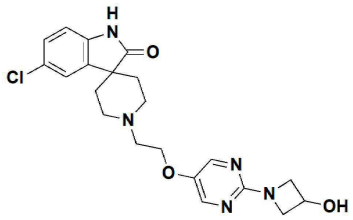


[4926]

[4927] DMF(2.0 mL) 중 2-[5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-일]프로판-2-올(51.0 mg, 0.195 mmol), 5-클로로-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 58.7 mg, 0.215 mmol, HCl 염), K_2CO_3(67.0 mg, 0.488 mmol) 및 KI(16 mg, 0.098 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드에서 여과하였다. 여과물을 진공 농축하였고 잔류물을 역상 분취용 HPLC(0.1% 폼산 개질제를 포함한 H_2O 중 5-40% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 305**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.47 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.3 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 3.11 - 2.47 (m, 6H), 2.00 - 1.48 (m, 4H), 1.41 (s, 6H). MS = 417.2 $[M+H]^+$.

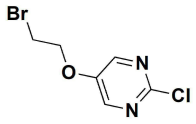
[4928] **실시예 67**

[4929] **5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 301)**



[4930]

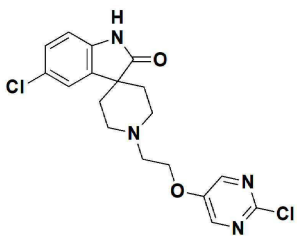
[4931] **단계 1: 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로피리미딘**



[4932]

[4933] DMF(7.7 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-올(1.00 g, 7.66 mmol)의 용액에 1,2-다이브로모에테인(15.3 mL, 194 mmol) 및 Cs_2CO_3(7.49 g, 23.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드에서 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 50 g 카트리지, 0-100% EtOAc/헥세인)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로피리미딘을 황색 오일로서 수득하였다. MS = 237.0 $[M+H]^+$.

[4934] **단계 2: 5-클로로-1'-{2-[(2-클로로피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

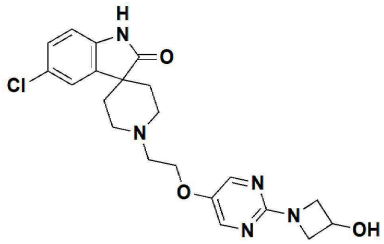


[4935]

[4936] 바이알에 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로피리미딘(1.23 g, 3.13 mmol), 5-클로로-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 1.34 g, 4.92 mmol, HCl 염), K_2CO_3(2.15 g, 15.5

mmol), KI(860 mg, 5.18 mmol) 및 DMF(17.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(100 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 여과를 통해 단리하고 진공 건조시켜 5-클로로-1'-{2-[(2-클로로피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 393.2 $[M+H]^+$.

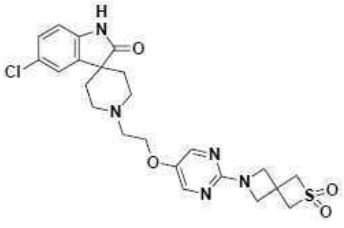
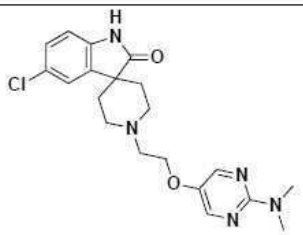
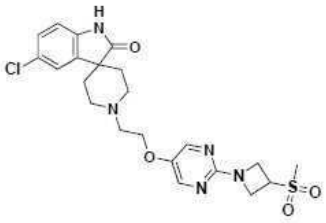
[4937] **단계 3: 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 301)**

[4938] 

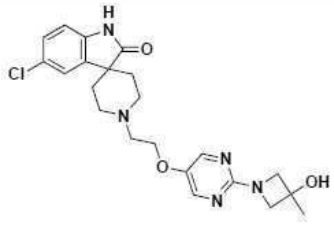
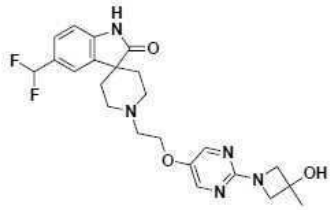
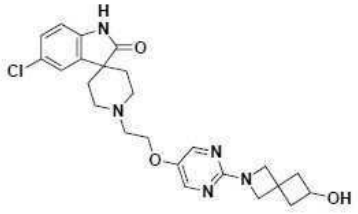
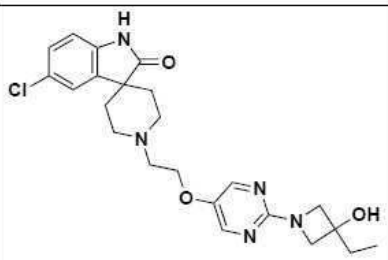
[4939] 마이크로웨이브용 바이알에 아제티딘-3-올(63.0 mg, 0.575 mmol, HCl 염), 5-클로로-1'-{2-[(2-클로로피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(75.0 mg, 0.191 mmol), DMSO(0.38 mL) 및 TEA(0.058 g, 0.572 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 100 ℃에서 마이크로파 조사하에(정상 흡수[normal absorption]) 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 H_2O(1 mL) 및 MeCN(1 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 역상 C_{18} 크로마토그래피(Biotage SFär C_{18} Duo 카트리지, 0.1% NH_4OH 개질제를 포함한 H_2O 중 5-50% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 301**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.80 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 4H). MS = 430.2 $[M+H]^+$.

[4940] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 301**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.4**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

[4941] [표 38.4]

번호	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
304		6-[5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)피리미딘-2-일]-2λ⁶-싸이아-6-아자스파이로[3.3]헵테인-2,2-다이온	계산치 504.1 실측치 504.2	B-4
303		5-클로로-1'-(2-{[2-(다이메틸아미노)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 402.2 실측치 402.2	B-4
302		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-메테인설폰일아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 492.1 실측치 492.1	B-4

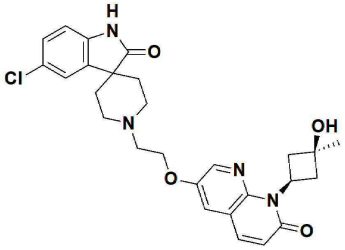
[4942]

300		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 444.2 실측치 444.2	B-4
395		5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 460.2 실측치 460.2	B-1
396		5-클로로-1'-{2-[(2-{6-하이드록시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 470.0 실측치 470.2	B-4
397		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-에틸-3-하이드록시아제티딘-1-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 458.2 실측치 458.2	B-4

[4943]

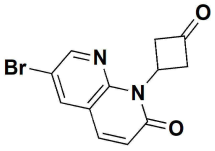
[4944] **실시예 68**

[4945] **5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 323)**



[4946]

[4947] **단계 1: 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

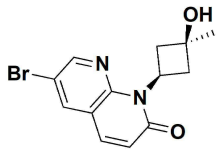


[4948]

[4949] DMF(50 mL) 중 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(5.00 g, 22.2 mmol) 및 K_2CO_3(4.61 g, 33.3 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 50 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 3-브로모사이클로뷰탄온(4.63 g, 31.1 mmol)을 혼합물에 첨가하였고, 이를 추가로 13시간 동안 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후,

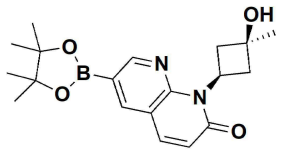
반응 혼합물을 H_2O(100 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 60 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 60 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 293.0/295.0 $[M+H]^+$.

[4950] **단계 2: 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[4951] 

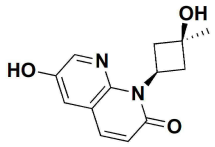
[4952] 자석 교반 막대 및 온도계를 구비한 3구 둥근 바닥 플라스크에 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,8-나프티리딘-2-온(6.30 g, 21.5 mmol) 및 THF(65 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 2-MeTHF 중 3.0 M의 MeMgBr(7.88 mL, 23.6 mmol)을 적가하였다. 2시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, NH_4Cl 포화 수용액(100 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하였다. 생성된 조생성물을 1:5 EtOAc/석유 에터로 연화하여 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 309.1/311.1 $[M+H]^+$.

[4953] **단계 3: 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[4954] 

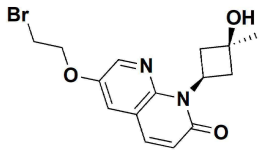
[4955] 1,4-다이옥세인(40 mL) 중 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(3.48 g, 11.3 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이토)다이보론(4.29 g, 16.9 mmol), KOAc(2.76 g, 28.1 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(412 mg, 0.563 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다.

[4956] **단계 4: 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[4957] 

[4958] THF(15 mL) 및 H_2O(15 mL) 중 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(3.10 g, 8.70 mmol)의 용액에 옥손(3.74 g, 6.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 포화 수성 Na_2SO_3(30 mL)을 첨가하여 0 ℃ 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 247.2 $[M+H]^+$.

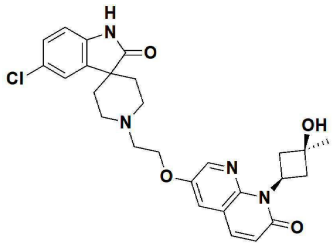
[4959] **단계 5: 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[4960]

[4961] MeCN(25 mL) 중 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(2.40 g, 9.75 mmol)의 용액에 K_2CO_3(5.39 g, 39.0 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(29.4 mL, 390 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 353.1/355.1 $[M+H]^+$.

[4962] **단계 6: 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 323)**

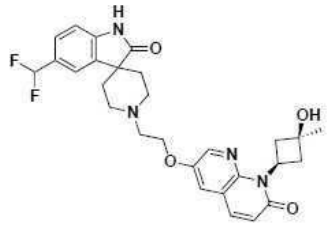
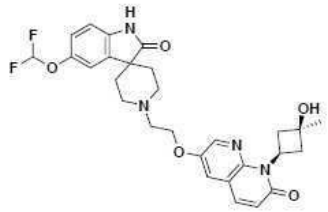


[4963]

[4964] MeCN(12 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.00 g, 2.83 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(951 mg, 11.3 mmol) 및 5-클로로-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 851 mg, 3.11 mmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 H_2O(10 mL)로 연화하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 323**)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.35 - 5.24 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.26 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 6H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 4H), 1.33 (s, 3H). MS = 509.1 $[M+H]^+$.

[4965] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 323**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.5**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

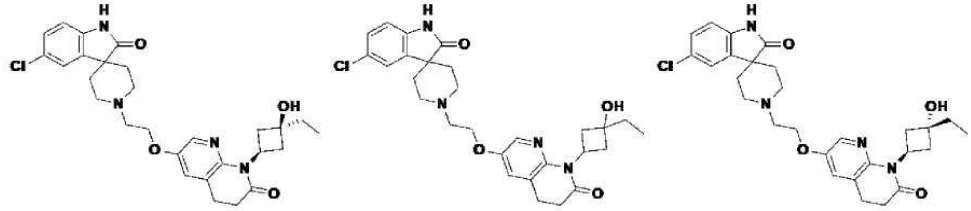
[4966] [표 38.5]

번호	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
324		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 525.2 실측치 525.2	B-1
325		5-(다이플루오로메톡시)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 541.2 실측치 541.3	B-2

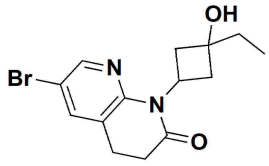
[4967]

[4968] 실시예 69

[4969] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 321), 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 318) 및 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 290)

[4970] 

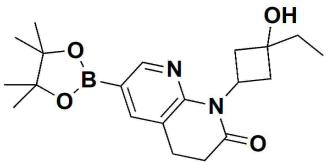
[4971] 단계 1: 6-브로모-1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온

[4972] 

[4973] N_2 분위기하에 THF(100 mL) 중 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**중간체 A-79에 대한 절차, 단계 1**, 5.00 g, 16.9 mmol)의 0 ℃ 용액에 2-MeTHF 중 3.0 M의 EtMgBr(8.47 mL, 25.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액(80 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-80%

EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-브로모-1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 325.1/327.1 $[M+H]^+$.

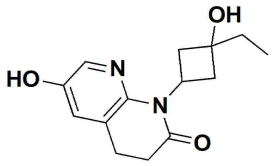
[4974] **단계 2: 1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[4975]

[4976] 1,4-다이옥세인(30 mL) 중 6-브로모-1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.40 g, 4.31 mmol) 및 비스(피나콜레이토)다이보론(1.20 g, 4.74 mmol)의 용액에 KOAc(1.27 g, 12.9 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(352 mg, 0.431 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 373.2 $[M+H]^+$.

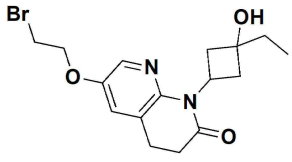
[4977] **단계 3: 1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[4978]

[4979] 아세톤(40 mL) 및 H_2O(5 mL) 중 1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.60 g, 4.30 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(2.91 g, 4.73 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 H_2O(40 mL)로 희석하고 EtOAc(4 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Isco 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 263.2 $[M+H]^+$.

[4980] **단계 4: 6-(2-브로모에톡시)-1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

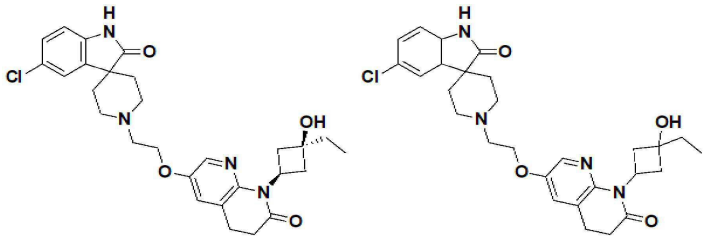


[4981]

[4982] MeCN(0.5 mL) 및 1,2-다이브로모에테인(4.60 mL, 61.0 mmol) 중 1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(400 mg, 1.52 mmol)의 용액에 K_2CO_3(422 mg, 3.05 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 8 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 369.1/371.1 $[M+H]^+$.

[4983] **단계 5: 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 321) 및 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-**

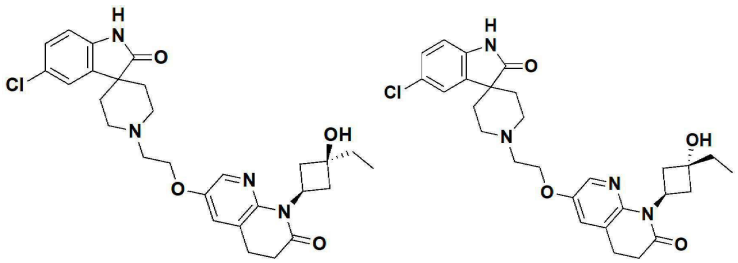
1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 318)



[4984]

[4985] MeCN(5 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-1-(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(250 mg, 0.677 mmol) 및 5-클로로-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 203 mg, 0.745 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(228 mg, 2.71 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge OBD C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하였다. 주(시스) 생성물 및 부(트랜스) 생성물의 기준선 분리가 수득되지 않았다. 수득한 생성물인 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 321**)의 제1 용출 분획물: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 3H), 2.92 - 2.78 (m, 6H), 2.69 - 2.65 (m, 2H), 2.50 - 2.49 (m, 4H), 2.27 - 2.26 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.51 - 1.49 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS = 525.2 $[M+H]^+$. 나머지 분획물은 시스 및 트랜스 생성물의 혼합물이고, 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 318**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.95 - 7.94 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.28 (m, 0.3H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 2.6H), 2.92 - 2.78 (m, 6H), 2.69 - 2.54 (m, 6H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.51 - 1.49 (m, 2H), 0.88 - 0.81 (m, 3H). MS = 525.2 $[M+H]^+$.

[4986] **단계 6: 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 321) 및 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 290)**



[4987]

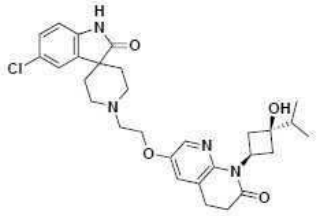
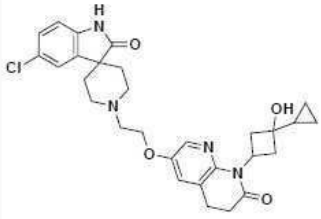
[4988] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 318**, 220 mg, 0.419 mmol)을 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralpak AD-3 컬럼, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 60% IPA)로 분리하였다. 표제 화합물인 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 321**)의 제1 용출 부분입체 이성질체. 표제 화합물인 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-에틸-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 290**)의 제2 용출 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.50

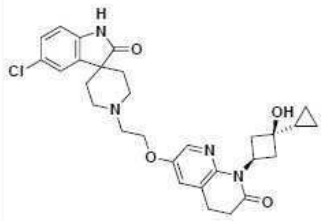
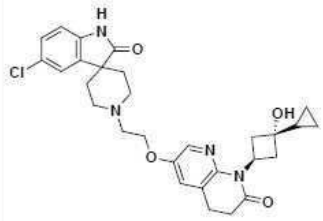
(s, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.18 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.78 (m, 6H), 2.69 - 2.62 (m, 6H), 2.13 - 2.12 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 4H), 1.56 - 1.55 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS = 525.2 $[M+H]^+$.

[4989] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 290, 318, 및 321**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.6**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

[4990] [표 38.6]

[4991]

번호	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	설명	용출 순서	카이랄 컬럼
317		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-(프로판-2-일)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 539.2 실측치 539.3	시스 이성질체만 수득한 경로	해당 사항 없음	해당 사항 없음
299		5-클로로-1'-(2-{[8-(3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 537.2 실측치 537.4	이성질체의 혼합물을 수득한 단계 5	해당 사항 없음	해당 사항 없음

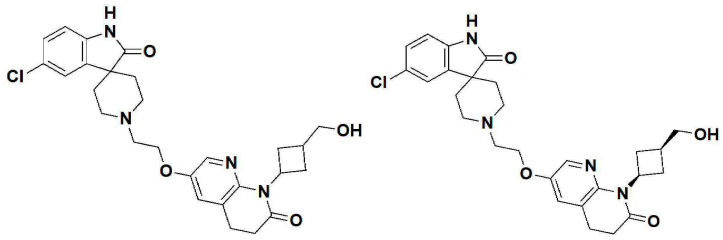
398		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 537.2 실측치 537.3	해당사항 없음	두 번째	Daicel Chiral pak IF
297		5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 537.2 실측치 537.1	해당사항 없음	첫 번째	Daicel Chiral pak IF

[4992]

[4993] 실시예 70

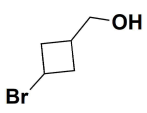
[4994] 5-클로로-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 326) 및

[4995] 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 319)



[4996]

[4997] 단계 1: (3-브로모사이클로뷰틸)메탄올

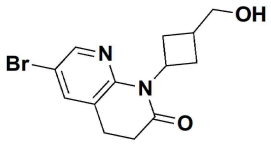


[4998]

[4999] N_2 분위기하에 THF(50 mL) 중 메틸 3-브로모사이클로뷰테인-1-카복실레이트(5.00 g, 25.9 mmol)의 0 ℃ 용액에 THF 중 4.0 M의 $LiBH_4$(9.71 mL, 38.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을

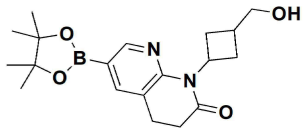
포화 수성 NH_4Cl(150 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (3-브로모사이클로뷰틸)메탄올을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 8/9 H): δ 4.60 - 4.52 (m, 1H) 3.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H) 2.79 - 2.76 (m, 1H) 2.61 - 2.53 (m, 4H)

[5000] **단계 2: 6-브로모-1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[5001] 

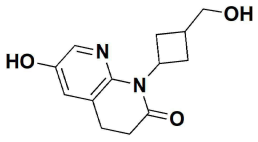
[5002] DMF(25 mL) 중 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(2.00 g, 8.81 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(5.74 g, 17.6 mmol), NaI(2.64 g, 17.6 mmol) 및 (3-브로모사이클로뷰틸)메탄올(2.91 g, 17.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 130 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 잔류물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-브로모-1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 311.0/313.0 $[M+H]^+$.

[5003] **단계 3: 1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[5004] 

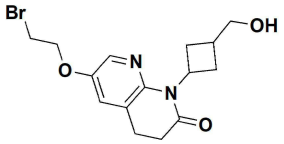
[5005] 1,4-다이옥세인(10 mL) 중 6-브로모-1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(900 mg, 2.89 mmol), KOAc(568 mg, 5.78 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(808 mg, 3.18 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(236 mg, 0.289 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 16시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 농축하여 1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 359.3 $[M+H]^+$.

[5006] **단계 4: 6-하이드록시-1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[5007] 

[5008] THF(10 mL) 및 H_2O(3 mL) 중 1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(800 mg, 1.67 mmol, 75% 순도)의 0 ℃ 용액에 옥손(2.06 g, 3.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 Na_2SO_3 포화 수용액(10 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-하이드록시-1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 249.0 $[M+H]^+$.

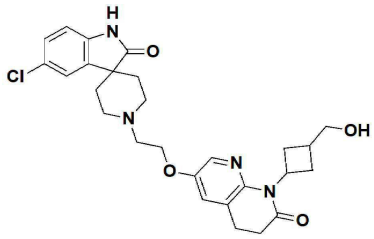
[5009] **단계 5: 6-(2-브로모에톡시)-1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[5010]

[5011] MeCN(2 mL) 중 6-하이드록시-1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(300 mg, 1.21 mmol)의 용액에 K_2CO_3(334 mg, 2.42 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(2.73 mL, 36.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하여 MeCN을 제거하였다. 잔류물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 354.9/356.9 $[M+H]^+$.

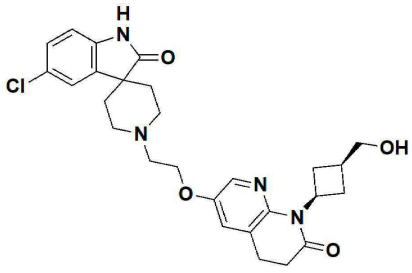
[5012] **단계 6: 5-클로로-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 326)**



[5013]

[5014] MeCN(3 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-1-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(140 mg, 0.394 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(66.2 mg, 0.788 mmol) 및 5-클로로-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 129 mg, 0.473 mmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 10 mM NH_4HCO_3 개질제를 포함한 H_2O와 25-45% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 326**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.28 (m, 1H), 4.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 4H). MS = 511.1 $[M+H]^+$.

[5015] **단계 7: 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 327)**



[5016]

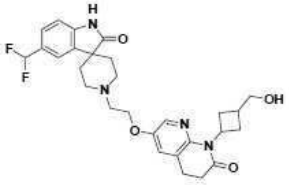
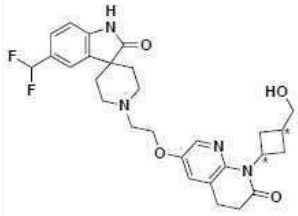
[5017] 5-클로로-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralcel OX

컬럼, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 60% MeOH)로 분리하여 미량의 트랜스 불순물을 제거하였다. 표제 화합물인 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 319**)의 제1 용출 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 4H), 2.74 - 2.63 (m, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 4H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.64 (m, 4H). MS = 511.2 $[M+H]^+$.

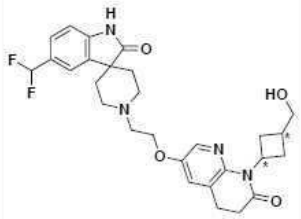
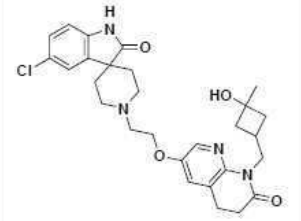
[5018] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 326 및 319**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.7**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

[5019] [표 38.7]

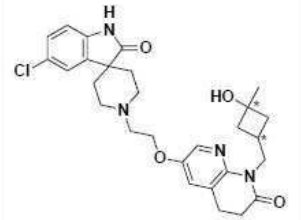
[5020]

번호	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체	용출 순서	카이랄 컬럼
316		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({8-[3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 527.2 실측치 527.2	B-1	해당 사항 없음	해당 사항 없음
309		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스) 또는 (트랜스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 527.2 실측치 527.3	B-1	첫 번째	Daicel Chiralpak IG

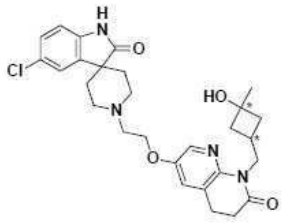
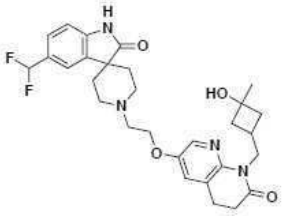
[5021]

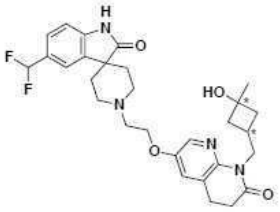
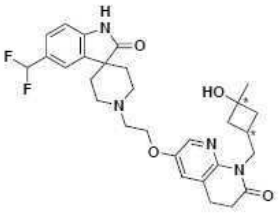
310		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스) 또는 (시스)-3-(하이드록시메틸)사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 527.2 실측치 527.3	B-1	두 번째	Daicel Chiral pak IG
327		5-클로로-1'-[2-({8-[(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)메틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 525.2 실측치 525.1	B-4 및 D-1	해당 사항 없음	해당 사항 없음

[5022]

313		5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 525.2 실측치 525.3	B-4 및 D-1	첫 번째	Chiral pak IE-3

[5023]

322		5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 525.2 실측치 525.3	B-4 및 D-1	두 번째	Chiralpak IE-3
320		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({8-[(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)메틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 541.3 실측치 541.3	B-1 및 D-1	해당 사항 없음	해당 사항 없음

311		5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 541.3 실측치 541.1	B-1 및 D-1	첫 번째	Chiral pak IE-3
312		5-(다이플루오로메틸)-1'-{2-[(7-옥소-8-{[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]메틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 541.3 실측치 541.1	B-1 및 D-1	두 번째	Chiral pak IE-3

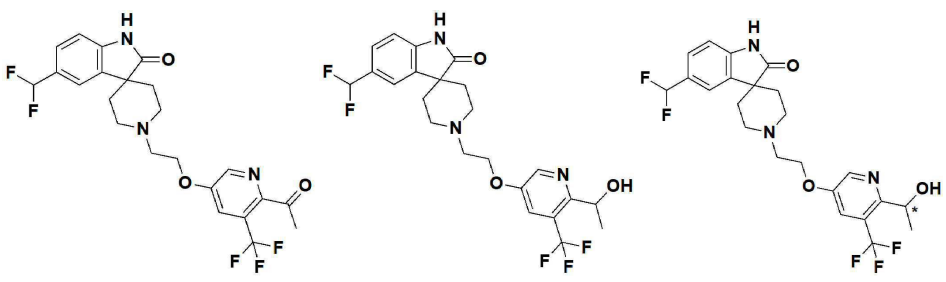
[5024]

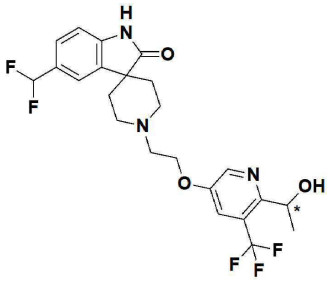
[5025] 실시예 71

[5026] 1'-(2-{[6-아세틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-5-(다이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 295),

[5027] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 296), 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({6-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

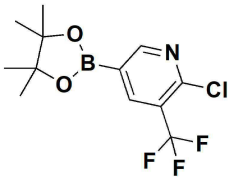
[5028] (화합물 288) 및 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({6-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 287)

[5029] 



[5030]

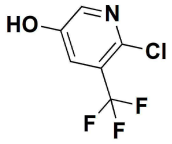
[5031] **단계 1: 2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘**



[5032]

[5033] 1,4-다이옥세인(70 mL) 중 5-브로모-2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(5.00 g, 19.2 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이토)다이보론(6.83 g, 26.88 mmol), KOAc(4.71 g, 48.0 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(1.40 g, 1.92 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 (3회) 퍼징하였고 혼합물을 16시간 동안 95 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 진공 농축하여 2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

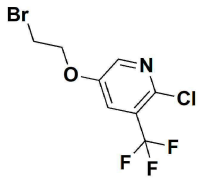
[5034] **단계 2: 6-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올**



[5035]

[5036] THF(45 mL) 및 H_2O(15 mL) 중 2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(5.00 g, 16.3 mmol)의 용액에 옥손(10.00 g, 16.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2SO_3 포화 수용액(50 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-30% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올을 수득하였다. MS = 197.9 $[M+H]^+$.

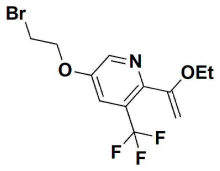
[5037] **단계 3: 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘**



[5038]

[5039] MeCN(20 mL) 중 6-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올(4.00 g, 20.3 mmol)의 용액에 K_2CO_3(14.0 g, 101 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(15.3 mL, 202 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 퀜칭하고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-12% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘을 수득하였다. MS = 303.8/305.8 $[M+H]^+$.

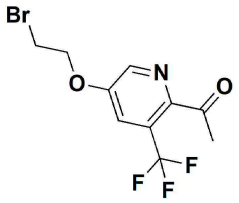
[5040] **단계 4: 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-에톡시에텐일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘**



[5041]

[5042] 1,4-다이옥세인(30 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(3.00 g, 9.85 mmol)의 용액에 트라이뷰틸(1-에톡시바이닐)스탄네인(4.49 mL, 13.3 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(691 mg, 0.985 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징하고 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 포화 수성 KF(50 mL)로 퀜칭하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-30% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-에톡시에텐일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘을 수득하였다. MS = 340.1/342.0 $[M+H]^+$.

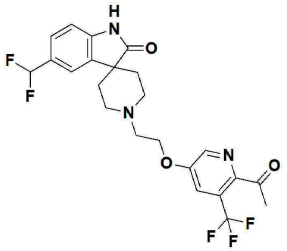
[5043] **단계 5: 1-[5-(2-브로모에톡시)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]에탄-1-온**



[5044]

[5045] THF(30 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-(1-에톡시에텐일)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(3.00 g, 8.82 mmol)의 0 ℃ 용액에 3.0 M의 수성 HCl(30 mL, 90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 용액을 이용하여 pH = 7 내지 8까지 조정하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-80% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-[5-(2-브로모에톡시)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]에탄-1-온을 수득하였다. MS = 312.0/314.0 $[M+H]^+$.

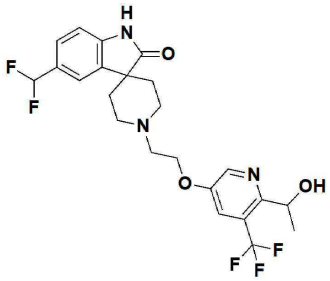
[5046] **단계 6: 1'-(2-{[6-아세틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-5-(다이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 295)**



[5047]

[5048] MeCN(10 mL) 중 1-[5-(2-브로모에톡시)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]에탄-1-온(500 mg, 1.60 mmol) 및 5-(다이플루오로메틸)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-1**, 509 mg, 1.76 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(673 mg, 8.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 0.04% HCl 개질제를 포함한 H_2O와 5-40% MeCN)로 정제하여 1'-(2-{[6-아세틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-5-(다이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 295**, HCl 염)을 수득하였다. MS = 484.1 $[M+H]^+$.

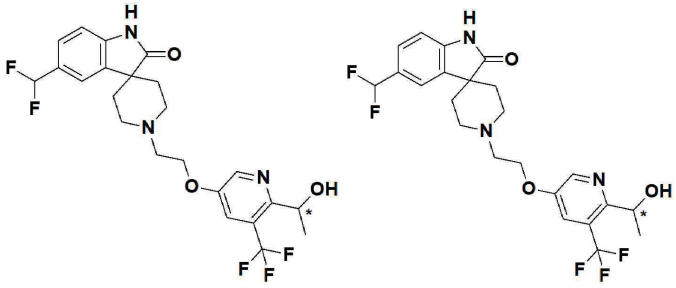
[5049] **단계 7: 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 296)**



[5050]

[5051] THF(10 mL) 중 1'-(2-{[6-아세틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-5-(다이플루오로메틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 295**, 700 mg, 1.45 mmol)의 0 ℃ 용액에 $NaBH_4$(110 mg, 2.91 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. H_2O(10 mL)를 적가하여 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge OBD C_{18} 컬럼, 30-70% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 296**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.62 (s, 1H), 8.61 - 8.60 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.81 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.72 - 2.70 (m, 2H), 1.82 - 1.80 (m, 2H), 1.69 - 1.67 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). MS = 486.1 $[M+H]^+$.

[5052] **단계 8: 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({6-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 288) 및 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({6-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 287)**



[5053]

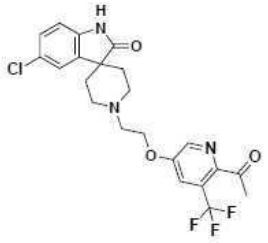
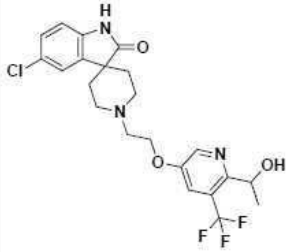
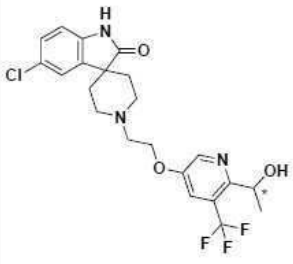
[5054] 5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 296**)을 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralpak IG-3 컬럼, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 50% EtOH)로 분리하였다. 표제 화합물인 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({6-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 288**)의 제1 용출 거울상 이성질체. 표제 화합물인 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({6-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 287**)의 제2 용출 거울상 이성질체.

[5055] 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({6-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 288**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.62 (s, 1H), 8.61 - 8.60 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.09 - 6.81 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.72 - 2.70 (m, 2H), 1.82 - 1.80 (m, 2H), 1.69 - 1.67 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS = 486.1 $[M+H]^+$. 5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({6-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물**

287): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.62 (s, 1H), 8.61 - 8.60 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 2H), 5.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 1H), 4.34 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.72 - 2.70 (m, 2H), 1.82 - 1.80 (m, 2H), 1.69 - 1.67 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS = 486.1 $[M+H]^+$.

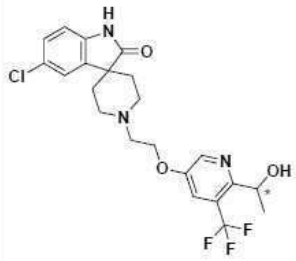
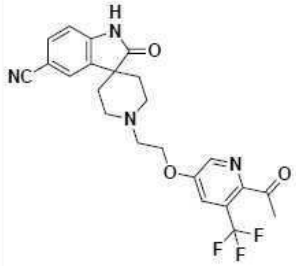
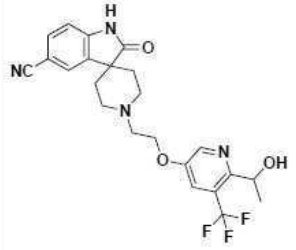
[5056] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 295, 296, 287 및 288**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.8**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

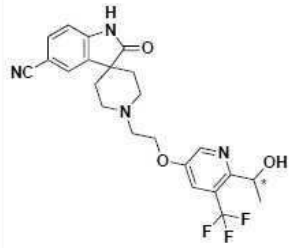
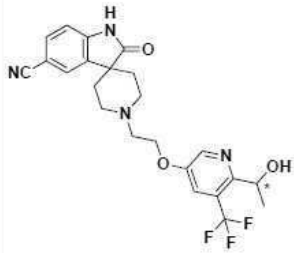
[5057] [표 38.8]

번호	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체	용출 순서	카이랄 컬럼
294		1'-(2-{[6-아세틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 468.1 실측치 468.1	B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
399		5-클로로-1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 470.1 실측치 470.2	B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
292		5-클로로-1'-[2-({6-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 470.1 실측치 470.1	B-4	첫 번째	Daicel Chiralpak IG-3

[5058]

[5059]

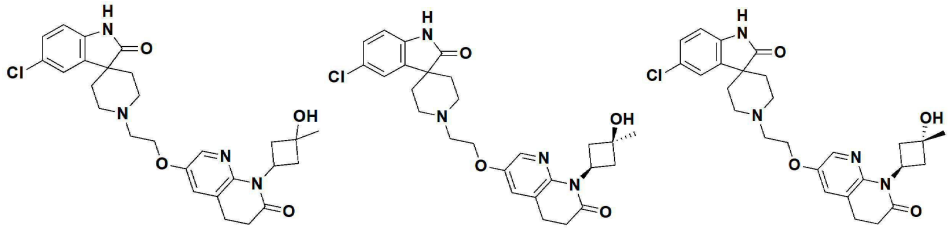
291		5-클로로-1'-[2-({6-[(1*R*) 또는 (1*S*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 470.1 실측치 470.1	B-4	두 번째	Daicel Chiral pak IG-3
298		1'-(2-{[6-아세틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 459.2 실측치 459.2	B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
338		1'-(2-{[6-(1-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 461.2 실측치 461.3	B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음

376		1'-[2-({6-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 461.2 실측치 461.1	B-9	첫 번째	Daicel Chiral pak IG-3
377		1'-[2-({6-[(1*S*) 또는 (1*R*)-1-하이드록시에틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 461.2 실측치 461.1	B-9	두 번째	Daicel Chiral pak IG-3

[5060]

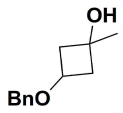
[5061] **실시예 72**

[5062] **5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 315), 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 275) 및 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 307)**



[5063]

[5064] **단계 1: 3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

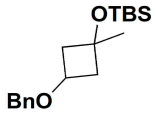


[5065]

[5066] N_2 분위기하에 THF(1.0 L) 중 2-MeTHF 중 3.0 M의 MeMgBr(94 mL, 282 mmol)의 -20 ℃ 용액에 THF(200 mL) 중 3-(벤질옥시)사이클로뷰탄-1-온(25.0 g, 142 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 -20 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 0 ℃까지 가온하고 H_2O(300 mL)로 퀜칭하고 15분 동안 0 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 - 7.31 (m, 5H), 4.45 (s, 3H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 2.48 -

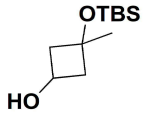
2.43 (m, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 2H), 1.32 (s, 3H).

[5067] **단계 2: [3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로뷰톡시](삼차-뷰틸)다이메틸실레인**

[5068] 

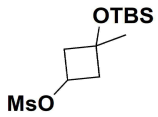
[5069] DCM(300 mL) 중 3-벤질옥시-1-메틸-사이클로뷰탄올(30 g, 156 mmol)의 용액에 이미다졸(32.0 g, 468 mmol) 및 TBSCl(28.7 mL, 234 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물은 진공하에 있었다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 330 g 카트리지, 0-5% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 [3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로뷰톡시](삼차-뷰틸)다이메틸실레인을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.34 - 7.29 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 2.42 - 2.38 (m, 2H), 2.19 - 2.17 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

[5070] **단계 3: 3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[5071] 

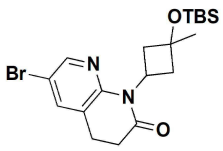
[5072] N_2 분위기하에 MeOH(1.5 L) 중 [3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로뷰톡시](삼차-뷰틸)다이메틸실레인(49.0 g, 160 mmol)의 용액에 Pd/C(20.0 g, 10 wt%, 18.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 H_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 16시간 동안 40 ℃에서 H_2(15 psi)하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 330 g 카트리지, 0-30% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다.

[5073] **단계 4: 3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸 메테인설포네이트**

[5074] 

[5075] DCM(100 mL) 중 3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰탄-1-올(10.0 g, 46.2 mmol)의 0 ℃ 용액에 TEA(12.9 mL, 92.4 mmol)를 첨가하였다. 메테인설폰산 무수물(12.1 g, 69.3 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물(100 mL)에 붓고 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸 메테인설포네이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.75 - 4.68 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.25 - 2.24 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

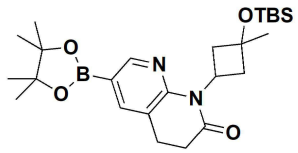
[5076] **단계 5: 6-브로모-1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[5077] 

[5078] DMSO(100 mL) 중 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.20 g, 5.29 mmol) 및 3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸 메테인설포네이트(6.23 g, 21.1 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(5.17 g, 15.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 130 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였

다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-30% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-브로모-1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 425.1/427.1 $[M+H]^+$.

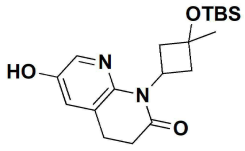
[5079] **단계 6: 1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[5080]

[5081] 1,4-다이옥세인(100 mL) 중 6-브로모-1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(5.00 g, 11.8 mmol)의 용액에 AcOK(2.31 g, 23.5 mmol) 및 비스(피나콜레이토)다이보론(3.58 g, 14.1 mmol)을 첨가하였다. $Pd(dppf)Cl_2$(860 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징하였다(3회). 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-40% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 473.4 $[M+H]^+$.

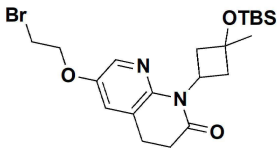
[5082] **단계 7: 1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[5083]

[5084] THF(90 mL) 및 H_2O(30 mL) 중 1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(7.00 g, 14.8 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(13.7 g, 22.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물(100 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-40% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 363.2 $[M+H]^+$.

[5085] **단계 8: 6-(2-브로모에톡시)-1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

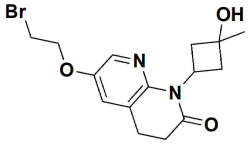


[5086]

[5087] MeCN(1.0 mL) 중 1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-6-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.30 g, 3.59 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(8.12 mL, 108 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.49 g, 10.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-80% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 469.2/471.2 $[M+H]^+$.

[5088] **단계 9: 6-(2-브로모에톡시)-1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-**

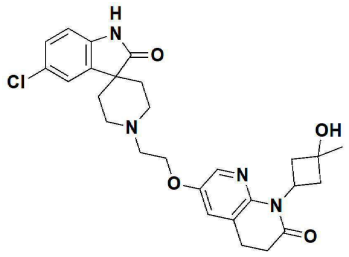
2-온



[5089]

[5090] THF(2 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-1-{3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸}-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.00 g, 2.13 mmol)의 0 ℃ 용액에 H_2O 중 6.0 M의 HCl(8 mL, 48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 감압 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-80% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 355.1/357.1 $[M+H]^+$.

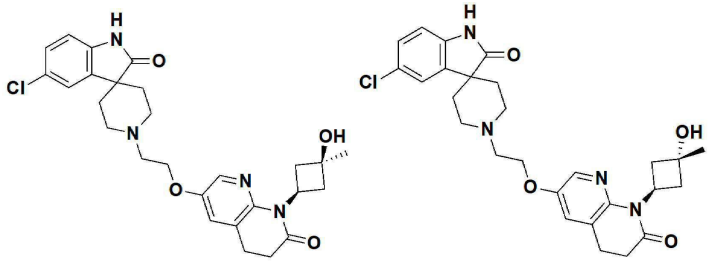
[5091] **단계 10: 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 315)**



[5092]

[5093] MeCN(5.0 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(200 mg, 0.563 mmol) 및 5-클로로-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 231 mg, 0.845 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(331 mg, 3.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 0.04% HCl 개질제를 포함한 H_2O와 5-35% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 315**, HCl 염)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.20 - 11.17 (m, 0.5H), 10.81 - 10.73 (m, 1H), 10.63 (s, 0.5H), 8.03 - 8.00 (m, 1.5H), 7.45 (s, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.15 (s, 0.5H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 4H), 3.64 (s, 1H), 2.84 - 2.80 (m, 2H), 2.66 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.24 - 2.18 (m, 3H), 2.18 - 1.94 (m, 2H), 1.31 (s, 3H). MS = 511.2 $[M+H]^+$.

[5094] **단계 11: 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 275) 및 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 307)**



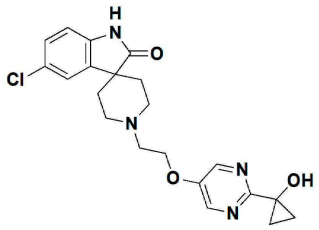
[5095]

[5096] 5-클로로-1'-(2-{[8-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 315**)을 분취용 카이랄 SFC(Daicel Chiralpak AD-3 컬럼, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 50% IPA)로 분리하였다. 표제 화합물인 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-

[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 307**)의 제1 용출 부분입체 이성질체. 표제 화합물인 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 275**, **실시예 59**)의 제2 용출 부분입체 이성질체. 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 307**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 - 7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.37 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 5.32- 5.27 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.19 - 4.17 (m, 2H), 2.92 - 2.78 (m, 2H), 2.69 - 2.67 (m, 4H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 2.19 - 2.18 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.30 (s, 3H). MS = 511.2 $[M+H]^+$.

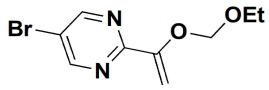
[5097] **실시예 73**

[5098] **5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 308)**



[5099]

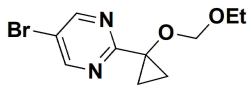
[5100] **단계 1: 5-브로모-2-[1-(에톡시메톡시)에텐일]피리미딘**



[5101]

[5102] 자석 교반 막대 및 온도계를 구비한 N_2 분위기하의 3구 둥근 바닥 플라스크에 1-(5-브로모피리미딘-2-일)에탄-1-온(5.00 g, 24.9 mmol) 및 THF(80 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 -78 ℃까지 냉각한 후, 헥세인 중 1.0 M의 LiHMDS(37.3 mL, 37.3 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 10분 동안 교반한 후, 클로로메톡시에테인(2.77 mL, 29.9 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 서서히 실온까지 가온하고 추가로 5시간 동안 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(80 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-20% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-[1-(에톡시메톡시)에텐일]피리미딘을 수득하였다. MS = 259.1/261.0 $[M+H]^+$.

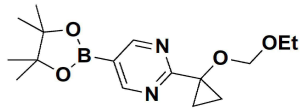
[5103] **단계 2: 5-브로모-2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]피리미딘**



[5104]

[5105] DMSO(10 mL) 중 아이오딘화 트라이메틸설폭소늄(4.08 g, 18.5 mmol)의 용액에 *t*-BuOK(1.82 g, 16.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 50 ℃에서 교반한 후, DMSO(10 mL) 중 5-브로모-2-[1-(에톡시메톡시)바이닐]피리미딘(1.20 g, 4.63 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 50 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀜칭한 후, EtOAc(2 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-20% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]피리미딘을 수득하였다. MS = 273.1/275.1 $[M+H]^+$.

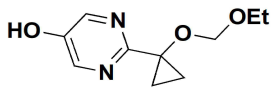
[5106] **단계 3: 2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘**



[5107]

[5108] 1,4-다이옥세인(15 mL) 중 5-브로모-2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]피리미딘(570 mg, 2.09 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(795 mg, 3.13 mmol), KOAc(614 mg, 6.26 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(76.4 mg, 0.104 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 15시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

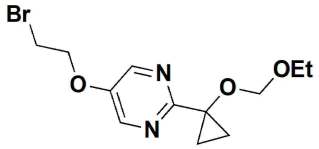
[5109] **단계 4: 2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]피리미딘-5-올**



[5110]

[5111] MeCN(15 mL) 및 H_2O(15 mL) 중 2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘(700 mg, 2.19 mmol)의 용액에 옥손(2.02 g, 3.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3(10 mL)으로 0 ℃에서 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]피리미딘-5-올을 수득하였다. MS = 211.3 $[M+H]^+$.

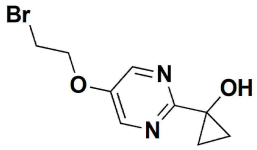
[5112] **단계 5: 5-(2-브로모에톡시)-2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]피리미딘**



[5113]

[5114] MeCN(10 mL) 중 2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]피리미딘-5-올(600 mg, 2.85 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(8.61 mL, 114 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.97 g, 14.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-35% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]피리미딘을 수득하였다. MS = 317.2/319.1 $[M+H]^+$.

[5115] **단계 6: 1-[5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-일]사이클로프로판-1-올**

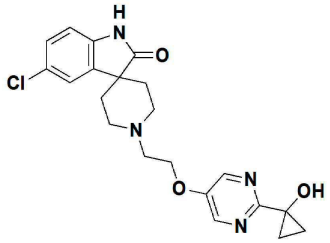


[5116]

[5117] DCM(15 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]피리미딘(300 mg, 0.946 mmol)의 용액에 TFA(1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 진공 농축하였다. 잔류물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(15 mL)로 퀜칭한 후, 포화 수성 $NaHCO_3$을 이용하여 pH = 8까지 조정하였다. 이상 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 5-(2-브로모에톡시)-2-[1-(에톡시메톡시)사이클로프로필]피리미딘을 수득하였다. MS = 259.0/261.0 $[M+H]^+$.

[5118] **단계 7: 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로**

[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 308)

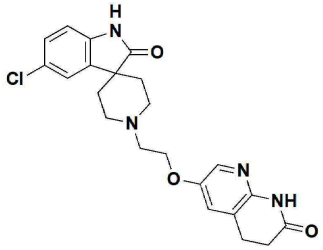


[5119]

[5120] MeCN(4 mL) 중 1-[5-(2-브로모에톡시)피리미딘-2-일]사이클로프로판올(100 mg, 0.386 mmol), 5-클로로-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 111 mg, 0.405 mmol, HCl 염) 및 $NaHCO_3$(162 mg, 1.93 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 15시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% NH_4OH 개질제를 포함한 H_2O와 15-45% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 308**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.28 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 4H), 2.71 - 2.69 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.21 - 1.18 (m, 2H), 1.09 - 1.06 (m, 2H). MS = 415.1 $[M+H]^+$.

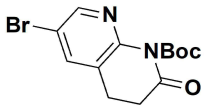
[5121] **실시예 74**

[5122] **5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 293)**



[5123]

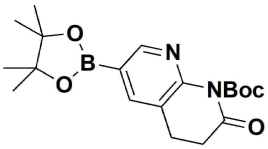
[5124] **단계 1: 삼차-뷰틸 6-브로모-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트**



[5125]

[5126] DCM(70 mL) 중 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(10.0 g, 44.0 mmol)의 용액에 Boc_2O(12.1 mL, 52.9 mmol), DIEA(11.5 mL, 66.1 mmol) 및 DMAP(538 mg, 4.40 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반한 후, 고체를 여과하여 제거하였다. 여과물을 H_2O(80 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 60 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-35% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 6-브로모-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트를 수득하였다.

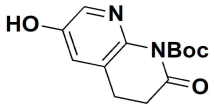
[5127] **단계 2: 삼차-뷰틸 2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트**



[5128]

[5129] 1,4-다이옥세인(30 mL) 중 삼차-뷰틸 6-브로모-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트(3.00 g, 9.17 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(2.79 g, 11.0 mmol), KOAc(2.25 g, 22.9 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(67.1 mg, 91.7 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트를 수득하였다. MS = 375.3 $[M+H]^+$.

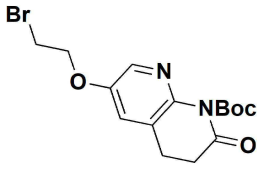
[5130] **단계 3: 삼차-뷰틸 6-하이드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트**



[5131]

[5132] H_2O(2 mL) 및 THF(10 mL) 중 삼차-뷰틸 2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트(1.00 g, 2.67 mmol)의 용액에 옥손(1.15 g, 1.87 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, 포화 수성 Na_2SO_3(10 mL)으로 퀜칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 삼차-뷰틸 6-하이드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 265.1 $[M+H]^+$.

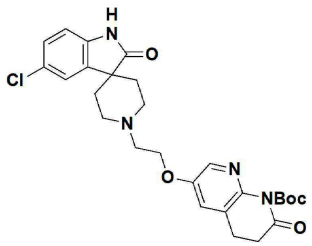
[5133] **단계 4: 삼차-뷰틸 6-(2-브로모에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트**



[5134]

[5135] MeCN(7 mL) 및 1,2-다이브로모에테인(16 mL) 중 삼차-뷰틸 6-하이드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트(900 mg, 3.41 mmol)의 용액에 K_2CO_3(2.35 g, 17.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-50% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 6-(2-브로모에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트를 수득하였다. MS = 371.1/373.1$[M+H]^+$.

[5136] **단계 5: 삼차-뷰틸 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트**

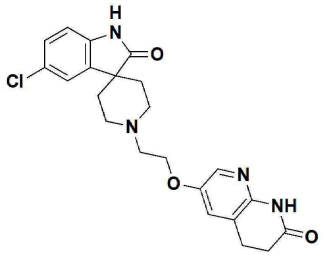


[5137]

[5138] MeCN(10 mL) 중 5-클로로-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 515 mg, 1.89 mmol, HCl 염)의

용액에 $NaHCO_3$(634 mg, 7.54 mmol) 및 삼차-뷰틸 6-(2-브로모에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트(700 mg, 1.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 100% EtOAc)로 정제하여 삼차-뷰틸 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트를 수득하였다. MS = 527.0 $[M+H]^+$.

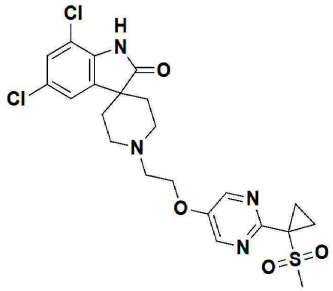
[5139] **단계 6: 5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 293)**

[5140] 

[5141] EtOAc 중 4.0 M의 HCl(10 mL, 40 mmol) 중 삼차-뷰틸 6-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-카복실레이트(330 mg, 0.626 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[(7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 293**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.67 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.98 - 2.17 (m, 6H), 1.87 - 1.82 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 0.99 - 0.90 (m, 4H). MS = 427.2 $[M+H]^+$.

[5142] **실시예 75**

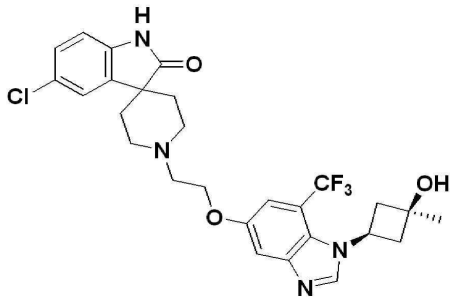
[5143] **5,7-다이클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 400)**

[5144] 

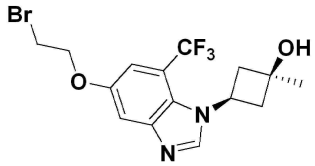
[5145] MeCN(0.5 mL) 중 5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 4**, 100 mg, 0.21 mmol) 및 NCS(0.056 g, 0.419 mmol)의 용액에 TMSCl(0.023 g, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반되게 하였다. 반응물을 H_2O(1 mL) 및 DMSO(1 mL)로 희석한 후, 역상 C18 크로마토그래피(0.1% NH_4OH 개질제를 포함한 H_2O 중 5-50% MeCN)로 정제하여 5,7-다이클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 400**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.87 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 4H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 6H), 1.54 - 1.51 (m, 2H). MS = 511.1 $[M+H]^+$.

[5146] **실시예 76**

[5147] **5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 352)**

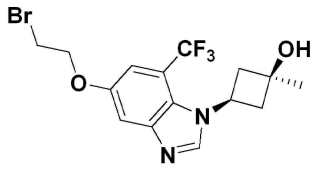
[5148] 

[5149] **단계 1: (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[5150] 

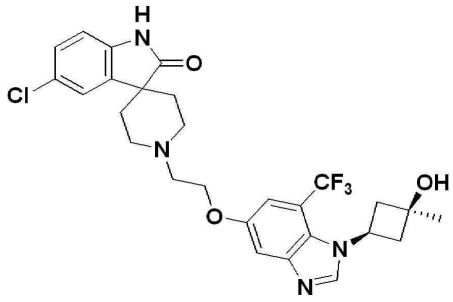
[5151] MeCN(12.2 mL) 중 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올(**중간체 A-92**, 610 mg, 2.13 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.47 g, 10.7 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(16.0 g, 85.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(50 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-30% MeOH/EtOAc)로 정제하여 (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 393.0/395.0 $[M+H]^+$.

[5152] **단계 1에 대한 대안 조건: (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[5153] 

[5154] *i*-PrOH(5 mL) 중 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올(**중간체 A-92**, 1.00 g, 3.49 mmol), 1,2-다이브로모에테인(5.27 mL, 69.9 mmol) 및 Cs_2CO_3(2.85 g, 8.73 mmol)의 용액을 16시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 50-90% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 393.0/394.9 $[M+H]^+$.

[5155] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



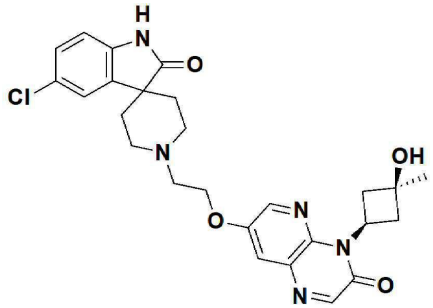
[5156]

[5157] MeCN(7 mL) 중 (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(420 mg, 1.07 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(449 mg, 5.34 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 321 mg, 1.17 mmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(20 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 MeCN(10 mL)에서 현탁하였고 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 여과하여 고체를 수집하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 352**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.57 (pent, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 4H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 1.79 - 1.68 (m, 4H), 1.33 (s, 3H). MS = 549.0 $[M+H]^+$.

[5158] **실시예 77**

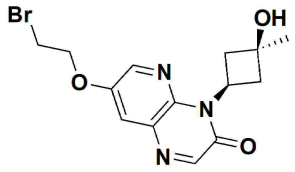
[5159] **5-클로로-1'-[2-({3-옥소-4-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*,4*H*-피리도[2,3-*b*]피라진-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[5160] **(화합물 358)**



[5161]

[5162] **단계 1: 7-(2-브로모에톡시)-4-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*,4*H*-피리도[2,3-*b*]피라진-3-온**

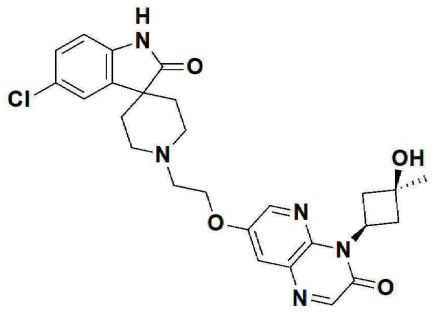


[5163]

[5164] MeCN(4 mL) 중 7-하이드록시-4-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*,4*H*-피리도[2,3-*b*]피라진-3-온(**중간체 A-94**, 140 mg, 0.388 mmol, TFA 염) 및 1,2-다이브로모에테인(1.17 mL, 15.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3(321 mg, 2.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-72% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 7-(2-브로모에톡시)-4-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*,4*H*-피리도

[2,3-*b*]피라진-3-온을 수득하였다. MS = 354.2/356.1 $[M+H]^+$.

[5165] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-4-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*,4*H*-피리도[2,3-*b*]피라진-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 358)**

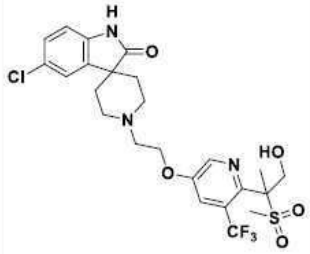
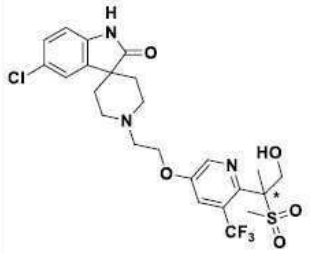


[5166]

[5167] MeCN(5 mL) 중 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-4-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*,4*H*-피리도[2,3-*b*]피라진-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(130 mg, 0.367 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 95.6 mg, 0.404 mmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(93.3 mg, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge OBD C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({3-옥소-4-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*,4*H*-피리도[2,3-*b*]피라진-7-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 358**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.54 - 10.45 (m, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.33 (s, 3H). MS = 510.1 $[M+H]^+$.

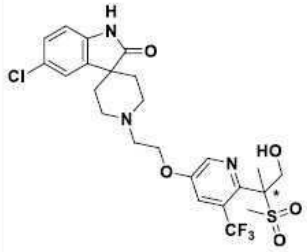
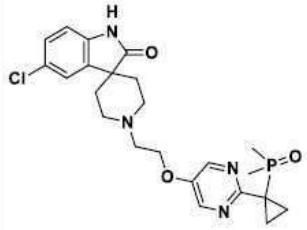
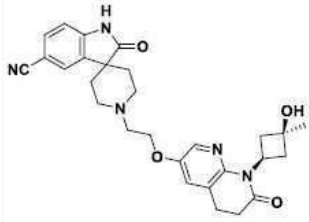
[5168] 적절한 출발 물질 또는 공통 중간체를 사용하여 **화합물 358**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.9**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

[5169] [표 38.9]

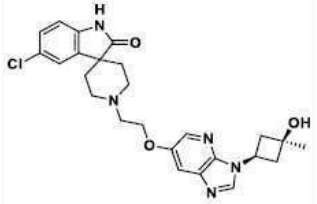
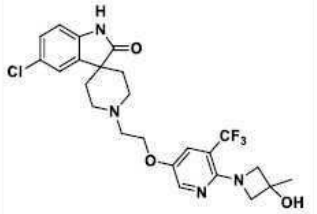
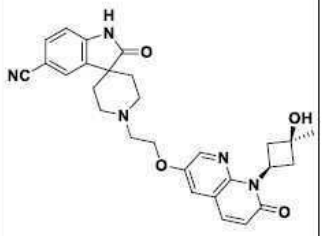
번호	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체	카이랄 분리 컬럼	카이랄 용출 순서
401		5-클로로-1'-(2-{[6-(1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 562.1 실측치 562.0	A-95 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
402		5-클로로-1'-[2-({6-[(2*S* 또는 2*R*)-1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 562.1 실측치 561.9	A-95 및 B-4	Daicel Chiral pak AD-3	첫 번째

[5170]

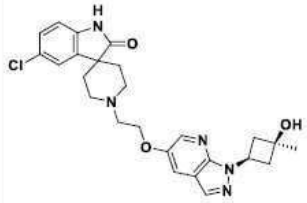
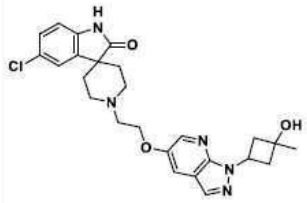
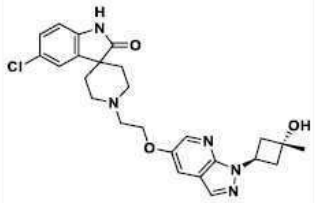
[5171]

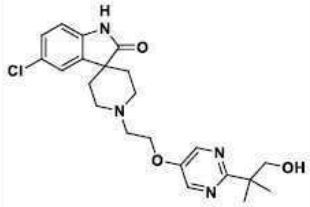
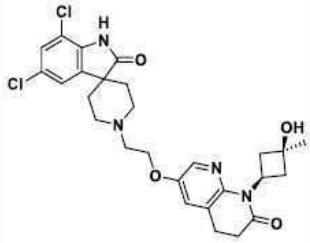
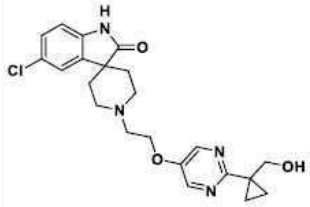
403		5-클로로-1'-[2-({6-[(2*R* 또는 2*S*)-1-하이드록시-2-메테인설폰일프로판-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 562.1 실측치 562.0	A-95 및 B-4	Daicel Chiralpak AD-3	두 번째
344		5-클로로-1'-[2-({2-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 475.2 실측치 475.2	A-96 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
404		2-옥소-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 502.2 실측치 502.2	A-89 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음

[5172]

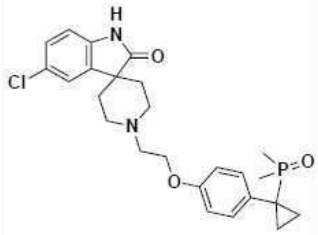
367		5-클로로-1'-[2-({3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 482.2 실측치 482.2	A-98 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
405		5-클로로-1'-(2-{[6-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 511.2 실측치 511.2	A-99 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
406		2-옥소-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 500.2 실측치 500.3	실시예 68, 단계 4 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음

[5173]

357		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 482.2 실측치 482.3	A-116 및 B-4	Daicel Chiral pak AD	두 번째
407		5-클로로-1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 482.2 실측치 482.1	A-116 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
408		5-클로로-1'-[2-({1-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 482.2 실측치 482.1	A-116 및 B-4	Daicel Chiral pak AD	첫 번째

334		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 431.2 실측치 431.2	A-100 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
409		5,7-다이클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 545.2 실측치 545.2	중간체 A-89에 대한 일반 절차, 단계 3 및 실시예 3, 단계 2	해당 사항 없음	해당 사항 없음
333*		5-클로로-1'-[2-({2-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 429.2 실측치 429.1	A-101 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

[5174]

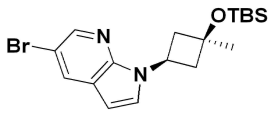
343		5-클로로-1'-(2-{4-[1-(다이메틸포스포릴)사이클로프로필]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 473.2 실측치 473.3	A-102 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

[5175] * 화합물 358의 합성 절차에서의 단계 2와 유사한 절차에 따라 제조.

[5176] **실시예 78**

[5177] **5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 349)**

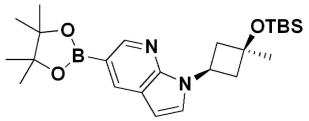
[5178] **단계 1: [5-브로모-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘**

[5179] 

[5180] DMF(80 mL) 중 5-브로모-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(5.00 g, 25.4 mmol) 및 삼차-뷰틸다이메틸[(시스)-3-브로모-1-메틸사이클로뷰톡시]실레인(10.6 g, 38.1 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(20.7 g, 63.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물

을 30시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(200 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-10% EtOAc/석유 에터)로 정제한 후, 역상 분취용 HPLC(Phenomenex C_{18} 컬럼, 75-99% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 추가 정제하여 삼차-뷰틸다이메틸[(시스)-3-브로모-1-메틸사이클로뷰톡시]실레인을 수득하였다. MS = 395.0/397.0 $[M+H]^+$.

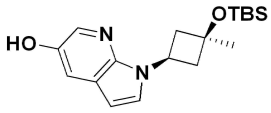
[5181] **단계 2: 1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘**



[5182]

[5183] 1,4-다이옥세인(20 mL) 중 비스(피나콜레이토)다이보론(1.41 g, 5.55 mmol), 삼차-뷰틸다이메틸[(시스)-3-브로모-1-메틸사이클로뷰톡시]실레인(1.83 g, 4.63 mmol), KOAc(908 mg, 9.26 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(169 mg, 231 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 15시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였고 여과물을 감압 농축하여 1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 443.2 $[M+H]^+$..

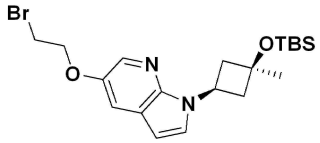
[5184] **단계 3: 1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-올**



[5185]

[5186] 아세톤(20 mL) 및 H_2O(20 mL) 중 1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(2.05 g, 4.63 mmol)의 0 ℃ 용액에 옥손(1.42 g, 2.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-50% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-올을 수득하였다. MS = 333.1 $[M+H]^+$.

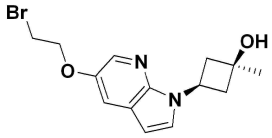
[5187] **단계 4: 5-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘**



[5188]

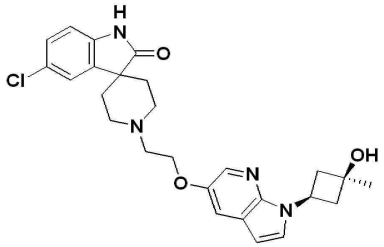
[5189] MeCN(5 mL) 중 1,2-다이브로모에테인(7.68 g, 40.9 mmol) 및 1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-올(340 mg, 1.02 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(707 mg, 5.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 63시간 동안 85 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘을 수득하였다. MS = 439.0/441.0 $[M+H]^+$.

[5190] **단계 5: (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[5191] 

[5192] EtOAc 중 4.0 M의 HCl(5.0 mL, 20 mmol) 중 5-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-[(삼차-뷰틸다이메틸실릴)옥시]-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(485 mg, 1.10 mmol)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 석유 에터(3 x 1 mL)로 세척하고 감압 건조시켜 (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(HCl 염)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 325.0/327.0 $[M+H]^+$.

[5193] **단계 6: 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 349)**

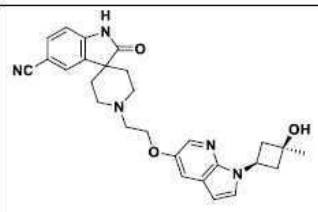
[5194] 

[5195] MeCN(2 mL) 중 (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(100 mg, 277 μmol, HCl 염) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 98.2 mg, 359 μmol, HCl 염)의 혼합물에 $NaHCO_3$(116 mg, 1.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 30-60% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 349**)을 수득하였다. MS = 481.0 $[M+H]^+$.

[5196] 적절한 출발 물질 또는 공통 중간체를 사용하여 **화합물 349**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.10**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

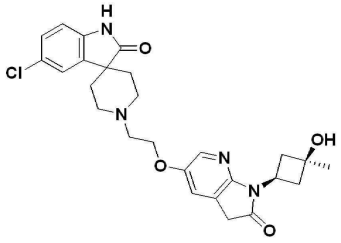
[5197] [표 38.10]

[5198]

번호	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
410		2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 472.2 실측치 472.2	B-9

[5199] **실시예 79**

[5200] **5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 347)**

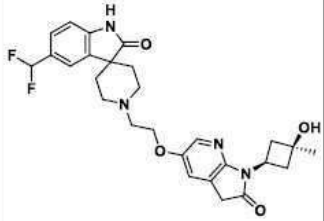


[5201]

[5202] 자석 교반 막대를 구비한 둥근 바닥 플라스크에 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 349**, 64.0 mg, 133 μmol), *t*-BuOH(2 mL), H_2O(0.2 mL)를 첨가한 후, Py·Br_3(128 mg, 399 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(3 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 AcOH(1 mL)에 용해한 후, 아연(8.70 mg, 133 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 H_2O(10 mL)로 퀜칭한 후, $NaHCO_3$ 포화 수용액을 첨가하여 pH = 7까지 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge 분취용 OBD C_{18} 컬럼, 20-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 347**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.39 - 4.37 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.85 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.83 (m, 2H), 2.68 - 2.69 (m, 2H), 2.23 - 2.20 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.30 (s, 3H). MS = 497.2 $[M+H]^+$.

[5203] 적절한 출발 물질 또는 공통 중간체를 사용하여 **화합물 347**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.11**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

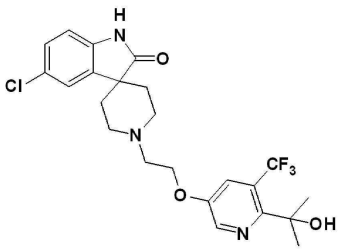
[5204] [표 38.11]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
348		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 513.2 실측치 513.2	B-1

[5205]

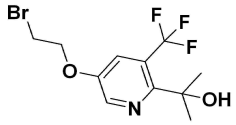
[5206] **실시예 80**

[5207] **5-클로로-1'-(2-{[6-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 371)**



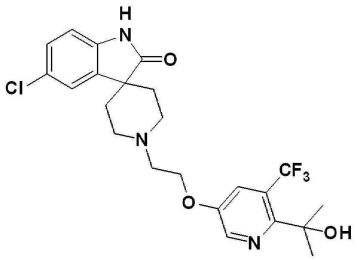
[5208]

[5209] **단계 1: 2-[5-(2-브로모에톡시)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]프로판-2-올**

[5210] 

[5211] 0 ℃에서 THF(2 mL) 중 1-[5-(2-브로모에톡시)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]에탄-1-온(**실시예 71, 단계 5**, 100 mg, 320 μmol)의 용액에 THF 중 3.0 M의 MeMgBr(160 μL, 480 μmmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, H_2O(1 mL)를 첨가하여 퀜칭하고 EtOAc(3 x 1 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 2-[5-(2-브로모에톡시)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]프로판-2-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 328.0/330.0 $[M+H]^+$.

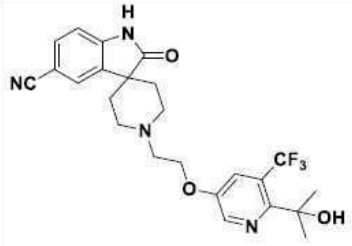
[5212] **단계 2: 5-클로로-1'-(2-{[6-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[5213] 

[5214] MeCN(5 mL) 중 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 93.7 mg, 305 μmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(154 mg, 1.83 mmol) 및 2-[5-(2-브로모에톡시)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]프로판-2-올(100 mg, 305 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 10-50% MeCN:H_2O 중 10 mM TFA)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[6-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 371**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.66 - 10.20 (m, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (br d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.05 - 2.82 (m, 4H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 1.86 - 1.62 (m, 4H), 1.51 (s, 6H). MS = 484.3 $[M+H]^+$.

[5215] 적절한 출발 물질 또는 공통 중간체를 사용하여 **화합물 371**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.12**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

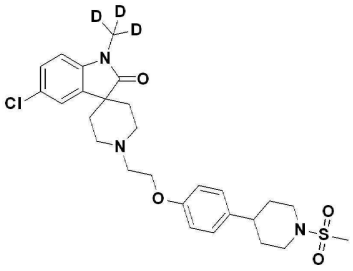
[5216] [표 38.12]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
411		1'-(2-{[6-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 475.2 실측치 475.1	B-9

[5217]

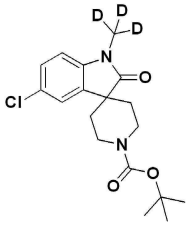
[5218] **실시예 81**

[5219] **5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페녹시]에틸}-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 412)**



[5220]

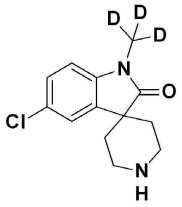
[5221] **단계 1: 삼차-뷰틸 5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트**



[5222]

[5223] 온도계를 구비한 N_2 분위기하의 3구 둥근 바닥 플라스크에 삼차-뷰틸 5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(**중간체 B-3**, 8.67 g, 25.8 mmol), CD_3I(5.60 g, 38.6 mmol) 및 THF(100 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였고 수소화 소듐(3.09 g, 광물유 중 60%, 77.3 mmol)을 나누어 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 0 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5 ℃에서 유지하고 포화 수성 NH_4Cl(100 mL)을 첨가하여 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 120 g 카트리지, 0-40% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다. MS = 297.9 $[M-C_4H_8+H]^+$.

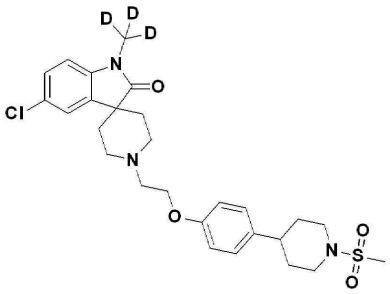
[5224] **단계 2: 5-클로로-1-(트라이듀테리오메틸)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온**



[5225]

[5226] EtOAc(10 mL) 중 삼차-뷰틸 5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(8.60 g, 24.3 mmol)의 혼합물에 EtOAc 중 4.0 M의 HCl(90 mL, 360 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하였다. 잔류물을 MTBE(45 mL)로 1시간 동안 실온에서 연화하였고, 고체를 여과하여 수집하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(HCl 염)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 254.2 $[M+H]^+$.

[5227] **단계 3: 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페녹시]에틸}-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



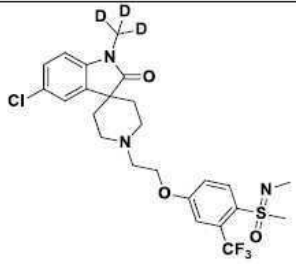
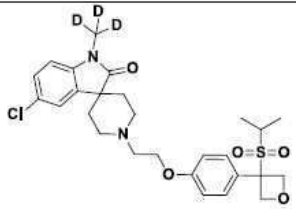
[5228]

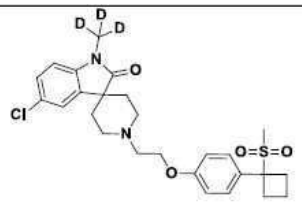
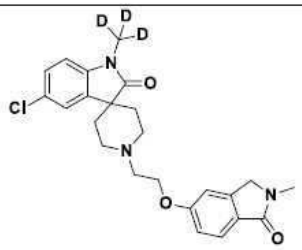
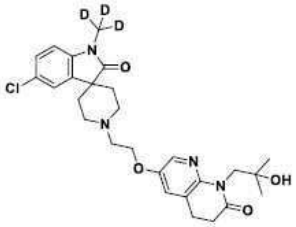
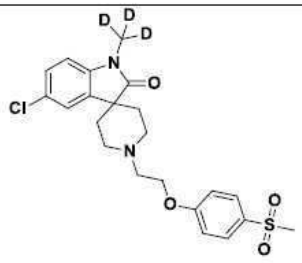
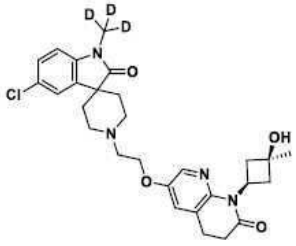
[5229] MeCN(3 mL) 중 5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(88.1 mg, 304 μmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(92.8 mg, 1.10 mmol) 및 4-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-1-메테인설폰일피페리딘(**중간체 A-104**, 100 mg, 276 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하여 $NaHCO_3$을 제거하였다. 여과물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge 분취용 OBD C_{18} 컬럼, 35-65% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페녹시]에틸}-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 412**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 6H), 1.68 - 1.57 (m, 2H). MS = 535.3 $[M+H]^+$.

[5230] 적절한 출발 물질 또는 공통 중간체를 사용하여 **화합물 412**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.13**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

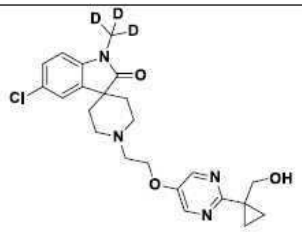
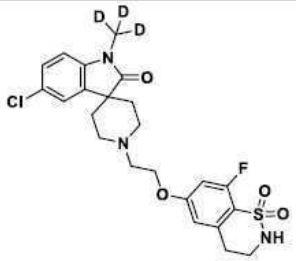
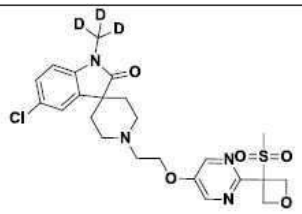
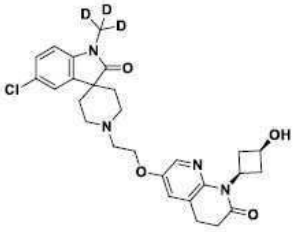
[5231] [표 38.13]

[5232]

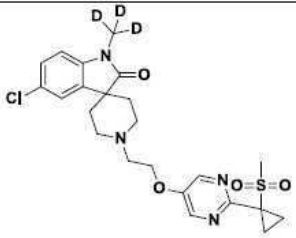
#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
413		5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-(2-{4-[메틸(메틸이미노)옥소-λ^{6}-설판일]-3-(트라이플루오로메틸)페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 533.2 실측치 533.3	A-103
414		5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-(2-{4-[3-(프로페인-2-설폰일)옥세탄-3-일]페녹시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 536.2 실측치 536.2	A-107

415		5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일사이클로뷰틸)페녹시]에틸}-1-($^2H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 506.2 실측치 506.3	A-40
416		5-클로로-1-($^2H_3$)메틸-1'-{2-[(2-메틸-1-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 443.2 실측치 443.2	A-53
417		5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1-($^2H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 516.2 실측치 516.3	A-106
418		5-클로로-1'-[2-(4-메테인설폰일페녹시)에틸]-1-($^2H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 452.1 실측치 452.2	A-3
419		5-클로로-1-($^2H_3$)메틸-1'-[2-({7-옥소-8-[(1r,3s)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 528.2 실측치 528.2	A-89

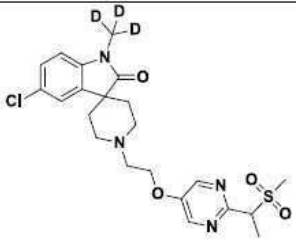
[5233]

420		5-클로로-1'-[2-({2-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 446.2 실측치 446.1	A-101
421		6-{2-[5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일]에톡시}-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2*H*-1λ^{6},2-벤조싸이아진-1,1-다이온	계산치 497.1 실측치 497.2	
422		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-메테인설폰일옥세탄-3-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 510.2 실측치 510.3	A-88
423		5-클로로-1-($^{2}H_3$)메틸-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 514.2 실측치 514.1	A-79

[5234]

424		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일사이클로프로필)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 494.2 실측치 494.1	A-76

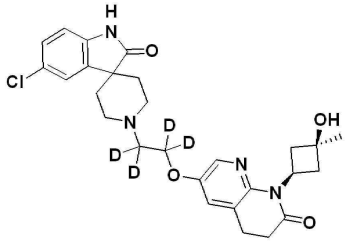
[5235]

425		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-메테인설폰일에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1-($^{2}H_3$)메틸-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 482.2 실측치 482.1	A-75

[5236]

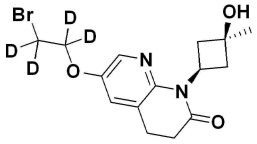
[5237] **실시예 82**

[5238] **5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 426)**



[5239]

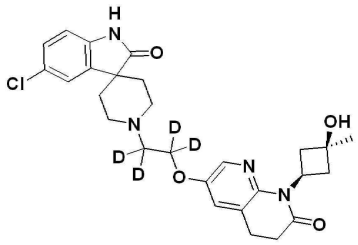
[5240] **단계 1: 6-[2-브로모(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에톡시]-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[5241]

[5242] 다이브로모($^{2}H_4$)에테인(1.55 g, 8.05 mmol) 및 DMF(0.5 mL) 중 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(중간체 A-89에 대한 일반 절차, 단계 3, 100 mg, 0.403 mmol) 및 Cs_2CO_3(262 mg, 0.806 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 여과하였다. 여과물을 감압 농축하였다. 조생성물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 10 g 카트리지, 0-100% EtOAc/헥세인)로 정제하여 6-[2-브로모(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에톡시]-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 359.2/361.2 $[M+H]^+$.

[5243] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



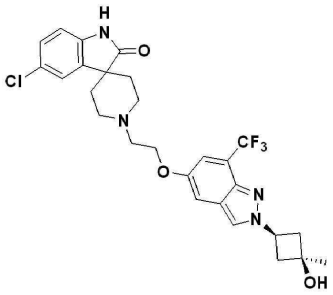
[5244]

[5245] DMF(1 mL) 중 6-[2-브로모(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에톡시]-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(60.0 mg, 0.167 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 50.2 mg, 0.184 mmol), K_2CO_3(57.7 mg, 0.418 mmol) 및 KI(14 mg, 0.084 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 여과하였다. 여과물을 감압 농축하였다. 조생성물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 60 g C_{18} 카트리지, 0.1% NH_4OH를 포함한 5-50% MeCN/H_2O)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5,6-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1*H*-스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 426**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.54 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.24 (pent, J = 8.3 Hz, 1H), 3.20 - 2.67 (m, 4H), 2.54 - 2.50 (m, 4H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.00 - 1.61 (m, 4H), 1.25 (s, 3H). MS = 515.2 $[M+H]^+$.

[5246] **실시예 83**

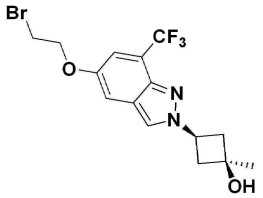
[5247] **5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-일}옥시)**

에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 427)



[5248]

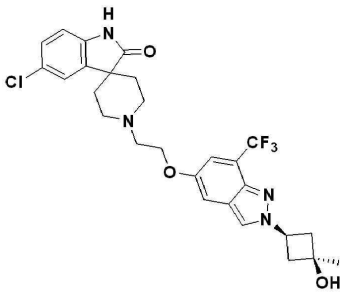
[5249] 단계 1: (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-2-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올



[5250]

[5251] 1,2-다이브로모에테인(3.3 mL, 38.2 mmol) 및 DMF(0.5 mL) 중 2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-올(**중간체 A-108**, 365 mg, 1.27 mmol) 및 Cs_2CO_3(831 mg, 2.55 mmol)의 혼합물을 19시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 여과하였다. 여과물을 감압 농축하였다. 조생성물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-100% EtOAc/헥세인)로 정제하여 (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-2-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 393.1/395.1 $[M+H]^+$.

[5252] 단계 2: 5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 427)

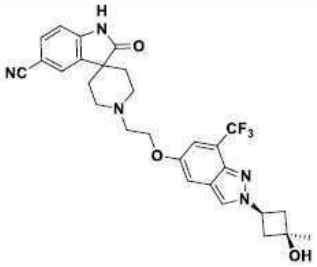


[5253]

[5254] DMF(1 mL) 중 (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-7-(트라이플루오로메틸)인다졸-2-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(85 mg, 0.216 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 65 mg, 0.238 mmol, HCl 염), K_2CO_3(75 mg, 0.54 mmol) 및 KI(18 mg, 0.108 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 여과하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산을 포함한 H_2O 중 5-40% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 427**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.80 (pent, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 2H), 3.13 - 2.68 (m, 6H), 2.61 - 2.48 (m, 4H), 1.90 - 1.61 (m, 4H), 1.30 (s, 3H). MS = 549.1 $[M+H]^+$.

[5255] 적절한 출발 물질을 사용하여 **화합물 427**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.14**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

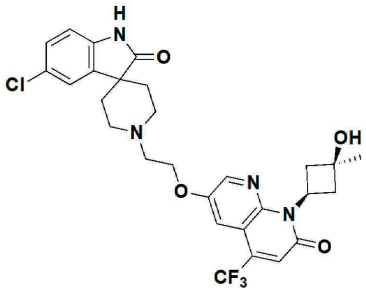
[5256] [표 38.14]

번호	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
428		2-옥소-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 540.2 실측치 540.2	A-108 및 B-9

[5257]

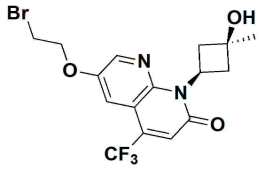
[5258] **실시예 84**

[5259] **5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 341)**



[5260]

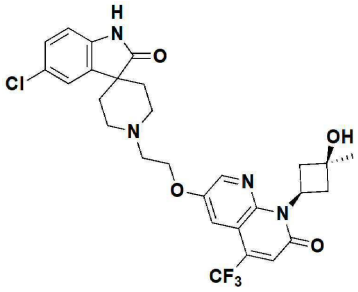
[5261] **단계 1: 6-(2-브로모에톡시)-1-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-4-(트라이플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2(1*H*)-온**



[5262]

[5263] MeCN(5 mL) 중 6-하이드록시-1-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-4-(트라이플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2(1*H*)-온(**중간체 A-109**, 400 mg, 1.27 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(2.88 mL, 38.2 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(704 mg, 5.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-4-(트라이플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2(1*H*)-온을 수득하였다. MS = 420.9/422.8 $[M+H]^+$.

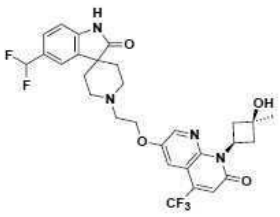
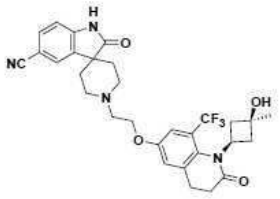
[5264] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[5265] 

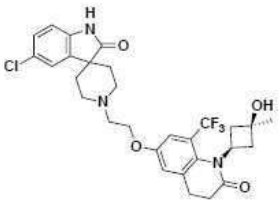
[5266] MeCN(3 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-1-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-4-(트라이플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2(1*H*)-온(120 mg, 285 μmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 77.82 mg, 285 μmol, HCl 염)의 혼합물에 $NaHCO_3$(120 mg, 1.42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge OBD C_{18} 컬럼, 30-60% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 341**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3): δ 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.77 - 5.65 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.08 - 2.86 (m, 6H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.37 (s, 3H). MS = 577.3 $[M+H]^+$.

[5267] 적절한 출발 물질 또는 공통 중간체를 사용하여 **화합물 341**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.15**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

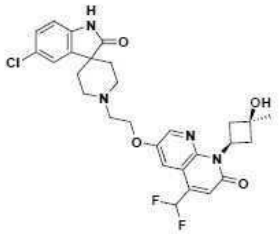
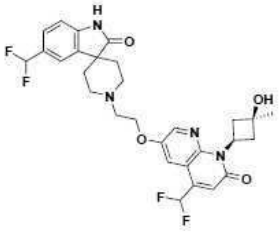
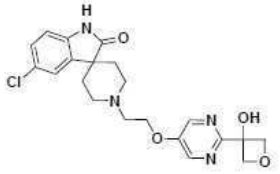
[5268] [표 38.15]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체	카이랄 분리 컬럼	카이랄 용출 순서
342		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5-(트라이플루오로메틸)-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 593.2 실측치 593.3	A-109 및 B-1	해당 사항 없음	해당 사항 없음
354		2-옥소-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 569.2 실측치 569.2	A-110 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음

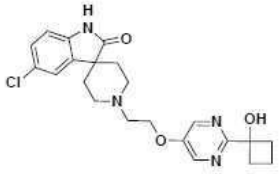
[5269]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체	카이랄 분리 컬럼	카이랄 용출 순서
353		5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 578.2 실측치 578.2	A-110 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

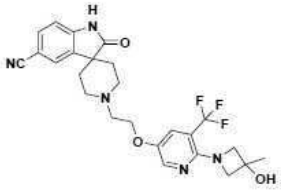
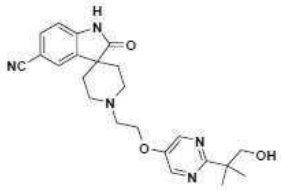
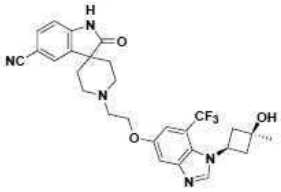
[5270]

339		5-클로로-1'-(2-{[5-(다이플루오로메틸)-7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 559.2 실측치 559.4	A-111 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
340		5-(다이플루오로메틸)-1'-(2-{[5-(다이플루오로메틸)-7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7,8-다이하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 575.2 실측치 575.4	A-111 및 B-1	해당 사항 없음	해당 사항 없음
429		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 431.1 실측치 431.2	A-112 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

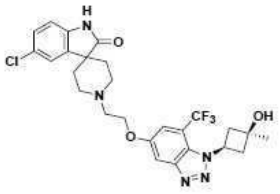
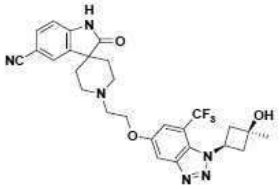
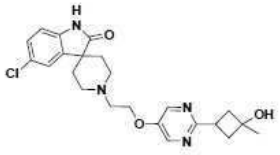
[5271]

430		5-클로로-1'-(2-{[2-(1-하이드록시사이클로뷰틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 429.1 실측치 429.1	A-113 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

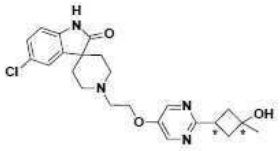
[5272]

431		1'-(2-{[6-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 502.2 실측치 502.3	A-99 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
432		1'-(2-{[2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 422.2 실측치 422.2	A-100 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
433		1'-(2-((1-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)에틸)-2-옥소스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 540.2 실측치 540.1	A-92 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음

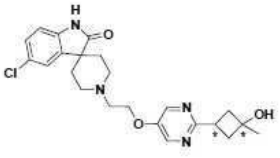
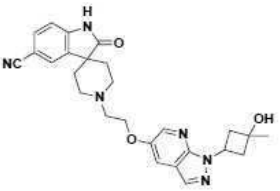
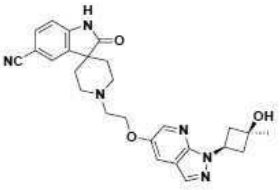
[5273]

434		5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트라이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 550.2 실측치 550.0	A-114 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
435		2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트라이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 541.2 실측치 541.0	A-114 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
373		5-클로로-1'-(2-{[2-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 443.2 실측치 443.0	A-115 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

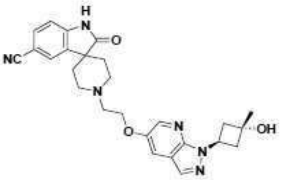
[5274]

393		5-클로로-1'-[2-({2-[(시스) 또는 (트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 443.2 실측치 443.0	A-115 및 B-4	Daicel Chiral pak AD-3	첫 번째

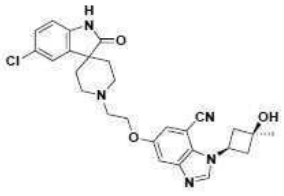
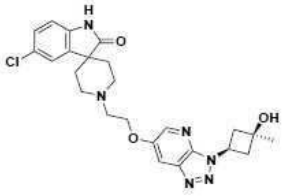
[5275]

392		5-클로로-1'-[2-({2-[(트랜스) 또는 (시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 443.2 실측치 443.0	A-115 및 B-4	Daicel Chiral pak AD-3	두 번째
436		1'-(2-{[1-(3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 473.2 실측치 473.1	A-116 및 B-9	해당 사항 없음	해당 사항 없음
437		2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 473.2 실측치 473.1	A-116 및 B-9	Daicel Chiral pak OJ-3	첫 번째

[5276]

438		2-옥소-1'-[2-({1-[(트랜스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 473.2 실측치 473.1	A-116 및 B-9	Daicel Chiral pak OJ-3	두 번째

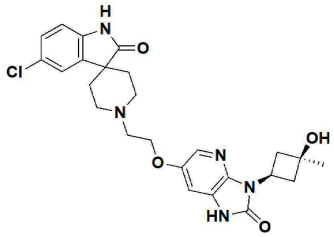
[5277]

439		5-(2-{5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-7-카보나이트릴	계산치 506.2 실측치 506.2	A-117 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음
440		5-클로로-1'-[2-({3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 483.2 실측치 483.2	A-118 및 B-4	해당 사항 없음	해당 사항 없음

[5278]

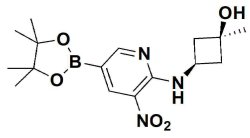
[5279] **실시예 85**

[5280] **5-클로로-1'-[2-({2-옥소-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 374)**



[5281]

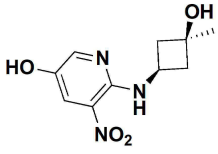
[5282] **단계 1: (시스)-1-메틸-3-((3-나이트로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로뷰탄-1-올**



[5283]

[5284] 1,4-다이옥세인(15 mL) 중 (시스)-3-((5-브로모-3-나이트로피리딘-2-일)아미노)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(**중간체 A-92**에 대한 일반 절차, 단계 2, 1.00 g, 3.31 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(1.68 g, 6.62 mmol), KOAc(650 mg, 6.62 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(121 mg, 165 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 10분 동안 퍼징한 후, 16시간 동안 85 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 (시스)-1-메틸-3-((3-나이트로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 267.9 $[M-C_6H_{10}+H]^+$.

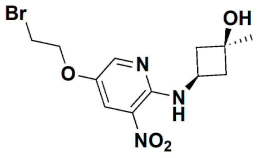
[5285] **단계 2: 6-(((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)아미노)-5-나이트로피리딘-3-올**



[5286]

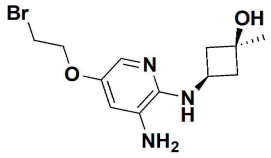
[5287] THF(10 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 1(시스)-1-메틸-3-((3-나이트로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로뷰탄-1-올(1.00 g, 2.86 mmol)의 용액에 옥손(1.76 g, 2.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-85% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-(((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)아미노)-5-나이트로피리딘-3-올을 수득하였다. MS = 239.9 $[M+H]^+$.

[5288] **단계 3: (시스)-3-((5-(2-브로모에톡시)-3-나이트로피리딘-2-일)아미노)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[5289] 

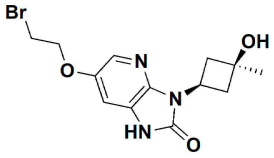
[5290] MeCN(20 mL) 중 6-(((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)아미노)-5-나이트로피리딘-3-올(1.00 g, 4.18 mmol)의 용액에 K_2CO_3(2.31 g, 16.7 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(6.31 mL, 83.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 65 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-65% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-((5-(2-브로모에톡시)-3-나이트로피리딘-2-일)아미노)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 346.1/348.1 $[M+H]^+$.

[5291] **단계 4: (시스)-3-((3-아미노-5-(2-브로모에톡시)피리딘-2-일)아미노)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[5292] 

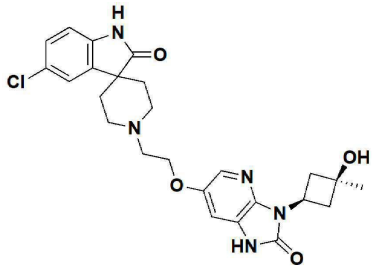
[5293] EtOH(5 mL) 및 H_2O(2.5 mL) 중 (시스)-3-((5-(2-브로모에톡시)-3-나이트로피리딘-2-일)아미노)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(300 mg, 867 μmol)의 용액에 Fe(484 mg, 8.67 mmol) 및 NH_4Cl(695 mg, 13.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (시스)-3-((3-아미노-5-(2-브로모에톡시)피리딘-2-일)아미노)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 315.9/317.9 $[M+H]^+$.

[5294] **단계 5: 6-(2-브로모에톡시)-3-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1,3-다이하이드로-2*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온**

[5295] 

[5296] THF(4 mL) 중 (시스)-3-((3-아미노-5-(2-브로모에톡시)피리딘-2-일)아미노)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(100 mg, 316 μmol)의 용액에 CDI(103 mg, 633 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 6-(2-브로모에톡시)-3-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1,3-다이하이드로-2*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 341.9/343.9 $[M+H]^+$.

[5297] **단계 6: 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 374)**



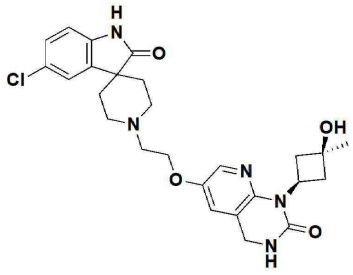
[5298]

[5299] MeCN(3 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-3-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1,3-다이하이드로-2*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-온(100 mg, 292 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$(98.2 mg, 1.17 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 79.8 mg, 292 μmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 진공 농축하여 MeCN을 제거하였다. 잔류물을 DMF(1.5 mL)에 용해하였고 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge OBD C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 374**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.04 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 1.86 - 1.64 (m, 4H), 1.32 (s, 3H). MS = 498.1 $[M+H]^+$.

[5300] **실시예 86**

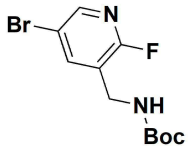
[5301] **(5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[5302] **(화합물 356)**



[5303]

[5304] **단계 1: 삼차-뷰틸 *N*-[(5-브로모-2-플루오로-3-피리딜)메틸]카바메이트**

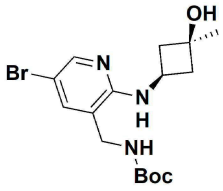


[5305]

[5306] N_2 분위기하에 DCM(50 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-피리딘-3-카브알데하이드(5.00 g, 24.5 mmol) 및 삼차-뷰틸 카바메이트(5.74 g, 49.0 mmol)의 혼합물에 TFA(5.44 mL, 73.5 mmol) 및 Et_3SiH(19.6 mL, 123 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 N_2하에 교반하였다. $NaHCO_3$ 포화 수용액(130 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하고 DCM(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-8% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 *N*-[(5-브로모-2-플루오로-3-피

리딜)메틸]카바메이트를 수득하였다. MS = 304.9/306.9 $[M+H]^+$.

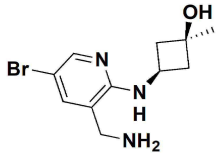
[5307] **단계 2: 삼차-뷰틸 *N*-[(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)메틸]카바메이트**



[5308]

[5309] DMSO(20 mL) 중 삼차-뷰틸 *N*-[(5-브로모-2-플루오로-3-피리딜)메틸]카바메이트(3.80 g, 12.5 mmol), (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄올(1.89 g, 13.7 mmol, HCl 염) 및 DIEA(41 mL, 249 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(150 mL)로 희석하고 EtOAc(80 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-25% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 삼차-뷰틸 *N*-[(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)메틸]카바메이트를 수득하였다. MS = 386.0/387.9 $[M+H]^+$.

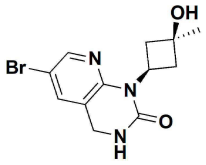
[5310] **단계 3: (시스)-3-{[3-(아미노메틸)-5-브로모피리딘-2-일]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**



[5311]

[5312] EtOAc 중 4.0 M의 HCl(15 mL, 60 mmol) 중 삼차-뷰틸 *N*-[(5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}피리딘-3-일)메틸]카바메이트(1.50 g, 3.88 mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 (시스)-3-{[3-(아미노메틸)-5-브로모피리딘-2-일]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 285.9/287.8 $[M+H]^+$.

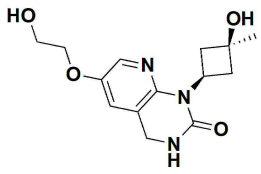
[5313] **단계 4: 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-온**



[5314]

[5315] THF(15 mL) 중 (시스)-3-{[3-(아미노메틸)-5-브로모피리딘-2-일]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(1.20 g, 4.19 mmol)의 혼합물에 CDI(1.02 g, 6.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 염수(15 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 312.0/313.9 $[M+H]^+$.

[5316] **단계 5: 6-(2-하이드록시에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-온**

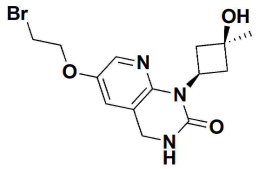


[5317]

[5318] 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-온(350 mg, 1.12 mmol), CuI(85.4 mg, 0.448 mmol), *t*-BuOLi(359 mg, 4.48 mmol) 및 에틸렌 글라이콜(4.17 mL, 74.5 mmol)의

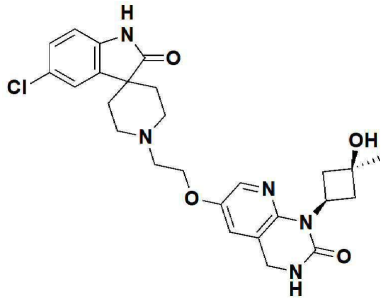
혼합물을 탈기하고 N_2로 10분 동안 퍼징한 후, 16시간 동안 120 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 여과물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge OBD C_{18} 컬럼, 1-30% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 6-(2-하이드록시에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-온을 수득하였다. MS = 294.0 $[M+H]^+$.

[5319] **단계 6: 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-온**

[5320] 

[5321] 0 ℃에서 N_2 분위기하에 DCM (8 mL) 중 6-(2-하이드록시에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-온(180 mg, 0.614 mmol)의 혼합물에 PPh_3(805 mg, 3.07 mmol)을 첨가한 후, CBr_4(1.02 g, 3.07 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 N_2 분위기하에 반한 후, 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-온을 수득하였다. MS = 356.0/357.9 $[M+H]^+$.

[5322] **단계 7: 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[5323] 

[5324] MeCN(4 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-온(50.0 mg, 0.140 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(47.2 mg, 0.561 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 38.3 mg, 0.140 mmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge OBD C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 356**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (br s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 4H), 4.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 4H), 1.25 (s, 3H). MS = 512.4 $[M+H]^+$.

[5325] **실시예 87**

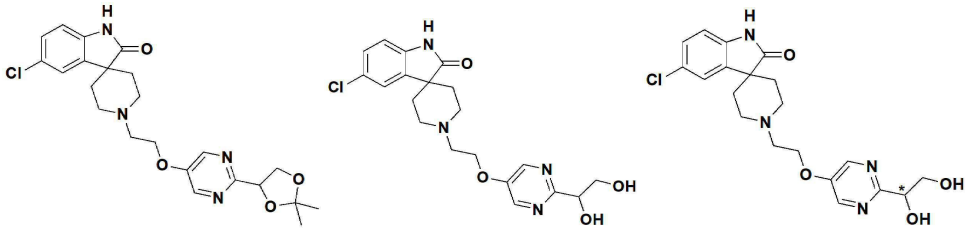
[5326] **5-클로로-1'-(2-{[2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

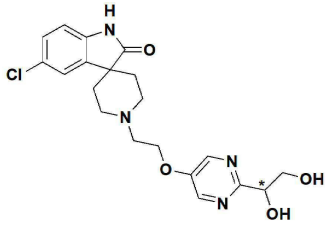
[5327] **5-클로로-1'-(2-{[2-(1,2-다이하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[5328] 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R* 또는 1*S*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

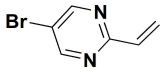
[5329] 및 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S* 또는 1*R*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[5330] (화합물 441, 330, 378 및 379)

[5331] 

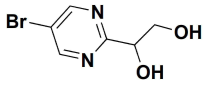
[5332] 

[5333] 단계 1: 5-브로모-2-바이닐피리미딘

[5334] 

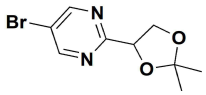
[5335] 1,4-다이옥세인(75 mL) 및 H_2O(25 mL) 중 5-브로모-2-아이오도피리미딘(5.00 g, 17.6 mmol), 바이닐 포타슘 트라이플루오로보레이트(2.59 g, 19.3 mmol), Pd(dppf)Cl_2(1.28 g, 1.76 mmol) 및 K_2CO_3(6.06 g, 43.9 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(60 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-바이닐피리미딘을 수득하였다. MS = 185.10 $[M+H]^+$.

[5336] 단계 2: 1-(5-브로모피리미딘-2-일)에테인-1,2-다이올

[5337] 

[5338] THF(20 mL) 및 H_2O(20 mL) 중 5-브로모-2-바이닐-피리미딘(1.80 g, 9.73 mmol)의 0 ℃ 용액에 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$(358 mg, 0.973 mmol) 및 NMO(2.05 mL, 19.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge OBD C_{18} 컬럼, 25-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 1-(5-브로모피리미딘-2-일)에테인-1,2-다이올을 수득하였다. MS = 219.10 $[M+H]^+$.

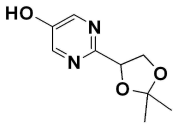
[5339] 단계 3: 5-브로모-2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘

[5340] 

[5341] 아세톤(9 mL) 중 1-(5-브로모피리미딘-2-일)에테인-1,2-다이올(860 mg, 3.93 mmol)의 용액에 2,2-다이메톡시프

로페인(9.62 mL, 78.53 mmol) 및 TsOH(67.6 mg, 0.393 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(4 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-70% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘을 수득하였다. MS = 259.0 $[M+H]^+$.

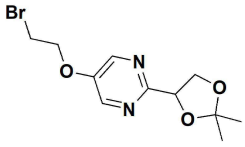
[5342] **단계 4: 2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-올**



[5343]

[5344] H_2O(2 mL) 및 1,4-다이옥세인(5 mL) 중 5-브로모-2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘(200 mg, 0.772 mmol), $Pd(dba)_2$(8.88 mg, 15.4 μmol), 다이삼차-뷰틸-[2,3,4,5-테트라메틸-6-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(37.1 mg, 77.2 μmol) 및 KOH(129.92 mg, 2.32 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 16시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 197.1 $[M+H]^+$.

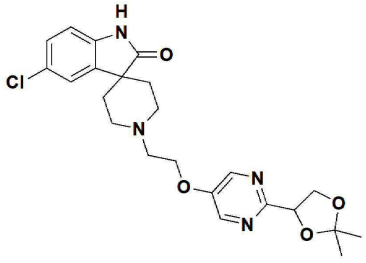
[5345] **단계 5: 5-(2-브로모에톡시)-2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘**



[5346]

[5347] N_2 분위기하에 MeCN(3 mL) 및 1,2-다이브로모에테인(5 mL) 중 2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-올(260 mg, 1.33 mmol)의 용액에 K_2CO_3(916 mg, 6.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 5-(2-브로모에톡시)-2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 303.2/305.2 $[M+H]^+$.

[5348] **단계 6: 5-클로로-1'-(2-{[2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 441)**

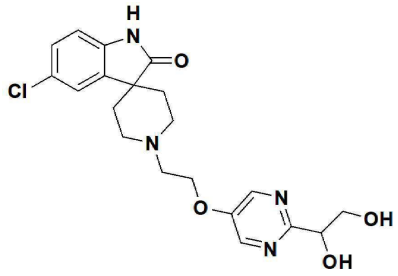


[5349]

[5350] N_2 분위기하에 MeCN(2 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘(120 mg, 396 μmol)의 용액에 $NaHCO_3$(166 mg, 1.98 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4' -피페리딘]-2-온(**중간체 B-4,** 112 mg, 475 μmol, HCl 염)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 5-클로로-1'-(2-{[2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화**

합물 441)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 459.2 $[M+H]^+$.

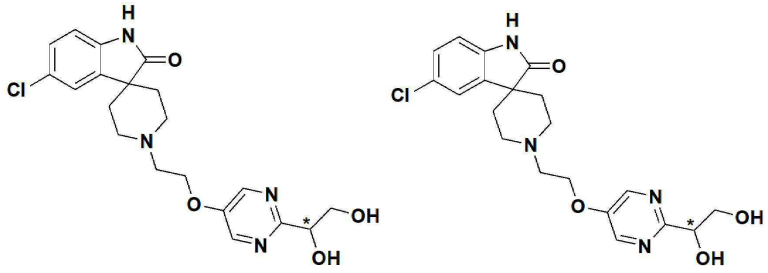
[5351] **단계 7: 5-클로로-1'-(2-{[2-(1,2-다이하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 330)**

[5352] 

[5353] THF(0.5 mL) 중 5-클로로-1'-(2-{[2-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 441**, 160 mg, 349 μmol)의 0 ℃ 용액에 12 M의 수성 HCl(0.20 mL, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 15-40% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[2-(1,2-다이하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 330**)을 수득하였다. MS = 419.3 $[M+H]^+$.

[5354] **단계 8: 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R* 또는 1*S*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[5355] **및 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S* 또는 1*R*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 378 및 379)**

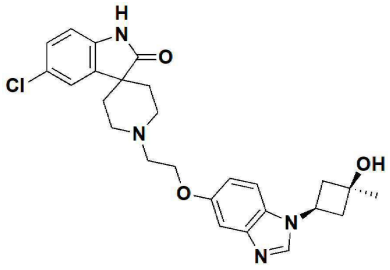
[5356] 

[5357] 5-클로로-1'-(2-{[2-(1,2-다이하이드록시에틸)피리미딘-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 330**)을 분취용 카이랄 SFC(Chiralcel IF 컬럼, CO_2 중 0.1% NH_4OH와 30-80% 헵테인:(4:1 EtOH:MeCN))로 분리하였다. 표제 화합물인 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*R* 또는 1*S*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 379**)의 제1 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 2H), 4.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.71 - 3.70 (m, 1H), 3.64 - 3.63 (m, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 4H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H). MS = 419.30 $[M+H]^+$. 표제 화합물인 5-클로로-1'-[2-({2-[(1*S* 또는 1*R*)-1,2-다이하이드록시에틸]피리미딘-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 378**)의 제2 용출 거울상 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 2H), 4.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.71 - 3.70 (m, 1H), 3.64 - 3.63 (m, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 4H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H). MS = 419.30 $[M+H]^+$.

[5358] **실시예 88**

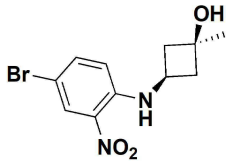
[5359] **5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다**

이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 351)



[5360]

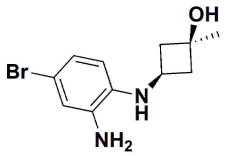
[5361] 단계 1: (시스)-3-[(4-브로모-2-나이트로페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올



[5362]

[5363] N_2 분위기하에 DMSO(25 mL) 중 4-브로모-1-플루오로-2-나이트로-벤젠(1.96 mL, 15.9 mmol), (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(2.41 g, 17.5 mmol, HCl 염) 및 DIEA(8.31 mL, 47.7 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, NH_4Cl 포화 수용액(150 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (시스)-3-[(4-브로모-2-나이트로페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 300.9/302.9 $[M+H]^+$.

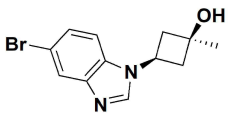
[5364] 단계 2: (시스)-3-[(2-아미노-4-브로모페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올



[5365]

[5366] EtOH(5 mL) 및 H_2O(2.5 mL) 중 (시스)-3-[(4-브로모-2-나이트로페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(300 mg, 996 μmol)의 용액에 Fe(556 mg, 9.96 mmol) 및 NH_4Cl(799 mg, 14.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 (시스)-3-[(2-아미노-4-브로모페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 270.9/272.9 $[M+H]^+$.

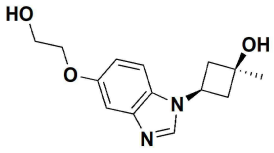
[5367] 단계 3: (시스)-3-(5-브로모-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올



[5368]

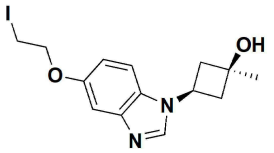
[5369] 트라이에톡시메테인(6.13 mL, 36.9 mmol) 중 (시스)-3-[(2-아미노-4-브로모페닐)아미노]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(1.00 g, 3.69 mmol)의 용액에 TsOH(63.5 mg, 369 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 (시스)-3-(5-브로모-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 281.0/283.0 $[M+H]^+$.

[5370] **단계 4: (시스)-3-[5-(2-하이드록시에톡시)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[5371] 

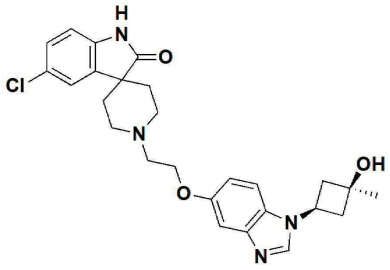
[5372] 에틸렌 글라이콜(15 mL) 중 (시스)-3-(5-브로모-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일)-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(1.30 g, 4.62 mmol)의 용액에 $CuCl_2$(124 mg, 925 μmol) 및 K_2CO_3(1.92 g, 13.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 10분 동안 퍼징한 후, 6시간 동안 130 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 1-30% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 (시스)-3-[5-(2-하이드록시에톡시)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 263.1 $[M+H]^+$.

[5373] **단계 5: (시스)-3-[5-(2-아이오도에톡시)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[5374] 

[5375] DCM(5 mL) 중 (시스)-3-[5-(2-하이드록시에톡시)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(200 mg, 762 μmol)의 용액에 I_2(169 μL, 839 μmol), 이미다졸(104 mg, 1.52 mmol) 및 PPh_3(220 mg, 839 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 (시스)-3-[5-(2-아이오도에톡시)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 373.0 $[M+H]^+$.

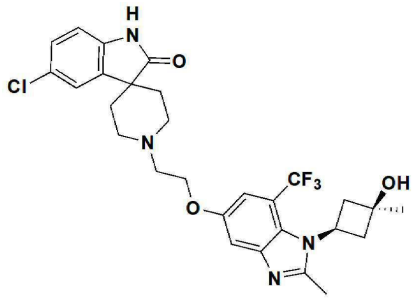
[5376] **단계 6: 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 351)**

[5377] 

[5378] MeCN(2 mL) 중 (시스)-3-[5-(2-아이오도에톡시)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(40.0 mg, 107 μmol)의 용액에 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4’-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4,** 32.3 mg, 118 μmol, HCl 염) 및 $NaHCO_3$(36.1 mg, 430 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(10 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18}, 0.2% 폼산 개질제를 포함한 H_2O 중 5-20% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 351**, 폼산 염)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 - 7.46 (m, 2H), 7.32 - 7.13 (m, 2H), 7.01 - 6.77 (m, 2H), 4.58 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 4H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 1.90 - 1.67 (m, 4H), 1.37 (s, 3H). MS = 481.3 $[M+H]^+$.

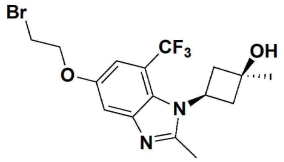
[5379] 실시예 89

[5380] 5-클로로-1'-[2-({2-메틸-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 442)



[5381]

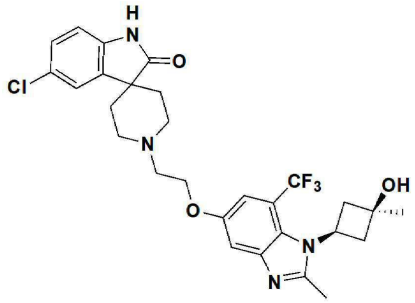
[5382] 단계 1: (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올



[5383]

[5384] *i*-PrOH(10 mL) 중 2-메틸-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올(**중간체 A-119**, 1.40 g, 4.66 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(17.5 g, 93.2 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(3.80 g, 11.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 20 g 카트리지, 0-100% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 407.1/409.1 $[M+H]^+$.

[5385] 단계 2: 5-클로로-1'-[2-({2-메틸-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



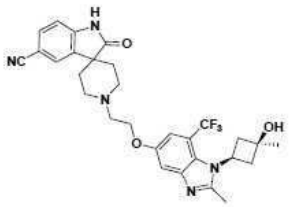
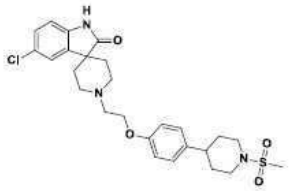
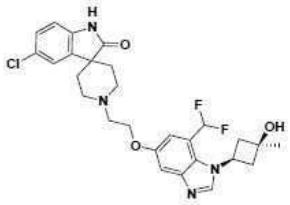
[5386]

[5387] MeCN(4 mL) 중 (시스)-3-[5-(2-브로모에톡시)-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-1-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(150 mg, 368 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 121 mg, 442 mmol, HCl 염)의 혼합물에 $NaHCO_3$(92.8 mg, 1.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge OBD C_{18} 컬럼, 30-60% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({2-메틸-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 442**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1 H), 7.51 - 7.48 (m, 1 H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.86 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.73 - 2.70 (m, 2H), 2.46 - 2.45 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2 H), 1.74 - 1.66 (m, 2 H), 1.34 (s, 3

H). MS = 563.1 $[M+H]^+$.

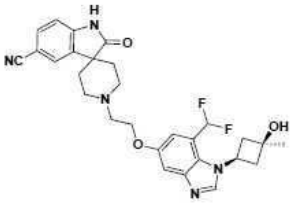
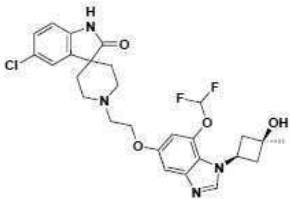
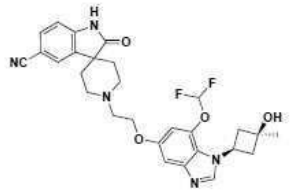
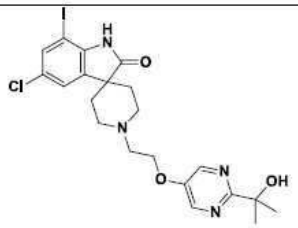
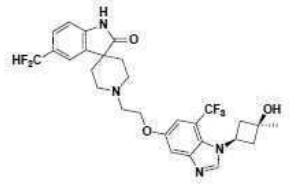
[5388] 적절한 출발 물질 또는 공통 중간체를 사용하여 **화합물 442**에 대해 기술한 것과 유사한 절차에 따라 **표 38.16**에 있는 하기 중간체를 제조하였다.

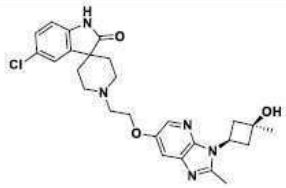
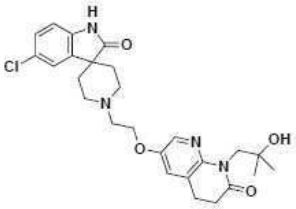
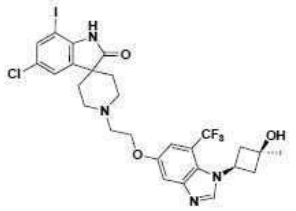
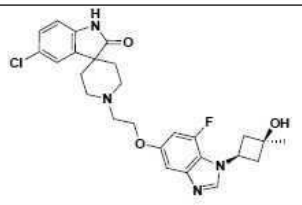
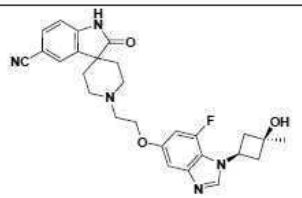
[5389] [표 38.16]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
443		1'-[2-({2-메틸-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 554.2 실측치 554.2	A-119 및 B-9
444		5-클로로-1'-{2-[4-(1-메테인설폰일피페리딘-4-일)페녹시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 518.2 실측치 518.2	**중간체 A-104에 대한 일반 절차, 단계 2 및 B-4**
445		5-클로로-1'-(2-{[7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 531.2 실측치 531.2	A-120 및 B-4

[5390]

[5391]

446		1'-(2-{[7-(다이플루오로메틸)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 522.2 실측치 522.2	A-120 및 B-9
447		5-클로로-1'-(2-{[7-(다이플루오로메톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 547.2 실측치 547.3	A-121 및 B-4
448		1'-(2-{[7-(다이플루오로메톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 538.2 실측치 538.3	A-121 및 B-9
449		5-클로로-1'-(2-((2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일)옥시)에틸)-7-아이오도스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 543.1 실측치 543.2	A-100 및 B-24
450		5-(다이플루오로메틸)-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 565.2 실측치 565.2	A-92 및 B-1

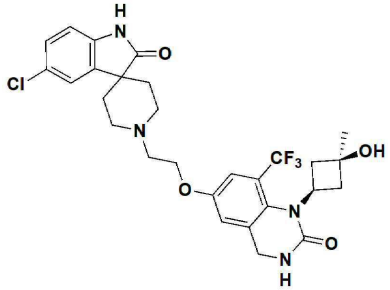
451		5-클로로-1'-[2-({2-메틸-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 496.2 실측치 496.2	A-122 및 B-4
452		5-클로로-1'-(2-{[8-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 499.2 실측치 499.2	A-105 및 B-4
453		5-클로로-7-아이오도-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 675.1 실측치 675.0	A-92 및 B-24
454		5-클로로-1'-(2-((7-플루오로-1-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)에틸)스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온	계산치 499.2 실측치 499.2	A-124 및 B-4
455		1'-(2-((7-플루오로-1-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)에틸)-2-옥소스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 490.2 실측치 490.2	A-124 및 B-9

[5392]

[5393] 실시예 90

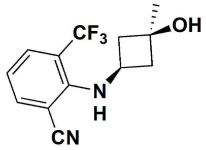
[5394] 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[5395] (화합물 456)



[5396]

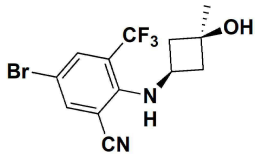
[5397] 단계 1: 2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴



[5398]

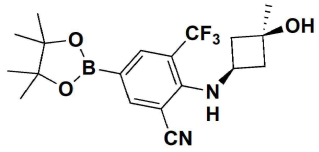
[5399] DMSO(150 mL) 중 (시스)-3-아미노-1-메틸사이클로뷰탄올(12.0 g, 87.3 mmol, HCl 염)의 용액에 2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴(15.0 g, 79.3 mmol) 및 DIEA(30.8 g, 238 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(200 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-10% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴을 수득하였다. MS = 271.1 $[M+H]^+$.

[5400] **단계 2: 5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴**

[5401] 

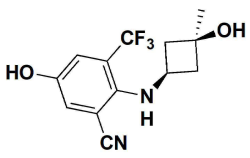
[5402] DMF(150 mL) 중 2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴(12.0 g, 44.4 mmol)의 용액에 NBS(10.3 g, 57.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, H_2O(100 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴을 수득하였다. MS = 349.0/351.0 $[M+H]^+$.

[5403] **단계 3: 2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴**

[5404] 

[5405] 1,4-다이옥세인(150 mL) 중 5-브로모-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴(9.00 g, 25.8 mmol)의 용액에 KOAc(6.32 g, 64.4 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(6.55 g, 25.8 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(1.89 g, 2.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하여 2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 397.1 $[M+H]^+$.

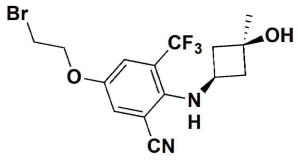
[5406] **단계 4: 5-하이드록시-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴**

[5407] 

[5408] THF(90 mL) 및 H_2O(30 mL) 중 2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴(15.0 g, 22.7 mmol, 60% 순도)의 용액에 옥손(13.9 g, 22.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 수성 Na_2SO_3(100 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고

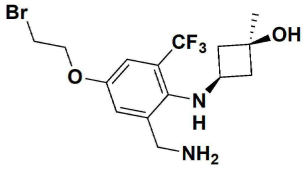
Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 80 g 카트리지, 0-37% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-하이드록시-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴을 수득하였다. MS = 287.1 $[M+H]^+$

[5409] **단계 5: 5-(2-브로모에톡시)-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴**

[5410] 

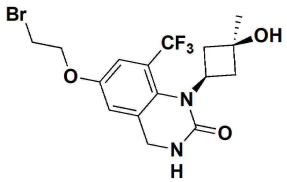
[5411] 1,2-다이브로모에테인(63.3 mL, 838 mmol) 및 MeCN(20 mL) 중 5-하이드록시-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴(6.00 g, 20.9 mmol)의 용액에 K_2CO_3(14.5 g, 105 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였다. 그 후, H_2O(80 mL)를 여과물에 첨가하였고 혼합물을 DCM(3 x 60 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 40 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴을 수득하였다. MS = 393.0/395.0 $[M+H]^+$.

[5412] **단계 6: (시스)-3-{[2-(아미노메틸)-4-(2-브로모에톡시)-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[5413] 

[5414] 0 ℃에서 THF(50 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-{[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]아미노}-3-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴(3.00 g, 7.63 mmol)의 혼합물에 Me_2S 중 10 M의 $BH_3 \cdot Me_2S$(2.29 mL, 22.9 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 5시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, MeOH(30 mL) 및 H_2O(20 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 (시스)-3-{[2-(아미노메틸)-4-(2-브로모에톡시)-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. MS = 397.0/399.0 $[M+H]^+$.

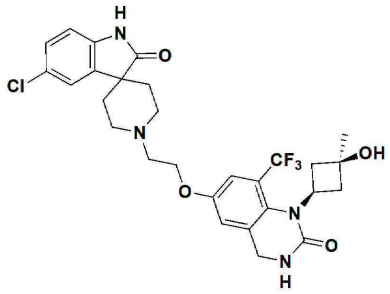
[5415] **단계 7: 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-2-온**

[5416] 

[5417] THF(5 mL) 중 (시스)-3-{[2-(아미노메틸)-4-(2-브로모에톡시)-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(200 mg, 503 μmol)의 용액에 CDI(245 mg, 1.51 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 분취용 TLC(SiO_2, 100% EtOAc)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-

1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-2-온을 수득하였다. MS = 423.0/425.0 $[M+H]^+$.

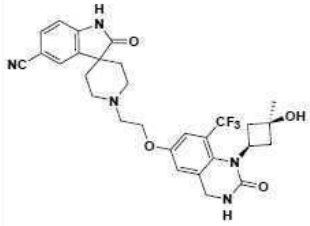
[5418] **단계 8: 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[5419] 

[5420] MeCN(2 mL) 중 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4,** 51.6 mg, 189 μmol, HCl 염)의 용액에 6-(2-브로모에톡시)-1-(3-하이드록시-3-메틸-사이클로뷰틸)-8-(트라이플루오로메틸)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-온(80.0 mg, 189 μmol) 및 $NaHCO_3$(63.5 mg, 756 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 그 후, 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 여과물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 10-30% MeCN:H_2O 중 0.04% HCl)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 456**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, HCl 염): δ 10.96 - 10.66 (m, 1.5H), 10.30 (s, 0.5H), 7.99 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 8.0, 14.0 Hz, 1H), 5.32 - 4.67 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.87 - 3.55 (m, 7H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 4H), 1.16 (s, 3H). MS = 579.1 $[M+H]^+$.

[5421] 적절한 출발 물질 또는 공통 중간체를 사용하여 **실시예 90**에 대해 기술한 단계와 유사한 절차에 따라 **표 38.17**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

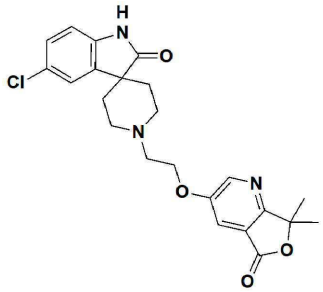
[5422] [표 38.17]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
457		2-옥소-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-8-(트라이플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-6-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 570.2 실측치 570.1	B-9

[5423]

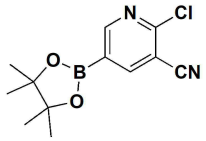
[5424] **실시예 91**

[5425] **5-클로로-1'-[2-({7,7-다이메틸-5-옥소-5*H*,7*H*-퓨로[3,4-*b*]피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 458)**



[5426]

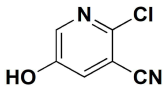
[5427] **단계 1: 2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-3-카보나이트릴**



[5428]

[5429] 1,4-다이옥세인(100 mL) 중 5-브로모-2-클로로-피리딘-3-카보나이트릴(10.0 g, 46.0 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(17.5 g, 69.0 mmol), KOAc(11.3 g, 115 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(1.88 g, 2.30 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거한 후, 혼합물을 진공 농축하여 2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-3-카보나이트릴을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다.

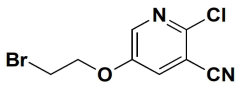
[5430] **단계 2: 2-클로로-5-하이드록시피리딘-3-카보나이트릴**



[5431]

[5432] THF(10 mL) 및 H_2O(4 mL) 중 2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-3-카보나이트릴(1.30 g, 4.91 mmol)의 용액에 옥손(2.42 g, 3.93 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, Na_2SO_3 포화 수용액(10 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-30% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 2-클로로-5-하이드록시피리딘-3-카보나이트릴을 수득하였다. MS = 155.1 $[M+H]^+$.

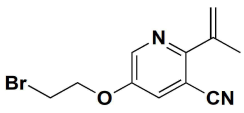
[5433] **단계 3: 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로피리딘-3-카보나이트릴**



[5434]

[5435] MeCN(7 mL) 중 2-클로로-5-하이드록시피리딘-3-카보나이트릴(550 mg, 3.56 mmol)의 용액에 K_2CO_3(2.46 g, 17.8 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(20.1 g, 107 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-30% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로피리딘-3-카보나이트릴을 수득하였다. MS = 260.9/262.9 $[M+H]^+$.

[5436] **단계 4: 5-(2-브로모에톡시)-2-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-카보나이트릴**

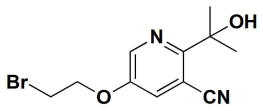


[5437]

[5438] 1,4-다이옥세인(3 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로피리딘-3-카보나이트릴(300 mg, 1.15 mmol), 2-아이소프로펜일-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(386 mg, 2.29 mmol), Cs_2CO_3(1.87 g,

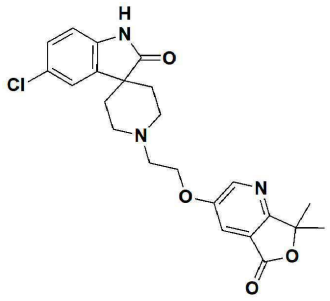
5.74 mmol) 및 $Pd(PPh_3)Cl_2$(8.05 mg, 11.5 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-20% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-카보나이트릴을 수득하였다. MS = 267.0/269.0 $[M+H]^+$.

[5439] **단계 5: 5-(2-브로모에톡시)-2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-카보나이트릴**

[5440] 

[5441] DCM(0.5 mL) 및 *i*-PrOH(10 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-카보나이트릴(100 mg, 374 μmol), 트리스(2,2,6,6-테트라메틸-3,5-헵테인다이오네이토)망가니즈(III)(22.6 mg, 37.4 μmol) 및 페닐실레인(81.0 mg, 749 μmol)의 혼합물을 탈기하고 O_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 O_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 4 g 카트리지, 0-40% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-카보나이트릴을 수득하였다. MS = 285.0/286.9 $[M+H]^+$.

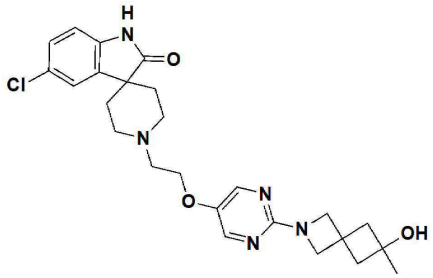
[5442] **단계 6: 5-클로로-1'-[2-({7,7-다이메틸-5-옥소-5*H*,7*H*-퓨로[3,4-*b*]피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[5443] 

[5444] MeCN(3 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-카보나이트릴(100 mg, 351 μmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 105 mg, 386 μmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(88.4 mg, 1.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하였다. 여과물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 20-50% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({7,7-다이메틸-5-옥소-5*H*,7*H*-퓨로[3,4-*b*]피리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 458**)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 4H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 4H), 1.61 (s, 6H). MS = 442.3 $[M+H]^+$.

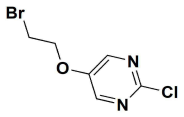
[5445] **실시예 92**

[5446] **5-클로로-1'-{2-[(2-{6-하이드록시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 459)**



[5447]

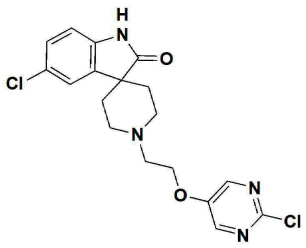
[5448] **단계 1: 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로피리미딘**



[5449]

[5450] DMF(7.661 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-올(1.00 g, 7.66 mmol)의 용액에 1,2-다이브로모에테인(15.3 mL) 및 Cs_2CO_3(7.49 g, 23.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 90 ℃에서 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 EtOAc(30 mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하였고 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 50 g 카트리지, 0-100% EtOAc/헥세인)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로피리미딘을 수득하였다. MS = 236.96 $[M+H]^+$.

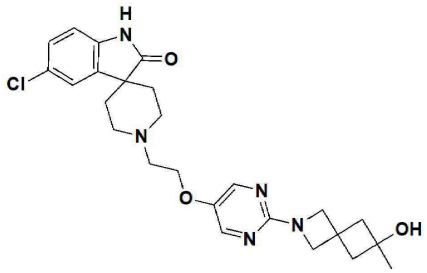
[5451] **단계 2: 5-클로로-1'-{2-[(2-클로로피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[5452]

[5453] 바이알에 5-(2-브로모에톡시)-2-클로로피리미딘(1.23 g, 5.18 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 1.34 g, 4.92 mmol, HCl 염), K_2CO_3(2.15 g, 15.5 mmol) 및 KI(860 mg, 5.18 mmol)를 첨가한 후, DMF(17.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 65 ℃에서 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 H_2O(100 mL)로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고 진공 건조시켜 5-클로로-1'-{2-[(2-클로로피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 393.2 $[M+H]^+$.

[5454] **단계 3: 5-클로로-1'-{2-[(2-{6-하이드록시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



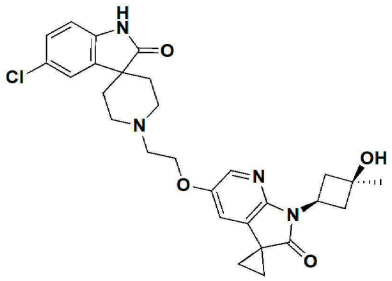
[5455]

[5456] DMSO(0.381 mL) 중 5-클로로-1'-{2-[(2-클로로피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(75.0 mg, 0.191 mmol) 및 6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-6-올(156 mg, 0.954 mmol, HCl 염)의 용액에 트라이에틸아민(0.132 mL, 0.954 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 100 ℃에서 마이크로파

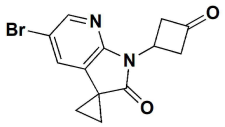
조사하에 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(1 mL) 및 MeCN(1 mL)으로 희석하였다. 생성된 용액을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% NH_4OH 개질제를 포함한 H_2O 중 5-50% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-{2-[(2-{6-하이드록시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}피리미딘-5-일)옥시]에틸}-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**(화합물 459)**을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 29/30H): δ 10.41 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.27 - 4.02 (m, 2H), 3.94 - 3.77 (m, 4H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.73 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 3H), 1.77 - 1.57 (m, 4H), 1.12 (s, 3H). MS = 484.28 $[M+H]^+$.

[5457] **실시예 93**

[5458] **5-클로로-1'-(2-{2'-옥소-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-5'-일옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 460)**

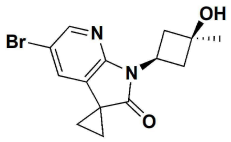
[5459] 

[5460] **단계 1: 5'-브로모-1'-(3-옥소사이클로뷰틸)스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온**

[5461] 

[5462] DMF(8.37 mL) 중 5'-브로모-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온(600 mg, 2.51 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.04 g, 7.53 mmol)을 첨가한 후, 3-브로모사이클로뷰탄-1-온(0.56 g, 3.77 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 실온에서 교반되게 한 후, H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과한 후, 진공 농축하여 5'-브로모-1'-(3-옥소사이클로뷰틸)-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 307.02 $[M+H]^+$.

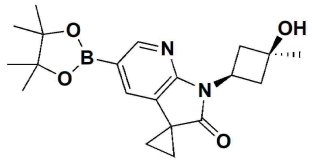
[5463] **단계 2: 5'-브로모-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온**

[5464] 

[5465] 0 ℃에서 THF(11.4 mL) 중 5'-브로모-1'-(3-옥소사이클로뷰틸)-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온(700 mg, 2.28 mmol)의 용액에 THF 중 3.0 M의 메틸 마그네슘 브로마이드 용액(0.836 mL, 2.51 mmol)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반되게 한 후, NH_4Cl 포화 수용액(30 mL)으로 퀜칭하였고 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과한 후, 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 50 g 카트리지, 0-100% EtOAc/헥세인)로 정제하여 5'-브로모-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이

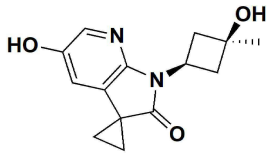
로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온을 수득하였다. MS = 323.1 $[M+H]^+$.

[5466] **단계 3: 1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온**

[5467] 

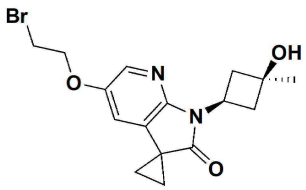
[5468] 1,4-다이옥세인(4.95 mL) 중 5'-브로모-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온(480 mg, 1.49 mmol) 및 비스(피나콜레이토)다이보론(0.566 g, 2.23 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(0.121 g, 0.149 mmol) 및 KOAc(0.437 g, 4.46 mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 N_2를 5분 동안 살포한 후, 반응물을 16시간 동안 90 ℃에서 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 EtOAc(20 mL)로 희석하고 셀라이트에서 여과하였다. 생성된 여과물을 진공 농축하여 1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 371.3 $[M+H]^+$.

[5469] **단계 4: 5'-하이드록시-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온**

[5470] 

[5471] MeOH(7.43 mL) 중 1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-5'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온(550 mg, 1.49 mmol)의 용액에 H_2O 중 30% H_2O_2(0.486 mL, 4.46 mmol)를 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 후, MeOH(20 mL)로 희석하고 진공 농축하여 5'-하이드록시-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 261.1 $[M+H]^+$.

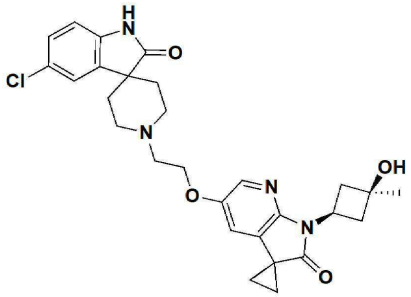
[5472] **단계 5: 5'-(2-브로모에톡시)-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온**

[5473] 

[5474] DMF(1.54 mL) 중 5'-하이드록시-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온(400 mg, 1.54 mmol)의 용액에 1,2-다이브로모에테인(7.68 mL) 및 Cs_2CO_3(1.502 g, 4.61 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 90 ℃에서 가열한 후, 실온까지 냉각하고 EtOAc(30 mL)로 희석하였다. 용액을 셀라이트에서 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-70% EtOAc/헥세인)로 정제하여 5'-(2-브로모에톡시)-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온을 수득하였다. MS = 367.13 $[M+H]^+$.

[5475] **단계 6: 5-클로로-1'-(2-{2'-옥소-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로**

[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-5'-일옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

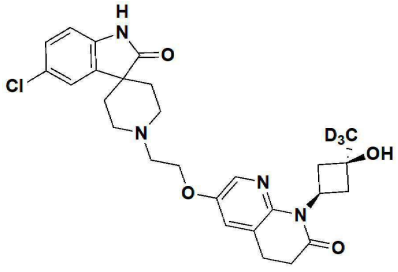


[5476]

[5477] DMF(1.361 mL) 중 5'-(2-브로모에톡시)-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-2'-온(100 mg, 0.272 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 74.0 mg, 0.272 mmol, HCl 염)의 용액에 K_2CO_3(113 mg, 0.817 mmol) 및 KI(45.0 g, 0.272 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 60 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(1.5 mL) 및 MeCN(0.5 mL)으로 희석한 후, 여과하였다. 여과물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Kinetex C_{18} 컬럼, 0.1% 폼산 개질제를 포함한 H_2O 중 5-50% MeCN)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{2'-옥소-1'-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-1',2'-다이하이드로스파이로[사이클로프로페인-1,3'-피롤로[2,3-*b*]피리딘]-5'-일옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 460**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 6H), 1.58 - 1.53 (m, 2H), 1.31 (s, 3H). MS = 523.17 $[M+H]^+$.

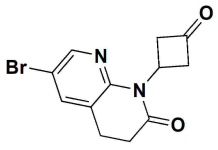
[5478] **실시예 94**

[5479] **5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-(^{2}H_3)메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 461)**



[5480]

[5481] **단계 1: 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

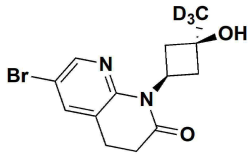


[5482]

[5483] DMF(100 mL) 중 6-브로모-3,4-다이하이드로-1*H*-1,8-나프티리딘-2-온(5.00 g, 22.0 mmol)의 용액에 K_2CO_3(9.13 g, 66.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 60 ℃에서 교반한 후, 3-브로모사이클로뷰탄-1-온(4.92 g, 33.0 mmol)을 주사기 펌프로 20시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 H_2O(200 mL)에 부었고, 고체를 침전시켰다. 고체를 여과를 통해 단리하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 295.04

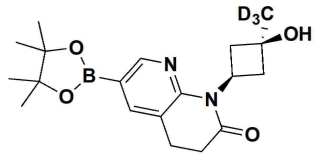
$[M+H]^+$.

[5484] **단계 2: 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[5485] 

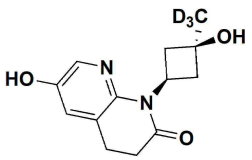
[5486] 0 ℃에서 THF(73.5 mL) 중 6-브로모-1-(3-옥소사이클로뷰틸)-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(4.34 g, 14.7 mmol)의 용액에 Et_2O 중 1.0 M의 CD_3MgI(17.6 mL, 17.6 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온까지 가온되게 두고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액(100 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 후, 진공 농축하였다. 잔류물을 DCM에 용해하였고, 고체를 여과하여 제거하였고 여과물을 진공 농축하여 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 314.1 $[M+H]^+$.

[5487] **단계 3: 1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[5488] 

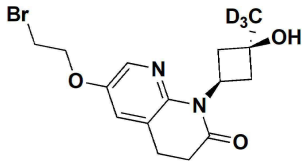
[5489] 1,4-다이옥세인(61.8 mL) 중 6-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(4.13 g, 12.4 mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(4.71 g, 18.5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(0.904 g, 1.24 mmol) 및 KOAc(3.64 g, 37.1 mmol)의 용액에 N_2를 살포한 후, 16시간 동안 90 ℃에서 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 EtOAc(150 mL)로 희석한 후, 셀라이트에서 여과하였다. 생성된 여과물을 진공 농축하여 1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 362.34 $[M+H]^+$.

[5490] **단계 4: 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[5491] 

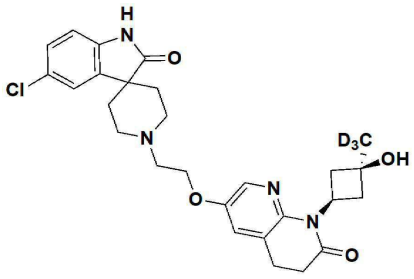
[5492] MeOH(61.7 mL) 중 1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(4.46 g, 12.346 mmol)의 용액에 H_2O 중 30% H_2O_2(3.78 mL, 37.0 mmol)를 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반되게 한 후, 진공 농축하여 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 252.2 $[M+H]^+$.

[5493] **단계 5: 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**

[5494] 

[5495] 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.00 g, 3.98 mmol)을 DMF(3.98 mL)에 용해한 후, Cs_2CO_3(3.89 g, 11.9 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(13.3 mL)을 첨가하였고 반응물을 8시간 동안 90 ℃에서 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 50 g 카트리지, 0-100% EtOAc/헥세인)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 358.16 $[M+H]^+$.

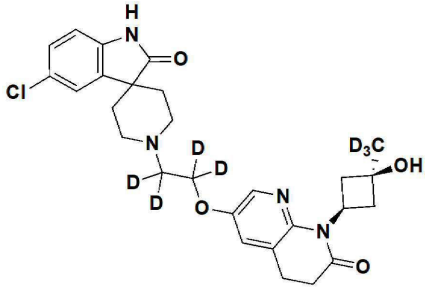
[5496] **단계 6: 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[5497] 

[5498] DMF(2.79 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(500 mg, 1.40 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 0.381 g, 1.40 mmol, HCl 염)의 용액에 K_2CO_3(0.579 g, 4.19 mmol) 및 KI(0.232 g, 1.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 60 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 H_2O(20 mL) 위에 붓고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 합하고 H_2O(50 mL) 중 5% LiCl 용액으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 조생성물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 30 g C_{18} 카트리지, 0.1% NH_4OH를 포함한 5-50% MeCN/H_2O)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 461**)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.82 - 2.77 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H). MS = 514.27 $[M+H]^+$.

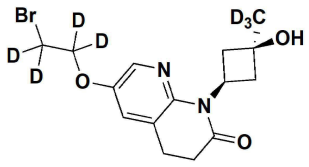
[5499] **실시예 95**

[5500] **5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-($^2H_3$)메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)(1,1,2,2-$^2H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 462)**



[5501]

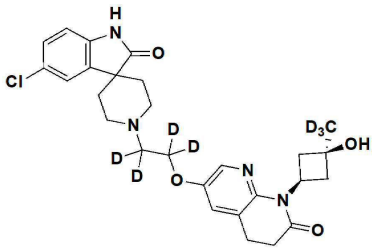
[5502] **단계 1: 6-[2-브로모(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에톡시]-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^{2}H_3$)메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온**



[5503]

[5504] DMF(23.9 mL) 중 6-하이드록시-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^{2}H_3$)메틸사이클로뷰틸]-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(**실시예 94**, 단계 4, 3.00 g, 11.9 mmol)의 용액에 다이브로모($^{2}H_4$)에테인(45.8 g, 239 mmol) 및 Cs_2CO_3(11.7 g, 35.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 8시간 동안 90 ℃에서 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 EtOAc(100 mL)로 희석하고 셀라이트를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 100 g 카트리지, 0-80% EtOAc/헥세인)로 정제하여 6-[2-브로모(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에톡시]-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^{2}H_3$)메틸사이클로뷰틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-2-온을 수득하였다. MS = 362.2 $[M+H]^+$.

[5505] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-($^{2}H_3$)메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



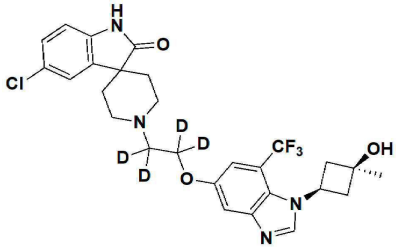
[5506]

[5507] DMF(7.729 mL) 중 6-[2-브로모(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에톡시]-1-[(시스)-3-하이드록시-3-($^{2}H_3$)메틸사이클로뷰틸]-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2-온(1.40 g, 3.86 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 1.06 g, 3.86 mmol, HCl 염)의 용액에 K_2CO_3(1.60 g, 11.6 mmol) 및 KI(0.642 g, 3.86 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 60 ℃에서 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 그 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 조생성물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 30 g C_{18} 카트리지, 0.1% NH_4OH를 포함한 5-50% MeCN/H_2O)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({7-옥소-8-[(시스)-3-하이드록시-3-($^{2}H_3$)메틸사이클로뷰틸]-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 462**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 22/24 H): δ 10.43 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz,

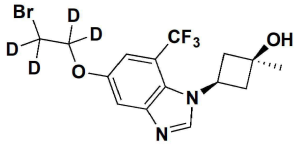
1H), 7.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.17 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 4H). MS = 518.3 $[M+H]^+$.

[5508] **실시예 97**

[5509] **5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)(1,1,2,2-$^2H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 463)**

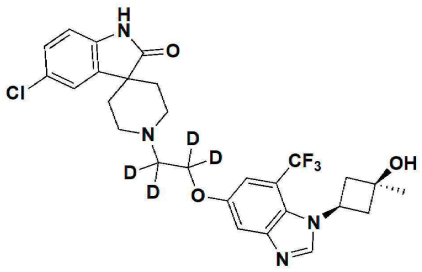
[5510] 

[5511] **단계 1: (시스)-3-{5-[2-브로모(1,1,2,2-$^2H_4$)에톡시]-7-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조다이아졸-1-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[5512] 

[5513] DMF(1.747 mL) 중 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올(**중간체 A-92**, 250 mg, 0.873 mmol) 및 Cs_2CO_3(0.854 g, 2.62 mmol)의 용액에 다이브로모($^2H_4$)에테인(0.838 g, 4.367 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 90 ℃에서 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 EtOAc(30 mL)로 희석한 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하였고 여과물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 25 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 (시스)-3-{5-[2-브로모(1,1,2,2-$^2H_4$)에톡시]-7-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조다이아졸-1-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 397.2/399.2 $[M+H]^+$.

[5514] **단계 2: 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)(1,1,2,2-$^2H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

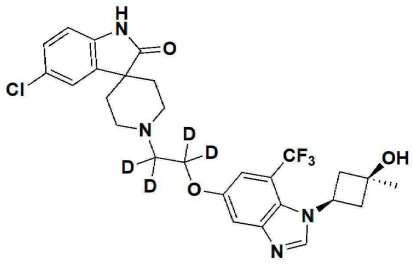
[5515] 

[5516] DMF(1.29 mL) 중 (시스)-3-{5-[2-브로모(1,1,2,2-$^2H_4$)에톡시]-7-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조다이아졸-1-일}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(257 mg, 0.647 mmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 0.177 g, 0.647 mmol, HCl 염)의 용액에 K_2CO_3(0.268 g, 1.94 mmol) 및 KI(0.107 g, 0.647 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 60 ℃에서 가열한 후, 실온까지 냉각하였고 용액을 H_2O(1.5 mL) 및 MeCN(1.5 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 30 g C_{18} 카트리지, 0.1% NH_4OH를 포함한 5-60% MeCN/H_2O)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰

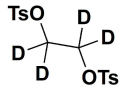
틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 463**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.51 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 4H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.27 (s, 3H). MS = 553.2 $[M+H]^+$.

[5517] **실시예 97에 대한 대안 절차**

[5518] **5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 463)**

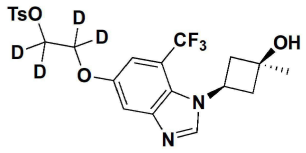
[5519] 

[5520] **단계 1: 1-메틸-4-({2-[(4-메틸벤젠설폰일)옥시](1,1,2,2-$^{2}H_4$)에톡시}설폰일)벤젠**

[5521] 

[5522] DCM(150 mL) 중 ($^{2}H_4$)에테인-1,2-다이올(5.00 g, 75.7 mmol) 및 TsCl(31.7 g, 166 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 TEA(26.3 mL, 189 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물(300 mL)에 붓고 DCM(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O(200 mL) 중 10% w/w 시트르산 및 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 30분 동안 MTBE(150 mL)에서 연화하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 수집하였고, 이를 진공 건조시켜 1-메틸-4-({2-[(4-메틸벤젠설폰일)옥시](1,1,2,2-$^{2}H_4$)에톡시}설폰일)벤젠을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 374.9 $[M+H]^+$.

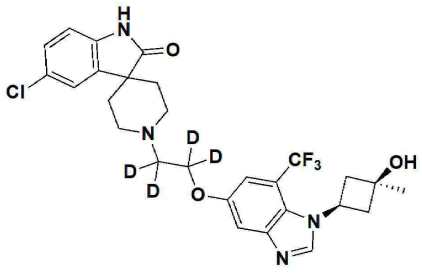
[5523] **단계 2: 2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트**

[5524] 

[5525] DMF(60 mL) 중 1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올(**중간체 A-92**, 1.00 g, 3.49 mmol), 1-메틸-4-({2-[(4-메틸벤젠설폰일)옥시](1,1,2,2-$^{2}H_4$)에톡시}설폰일)벤젠(3.92 g, 10.5 mmol) 및 K_2CO_3(1.45 g, 10.5 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Sepaflash 20 g 카트리지, 0-80% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)에틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트를 수득하였다. MS =

489.1 $[M+H]^+$.

[5526] **단계 3: 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)(1,1,2,2-$^2H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 463)**

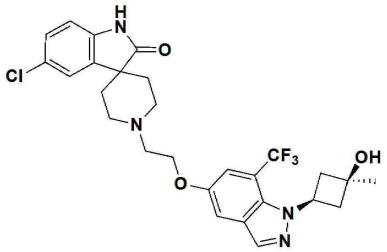


[5527]

[5528] MeCN(30 mL) 중 2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)(1,1,2,2-$^2H_4$)에틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트(700 mg, 1.43 mmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 431 mg, 1.58 mmol, HCl 염) 및 $NaHCO_3$(602 mg, 7.16 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 고체를 침전시켰다. 고체를 여과를 통해 단리하였고 필터 케이크를 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 5-50% MeCN:H_2O 중 0.04% HCl)로 추가 정제하여 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)(1,1,2,2-$^2H_4$)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 463, HCl 염, 24/24 H)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (br s, 0.5H), 10.81 (s, 0.5H), 10.73 (s, 0.5H), 10.49 (br s, 0.5H), 9.08 - 9.03 (m, 1H), 7.99 (s, 0.5H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (s, 0.5H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 3.88 - 3.59 (m, 4H), 2.67 - 2.50 (m, 5H), 2.21 - 1.97 (m, 1H), 1.98 - 1.95 (m, 2H), 1.34 (s, 3H). MS = 552.9 $[M+H]^+$.

[5529] **실시예 98**

[5530] **5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 464)**



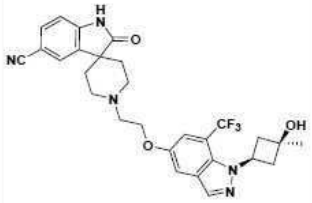
[5531]

[5532] MeCN(4 mL) 중 2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트(**중간체 A-123**, 80.0 mg, 165 μmol), 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 49.6 mg, 182 μmol, HCl 염) 및 $NaHCO_3$(69.4 mg, 826 μmol)의 혼합물을 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 여과하였다. 여과물을 감압 농축하였다. 여과물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna C_{18} 컬럼, 5-35% MeCN:H_2O 중 0.04% HCl)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 464**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, HCl 염): δ 10.80 (s, 0.5H), 10.73 (s, 0.5H), 10.60 (br s, 0.5H), 10.09 (s, 0.5H), 8.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 0.5H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.5H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 4.54 - 4.53 (m, 2H),

3.90 - 3.75 (m, 5H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.76 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 2H), 1.16 (s, 3H). MS = 549.2 $[M+H]^+$.

[5533] 적절한 출발 물질 또는 공통 중간체를 사용하여 **실시예 98**에 대해 기술한 단계와 유사한 절차에 따라 **표 38.20**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

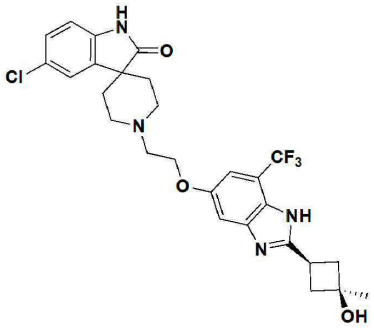
[5534] [표 38.20]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
465		2-옥소-1'-[2-({1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인다졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 540.2 실측치 540.2	A-123 및 B-9

[5535]

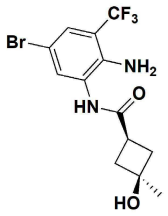
[5536] **실시예 99**

[5537] **5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 466)**



[5538]

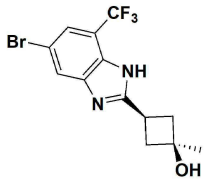
[5539] **단계 1: (시스)-*N*-[2-아미노-5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰테인-1-카복스아마이드**



[5540]

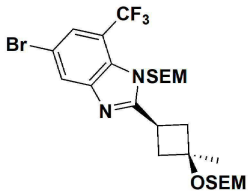
[5541] DCM(30 mL) 중 3-하이드록시-3-메틸-사이클로뷰테인카복실산(1.53 g, 11.8 mmol)의 용액에 DIEA(5.12 mL, 29.4 mmol) 및 HATU(5.37 g, 14.1 mmol)를 첨가하였다. 20분 동안 실온에서 교반한 후, 5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)벤젠-1,2-다이아민(3.00 g, 11.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, H_2O(50 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 (시스)-*N*-[2-아미노-5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰테인-1-카복스아마이드를 수득하였다. MS = 367.0/369.0 $[M+H]^+$.

[5542] **단계 2: (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올**

[5543] 

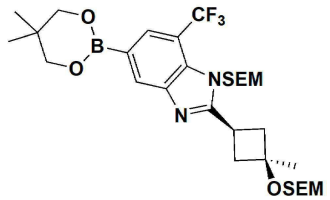
[5544] 아세트산(50 mL) 중 (시스)-*N*-[2-아미노-5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰테인-1-카복스아마이드(5.00 g, 13.6 mmol)의 용액을 90 ℃까지 가열하고 5시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 0 ℃까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 Na_2CO_3 포화 수용액을 첨가하여 pH = 7까지 조정한 후, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Sepaflash 40 g 카트리지, 0-60% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올을 수득하였다. MS = 349.0/350.9 $[M+H]^+$.

[5545] **단계 3: 5-브로모-2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸**

[5546] 

[5547] THF(20 mL) 중 (시스)-3-[5-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-일]-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(1.50 g, 4.30 mmol)의 0 ℃ 용액에 NaH(309 mg, 7.73 mmol, 광물유 중 60%)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 0 ℃에서 교반한 후, THF(8 mL) 중 SEMCl(1.52 mL, 8.59 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온한 후, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 0 내지 10 ℃까지 냉각하고 NH_4Cl 포화 수용액(20 mL)으로 퀜칭한 후, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Welch Xtimate C_{18} 컬럼, 45-65% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여
5-브로모-2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸을 수득하였다. MS = 609.0/611.0 $[M+H]^+$

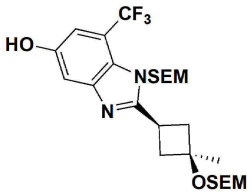
[5548] **단계 4: 5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸**

[5549] 

[5550] 1,4-다이옥세인(5 mL) 중 5-브로모-2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸(300 mg, 492 μmol), KOAc(72.4 mg, 738 μmol), $Pd(dppf)Cl_2$(18.0 mg, 24.6 μmol) 및 비스(네오펜틸 글라이콜레이토)다이보론(222 mg, 984 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 90 ℃까지 가열하고 3시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸을 수득하였고, 이를 추가 정

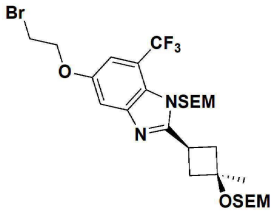
제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 575.3 $[M-C_5H_8+H]^+$

[5551] **단계 5: 2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올**

[5552] 

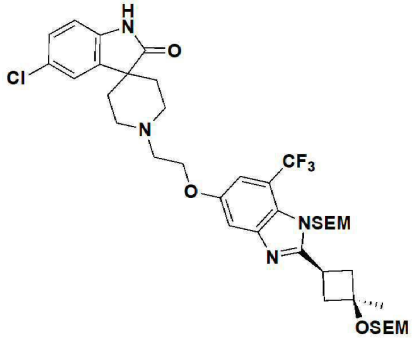
[5553] THF(6 mL) 및 H_2O(2 mL) 중 5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸(600 mg, 934 μmol)의 용액에 옥손(861 mg, 1.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, Na_2SO_3 포화 수용액(30 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Biotage 12 g 카트리지, 0-19% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올을 수득하였다. MS = 547.2 $[M+H]^+$.

[5554] **단계 6: 5-(2-브로모에톡시)-2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸**

[5555] 

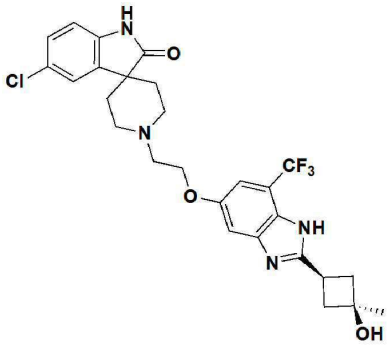
[5556] *i*-PrOH(5 mL) 중 2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-올(130 mg, 238 μmol) 및 1,2-다이브로모에테인(206 μL, 2.38 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(232 mg, 713 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃까지 가열하고 12시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Sepaflash 4 g 카트리지, 0-15% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 5-(2-브로모에톡시)-2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸을 수득하였다. MS = 653.1/655.1 $[M+H]^+$

[5557] **단계 7: 5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**

[5558] 

[5559] MeCN(3 mL) 중 5-(2-브로모에톡시)-2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸(60.0 mg, 91.78 μmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 30.1 mg, 110 μmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(38.6 mg, 459 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 809.3 $[M+H]^+$.

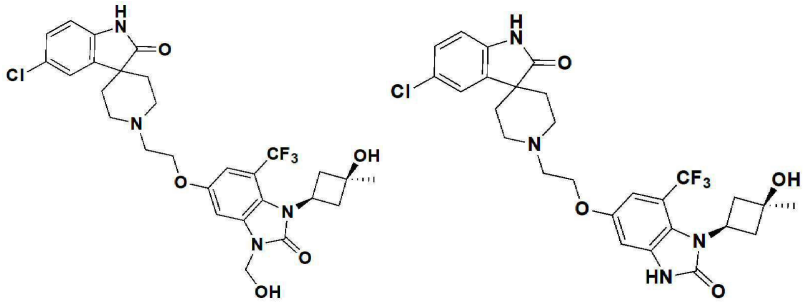
[5560] **단계 8: 5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 466)**

[5561] 

[5562] DCM(2 mL) 중 5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-메틸-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메톡시}사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(90.0 mg, 111 μmol)의 혼합물에 TFA(165 μL, 2.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한 후, DCM을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 THF(2 mL)에 용해한 후, H_2O 중 30% $NH_3 \cdot H_2O$(285 μL, 2.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 감압 농축하여 THF를 제거하였다. 잔류 혼합물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C_{18} 컬럼, 30-60% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({2-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 466**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.43 (br s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 2.90 - 2.85 (m, 4H), 2.73 - 2.68 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 4H), 1.80 - 1.70 (m, 4H), 1.19 (s, 3H). MS = 549.1 $[M+H]^+$.

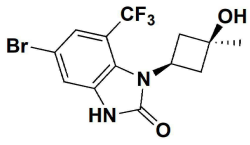
[5563] **실시예 100**

[5564] **5-클로로-1'-(2-{[3-(하이드록시메틸)-2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 467) 및 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 468)**



[5565]

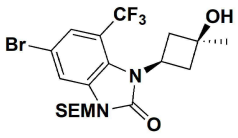
[5566] **단계 1: 5-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온**



[5567]

[5568] THF(20 mL) 중 (시스)-3-{[2-아미노-4-브로모-6-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸사이클로뷰탄-1-올(**중간체 A-92**에 대한 일반 절차, 단계 3, 2.00 g, 5.90 mmol) 및 카보닐 다이이미다졸(1.43 g, 8.85 mmol)의 용액을 50 ℃까지 가온하고 16시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 진공 농축하였다. 잔류물을 THF(30 mL) 및 H_2O(10 mL)에 용해하였고 LiOH · H_2O(1.01 g, 24.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 5-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 365.0/367.0 $[M+H]^+$.

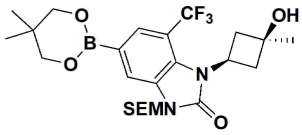
[5569] **단계 2: 6-브로모-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온**



[5570]

[5571] THF(30 mL) 중 5-브로모-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온(2.70 g, 7.39 mmol)의 0 ℃ 혼합물에 NaH(887 mg, 22.2 mmol, 광물유 중 60%)를 나누어 첨가하였다. (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실레인(2.62 mL, 14.8 mmol)을 0 ℃ 반응 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0 ℃에서 교반한 후, 얼음물(30 mL)로 퀜칭하였다. 추가로 10분 동안 0 ℃에서 교반한 후, 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Sepaflash 20 g 카트리지, 0-60% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-브로모-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온을 수득하였다. MS = 495.0/497.0 $[M+H]^+$.

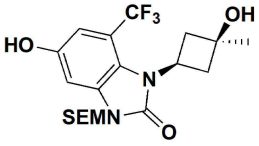
[5572] **단계 3: 6-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온**



[5573]

[5574] 1,4-다이옥세인(15 mL) 중 6-브로모-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온(1.20 g, 2.42 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(88.6 mg, 121 μmol), KOAc(357 mg, 3.63 mmol) 및 비스(네오펜틸 글라이콜레이토)다이보론(1.09 g, 4.84 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 (3회) 퍼징한 후, 혼합물을 3시간 동안 90 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하여 6-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 461.2 $[M-C_5H_8+H]^+$.

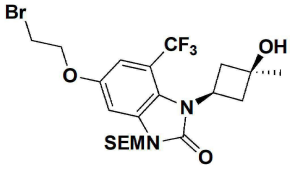
[5575] **단계 4: 6-하이드록시-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온**



[5576]

[5577] THF(16 mL) 및 H_2O(8 mL) 중 6-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온(2.30 g, 4.35 mmol)의 용액에 옥손(4.01 g, 6.53 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2SO_3 포화 수용액(20 mL)으로 퀜칭하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 6-하이드록시-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 433.2 $[M+H]^+$.

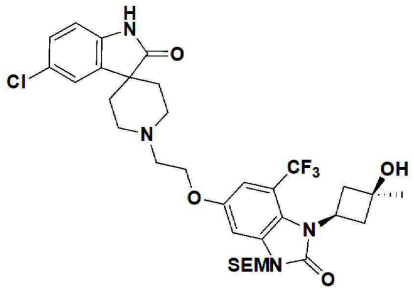
[5578] **단계 5: 6-(2-브로모에톡시)-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온**



[5579]

[5580] *i*-PrOH(20 mL) 중 6-하이드록시-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온(1.60 g, 3.70 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인(2.79 mL, 37.0 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(3.62 g, 11.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(Sepaflash 20 g 카트리지, 0-18% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 6-(2-브로모에톡시)-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온을 수득하였다. MS = 539.1/541.0 $[M+H]^+$.

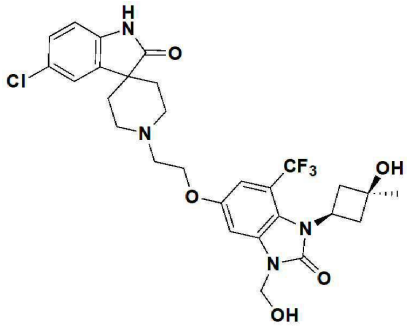
[5581] **단계 6: 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**



[5582]

[5583] MeCN(5 mL) 중 6-(2-브로모에톡시)-3-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-4-(트라이플루오로메틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-2-온(100 mg, 185 μmol) 및 5-클로로-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**중간체 B-4**, 50.6 mg, 185 μmol, HCl 염)의 용액에 $NaHCO_3$(77.9 mg, 927 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃까지 가온하고 16시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS = 695.2 $[M+H]^+$.

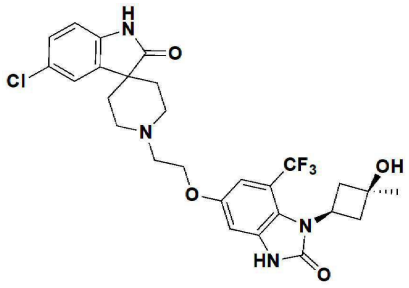
[5584] **단계 7: 5-클로로-1'-(2-{[3-(하이드록시메틸)-2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 467)**



[5585]

[5586] DCM(1 mL) 중 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(70.0 mg, 101 μmol)의 혼합물에 TFA(74.8 μL, 1.01 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Phenomenex Luna OBD C_{18} 컬럼, 5-35% MeCN:H_2O 중 0.04% HCl)로 정제하여 5-클로로-1'-(2-{[3-(하이드록시메틸)-2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(**화합물 467**, HCl 염)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.82 (s, 0.5H), 10.74 (s, 0.5H), 10.41 (br s, 0.5H), 10.02 (br s, 0.5H), 8.00 (s, 0.5H), 7.40 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.16 (s, 0.5H), 7.06 (s, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.62 - 6.50 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.27 - 5.15 (m, 1H), 4.52 - 4.50 (m, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.95 - 3.50 (m, 6H), 3.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 3H), 2.18 - 1.90 (m, 2H), 1.23 (s, 3H). MS = 595.1 $[M+H]^+$.

[5587] **단계 8: 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(화합물 468)**

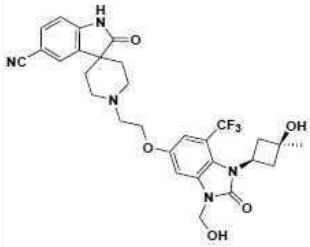
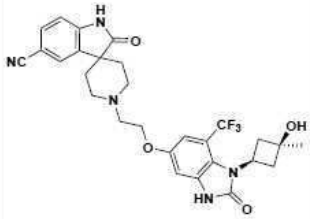


[5588]

[5589] THF(2 mL) 중 5-클로로-1'-(2-{[3-(하이드록시메틸)-2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온(170 mg, 286 μmol)의 용액에 H_2O 중 30% $NH_3 \cdot H_2O$(4.00 mL, 31.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(Waters Xbridge OBD C_{18} 컬럼, 20-55% MeCN:H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 5-클로로-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온**(화합물 468)**을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.38 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 3H), 3.21 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 4H), 2.71 - 2.67 (m, 2H), 2.20 - 2.18 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.27 (s, 3H). MS = 565.2 $[M+H]^+$.

[5590] 적절한 출발 물질 또는 공통 중간체를 사용하여 **실시예 100**에 대해 기술한 단계와 유사한 절차에 따라 **표 38.21**에 있는 하기 화합물을 제조하였다.

[5591] [표 38.21]

#	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$	사용한 중간체
469		1'-(2-{[3-(하이드록시메틸)-2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 586.2 실측치 586.1	B-9
470		2-옥소-1'-[2-({2-옥소-1-[(시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로뷰틸]-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1*H*-1,3-벤조다이아졸-5-일}옥시)에틸]-1,2-다이하이드로스파이로[인돌-3,4'-피페리딘]-5-카보나이트릴	계산치 556.2 실측치 556.2	B-9

[5592]

[5593] 생물학적 실시예

[5594] **실시예 B1**

[5595] 본 실시예는 본 개시의 화합물들이 APOL1에 의한 칼슘 수송을 억제할 수 있음을 보여준다.

[5596] 유전적으로 암호화된 칼슘 지표인 GCaMP6f를 안정적으로 발현시키고, APOL1 G2(HEK T-REx/GCaMP6f/APOL1 G2 K6.3)를 유도 가능하게 발현시키기 위해 HEK293 클론 세포주를 생성하였다. 다음의 표준 완전 배지에서 세포를

유지시켰다. 표준 완전 배지: 4.5 g/L 글루코스 및 피루브산 소듐(BioWhittaker, Lonza, BE12-614F)이 있는 DMEM[10% FBS Performance Plus(Gibco, 16000044), 1% 페니실린-스트렙토마이신(BioWhittaker, DE17-602E), 2 mM 울트라글루타민-1(BioWhittaker cat. BE 17-605/U1), 50 μg/mL 제오신(InvivoGen, ant-zn), 2.5 μg/mL 블라스티시딘(InvivoGen, ant-bl-5) 및 25 μg/mL 하이그로마이신(InvivoGen, ant-hg)으로 보충함]. 표준 증식 조건은 각각 2일, 3일 또는 4일 후에 처리될 T225 플라스크에서 $9x10^6$개, $4x10^6$개, $2x10^6$개의 세포를 평판 배양하는 것으로 구성되었다.

[5597] DMSO(8점 용량 반응 중복) 중 20배 연속 희석 화합물을 함유하는 소스 플레이트를 생성하였다. 다음에, 0.8 μL의 화합물을 소스 플레이트에서 목적지 플레이트로 옮겼고, 목적지 플레이트는 79.2 μL의 무-Ca^{2+} 타이로드(Tyrode) 완충제(130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 5 mM $NaHCO_3$, pH 7.4인 20 mM HEPES)로 미리 채웠다. 목적지 플레이트를 혼합을 위해 플레이트 진탕기(2000 rpm에서 5초)에 위치시켰다. 이 과정은 목적지 플레이트에서 2배 농축된 화합물 용액을 생성하였다. CyBi®-Well 디스펜서로 모든 전달 및 혼합 단계를 수행하였다.

[5598] 세포를 DPBS(Euroclone, ECB4004L)로 부드럽게 세척하여 분열시킨 후, 트립신-EDTA 용액(Euroclone, ECB3052D)과 함께 5분간 배양(가습, 37 ℃, 5% CO_2 포함)하였다. 분리된 세포를 선택적 제제 없이 표준 완전 배지로 희석시키고, 계수하고 나서, MATRIX WellMate 디스펜서를 사용하여 384 MTP 마이크로플레이트(GR4332CPL, Twin Helix)(25 μL/웰에서 10,000개 세포/웰)에서 평판 배양하였다. 플레이트를 가습 인큐베이터(37 ℃, 5% CO_2 포함)에 밤새 넣어 두었다. 다음 날, 표준 완전 배지에서 20 ng/mL로 20 μL의 독시사이클린(Sigma, D9891)을 CyBi ®Drop 디스펜서를 사용해서 세포에 첨가하여 APOL1 G2 발현을 유도하였다. 6시간 배양(가습, 37 ℃, 5% CO_2 포함) 후에, 최종 세척 후 각 웰에 10 μL의 완충제가 남아있도록 BIOTEK 마이크로플레이트 세척기를 사용해서, 세포를 무-Ca^{2+} 타이로드 완충제(130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 5 mM $NaHCO_3$, pH 7.4인 20 mM HEPES)로 3회 세척하였다. 이어서, 분석 플레이트를 실온에서 10분 동안 보관하였다. 다음에, CyBi®-Well 디스펜서를 사용해서 10 μL의 희석시킨 화합물을 2배 화합물 플레이트에서 분석 플레이트로 옮겼다. 이어서, 화합물 인큐베이션을 실온에서 10분 동안 수행하였다. 분석 플레이트를 $FLIPR^{TETRA}$에 옮겼고 20 μL의 10 mM Ca^{2+}(최종 농도 = 5 mM) 타이로드 완충제를 주입하였다.

[5599] 하기 표 39는 본 실험에서 얻은 데이터를 요약한다. 달리 명시되지 않는 한, AC_{50} 및 값을 별개의 일자에 적어도 2회 분석 실행의 기하 평균으로서 보고한다. 각각의 실행은 기술적 반복의 평균을 나타내고, 각 화합물을 동일한 플레이트에서 2회 분석하였다. 위첨자 † 기호는 단일 분석 실행으로부터의 기술적 반복을 평균하여 얻은 값을 나타내고, 각 화합물을 동일한 플레이트에서 2회 분석하였다.

[5600] 하기 표 39에서 AC_{50} 값은 APOL1을 억제함으로써 칼슘 유입을 방해하는 화합물의 능력을 나타낸다. 표에 나타낸 바와 같이, 본 개시의 많은 화합물은 서브 마이크로몰 농도에서 APOL1-매개 칼슘 수송을 강력하게 억제할 수 있다. 표 39의 화합물은 합성예에서도 언급되는 표 1의 상응하는 화합물 번호로 지칭한다. 넘버링된 화합물 중 하나 이상을 입체화학[예를 들어, (*R*)- 또는 (*S*)-]으로 표시할 때, 데이터를 표 39에 제공하는 구체적 입체 이성질체를 합성예에 기재한 바와 같은 이러한 화합물의 용출 순서에 따라 확인할 수 있다. 예를 들어, 화합물 39 및 40은 실시예 13의 단계 5와 관련이 있는데, 여기서 **화합물 39**는 **화합물 38**을 카이랄 분리한 제1 용출 거울상 이성질체이고, **화합물 40**은 제2 용출 거울상 이성질체이다. 하기 표 39에서, n/a는 '이용할 수 없음'을 나타낸다.

[5601] [표 39]

화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)
1	0.703	21	< 0.213	37	0.327
4	0.670	22	0.306	38	0.307
7	0.601	23	0.514	39	0.745
8	0.833	24	0.2	40	0.657
9	1.31	25	0.651†	41	0.709
10	1.27	26	0.943	42	0.316
11	1.05†	27	0.51	43	0.507
12	< 0.457	28	< 0.434	44	0.352
13	< 0.587	29	0.586†	45	0.746
14	0.704	30	0.409†	46	0.434
15	0.654	31	0.37†	47	0.641
16	1.16	32	0.262	48	0.567
17	1.10	33	0.218	49	0.875†
18	0.240	34	0.168	50	0.622
19	0.481	35	0.142	51	0.953†
20	0.348	36	0.223	52	0.615†

[5602]

[5603]

화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)
53	0.838
54	0.804
55	< 0.284
56	1.01
57	0.706
58	< 0.320
59	0.879
60	0.652
61	0.686
62	0.958
63	0.461
64	0.455
65	0.639
66	0.461
67	0.351
68	< 0.249
69	0.216
70	0.124
71	0.626
72	0.252
73	0.161
74	0.781
75	0.689
76	0.678
77	1.60†
78	0.522
79	0.687
80	0.375
81	0.549†
82	1.05†
83	0.718
84	1.45†
85	0.564
86	0.539
87	0.375
88	0.698

화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)
89	0.463
90	0.973
91	0.739
92	0.761
93	0.951
94	0.794
95	0.655†
96	0.552
97	0.823
98	0.6
99	0.643
100	0.503
101	0.634
102	0.671
103	0.591
104	0.408
105	0.392
106	0.756
107	0.712
108	0.86
109	1.19
110	0.772
111	0.919
112	0.746
113	0.524
114	0.529
115	0.472†
116	0.466†
117	0.396†
118	1.04†
119	1.01†
120	1.19†
121	0.508
122	0.616
123	0.796
124	0.727

화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)
125	0.729†
126	0.624†
127	0.542†
128	0.537†
129	0.352
130	0.525
131	0.464
132	0.492†
133	0.671†
134	0.879†
135	0.763†
136	0.80†
137	0.597†
138	1.22†
139	1.12†
140	0.807†
141	0.954†
142	0.845
143	0.701
144	0.708†
145	0.465†
146	0.279†
147	0.492
148	0.96
149	0.971
150	0.629
151	1.74
152	1.82
153	0.826†
154	0.869†
155	0.452†
156	0.468†
157	0.933†
158	0.845†
159	1.01†
160	0.898

[5604]

화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)
161	0.539†
162	0.603
163	0.528
164	0.555
165	0.558†
166	0.618†
167	0.467†
168	1.39†
169	1.21†
170	1.31†
171	0.598†
172	0.479†
173	0.908†
174	0.484†
175	0.381†
176	0.547†
177	0.67†
178	0.55†
179	0.655†
180	0.756
181	0.656
182	0.574†
183	1.52†
184	1.28
185	0.993
186	0.524†
187	1.22†
188	0.513†
189	0.349†
190	n/a
191	1.17
192	0.291†
193	1.27
194	0.600†
195	0.604
196	0.696

화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)
197	0.889
198	0.631
199	1.13
200	1.2
201	0.909†
202	1.72†
203	1.19
204	0.869†
205	1.22†
206	n/a
207	n/a
208	1.55
209	1.24†
210	1.54
211	1.29
212	1.36
213	1.12†
214	0.355
215	1.13
216	3.14†
217	0.866†
218	0.69†
219	0.835
220	0.679†
221	0.598
222	0.783
223	0.311†
224	0.83
225	0.847
226	1.08†
227	1.11†
228	1.20†
229	0.792†
230	0.891†
231	1.02†
232	1.01

화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)
233	1.16
234	0.786†
235	1.00†
236	0.634
237	3.31
238	0.285†
239	1.54
240	n/a
241	n/a
242	n/a
243	n/a
244	1.06
245	0.718
246	1.34
247	0.806†
248	0.82
249	0.433†
250	0.559
251	0.546†
252	1.35†
253	1.22†
254	0.898†
255	2.64†
256	0.261†
257	0.974†
258	1.05†
259	0.651
260	1.38
261	1.46
262	2.39†
263	2.54
264	1.95†
265	0.697
266	0.862
272	0.921
273	2.10

[5605]

화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)
274	0.722	310	n/a	347	n/a
275	0.640	311	n/a	348	n/a
276	1.75	312	n/a	349	0.199
277	n/a	313	n/a	350	0.113
278	0.769	314	0.968	351	n/a
279	n/a	315	0.330	352	0.597
280	n/a	316	1.15	353	n/a
281	1.31	317	0.792	354	n/a
282	n/a	318	n/a	355	n/a
283	2.00	319	0.378	356	2.49
284	0.756	320	0.787	357	0.412
285	0.714	321	0.621	358	n/a
286	0.917	322	0.588	359	n/a
287	0.303	323	0.400	360	n/a
288	0.369	324	0.942	361	n/a
289	0.552	325	0.791	362	n/a
290	0.253	326	0.680	363	n/a
291	1.19	327	0.452	364	n/a
292	1.30	328	0.748	365	n/a
293	n/a	329	n/a	366	n/a
294	n/a	330	n/a	367	n/a
295	n/a	331	n/a	368	n/a
296	n/a	332	n/a	369	n/a
297	0.937	333	0.486	370	n/a
298	n/a	334	2.00	371	0.504
299	n/a	335	n/a	372	n/a
300	0.674	336	n/a	373	n/a
301	0.586	338	n/a	374	n/a
302	1.03	339	n/a	375	n/a
303	0.822	340	n/a	376	n/a
304	1.01	341	1.06	377	n/a
305	0.649	342	0.780	378	n/a
306	1.40	343	0.437	379	n/a
307	0.320	344	n/a	380	n/a
308	n/a	345	0.469	381	n/a
309	n/a	346	0.557	382	n/a

화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 FLIPR AC_{60}(μM)
383	n/a	413	0.251†	443	2.67†
384	n/a	414	0.347†	444	n/a
385	n/a	415	0.319†	445	1.11
386	n/a	416	0.449†	446	1.18†
387	n/a	417	0.343†	447	1.13
388	n/a	418	0.309†	448	1.14†
389	n/a	419	0.383†	449	0.609†
390	n/a	420	0.892†	450	2.27†
391	n/a	421	0.564†	451	0.459†
392	n/a	422	n/a	452	n/a
393	1.06	423	0.284†	453	0.935†
394	0.250	424	0.895†	454	0.473†
395	n/a	425	1.1†	455	1.25†
396	0.531	426	0.597	456	1.01†
397	0.416	427	0.708†	457	n/a
398	n/a	428	1.2†	458	0.528†
399	n/a	429	0.435†	459	0.37†
400	n/a	430	0.518†	460	0.317†
401	0.603†	431	4.87†	461	0.676†
402	n/a	432	2.56†	462	0.943†
403	n/a	433	1.3†	463	2.84†
404	n/a	434	1.27†	464	1.19†
405	n/a	435	1.17	465	0.748†
406	n/a	436	n/a	466	n/a
407	n/a	437	0.612†	467	n/a
408	0.283†	438	n/a	468	0.867
409	n/a	439	0.603	469	n/a
410	0.623†	440	0.552	470	1.11†
411	0.436†	441	n/a	471	n/a
412	2.9†	442	2.14†	472	n/a

[5606]

[5607] **실시예 B2**

[5608] 본 실시예는 본 개시의 화합물들이 APOL1에 과발현에 의해 야기되는 세포사를 감소시킬 수 있음을 보여준다.

[5609] APOL1 G2를 과발현시키는 HEK293 클론 세포주(HEK293/T-REx APOL1 G2/클론 #2)를 T75 플라스크에서 10% 무-테트라사이클린 FBS(Takara Bio USA, 631101), 5 μg/mL 블라스티시딘(Gibco, A1113903) 및 100 μg/mL 제오신(Invitrogen, R25001)을 포함하는 1x DMEM-GlutaMax(Gibco, 10569-010) 배지에서 유지시켰다. 분석용 제제에서, 이 배지를 흡입하였고, 2 mL의 사전 가온시킨 TrypLE Express(Gibco, 12605-010)를 플라스크에 첨가하여 세포를 분리시켰다. 이어서, 플라스크를 3 내지 5분 동안 인큐베이션하였다(가습, 37 ℃, 5% CO_2 포함). 이후에, 8 mL의 사전 가온시킨 세포 분석 배지(10% 무-테트라사이클린 FBS를 포함하는 1x DMEM-GlutaMax 배지)를 트립신 처리된 세포에 첨가하였다. 현탁액을 부드럽게 혼합하였고, Countess 세포 계수 챔버(Invitrogen)를 사용해서 세포를 계수하였다. 세포 분석 배지를 사용하여 현탁액을 희석시켜 작업 저장 용액(166,667개 세포/mL)을 생성하였다. MultiDrop Combi(Thermo Electron Corp)를 사용해서, 30 μL(최종 세포 밀도 = 5,000개 세포/웰)의 작업 저장 용액을 APOL1 발현을 유도하기 위한 6 ng/mL 독시사이클린 및 화합물을 함유하는 백색 384-웰 분석 준비 플레이트(Nunc™, 164610)의 각 웰에 분배하였다. 3배 단계 희석(최종 0.5% DMSO)으로 이루어진 중복 8점 연속 희석물에 모든 화합물을 플레이팅하였다. 17 시간 동안 분석 플레이트를 인큐베이션하였다(가습, 37 ℃, 5% CO_2 포함). 인큐베이션 후에, 플레이트는 실온에서 1시간 동안 평형에 이르게 하였다. 다음에, MultiDrop Combi를 사용해서 15 μL의 CellTiter-Glo® 시약(Promega, G7570)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 오비탈 진탕기(500 rpm)상에 5분 동안 두어서 세포 용해를 유도한 후, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. Envision 플레이트 판독기상에서 발광을 측정하였다. 데이터를 그래프로 나타내기 위해 Collaborative Drug Discovery 소프트웨어를 이용하였다. 4모수 로지스틱 곡선 적합도를 이용해서 그래프를 생

성하였다.

[5610] 하기 표 40은 본 실험에서 얻은 결과를 제공한다. 달리 명시되지 않는 한, EC_{50} 값을 별개의 일자에 적어도 2회 분석 실행의 기하 평균으로서 보고한다. 각각의 실행은 기술적 반복의 평균을 나타내고, 각 화합물을 동일한 플레이트에서 2회 분석하였다. 위첨자 † 기호는 단일 분석 실행으로부터의 기술적 반복을 평균하여 얻은 값을 나타내고, 각 화합물을 동일한 플레이트에서 2회 분석하였다. 표 40의 화합물은 합성예에서도 언급되는 표 1의 상응하는 화합물 번호로 지칭한다. 넘버링된 화합물 중 하나 이상을 입체화학[예를 들어, (*R*)- 또는 (*S*)-]으로 표시할 때, 데이터를 표 40에 제공하는 구체적 입체 이성질체를 합성예에 기재한 바와 같은 이러한 화합물의 용출 순서에 따라 확인할 수 있다. 이러한 화합물의 절대 입체화학을 당업계에 공지된 방법으로 확인할 수 있다. 하기 표 40에서, n/a는 '이용할 수 없음'을 나타낸다.

[5611] 하기 표 40에서 보고하는 구조[rescue] EC_{50} 값은 APOL1의 과발현에 의해 야기되는 세포사의 역전을 위한 절반-최대 유효 농도를 나타낸다. 본 실시예는 본 개시의 화합물들이 서브 마이크로몰 농도에서 APOL1의 과발현에 의해 야기된 세포사를 감소시킬 수 있다는 것을 입증한다.

[5612] [표 40]

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
1	0.120†	36	0.919	71	0.345
2	0.134†	37	1.28	72	0.0359†
3	0.142†	38	0.059	73	0.527
4	0.0719	39	0.0567	74	0.167
5	0.213	40	0.072	75	0.114
6	0.121	41	0.097	76	0.0477
7	0.279	42	0.343	77	2.25
8	0.598	43	0.0331	78	0.041
9	1.76	44	0.116	79	0.207
10	0.0903	45	0.122	80	0.0657
11	1.70	46	0.0728	81	0.28
12	0.307	47	0.148	82	0.0722
13	3.01	48	0.199	83	0.247
14	0.13	49	0.0664	84	0.0649
15	0.124	50	0.0249	85	0.0703
16	0.112	51	0.214	86	0.0465
17	0.060	52	0.214	87	0.103
18	0.225	53	0.0529	88	0.121
19	0.794	54	0.0903	89	0.0557
20	0.294	55	0.983	90	0.151
21	1.27	56	0.105	91	0.0245
22	0.232	57	0.19	92	0.0515
23	0.135	58	1.31	93	0.0909
24	0.24	59	0.213	94	0.14
25	1.31	60	0.0627	95	0.246
26	1.76	61	0.267	96	0.0505
27	0.062	62	0.165	97	0.0446
28	0.799	63	0.0511	98	0.0544†
29	1.42	64	0.163	99	0.0865
30	1.48	65	0.0875	100	0.0465
31	0.81	66	0.108	101	0.0496
32	0.785	67	0.802	102	0.0314
33	1.07	68	0.148	103	0.0494
34	1.33	69	0.0826	104	0.139
35	0.574	70	1.05	105	0.0407

[5613]

[5614]

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
106	0.0335
107	0.0308
108	0.0169
109	0.0969
110	0.0413
111	0.142
112	0.0472
113	0.0836
114	0.0465
115	0.0949
116	0.0818
117	0.0815
118	0.431
119	0.435
120	0.324
121	0.0812
122	0.0875
123	0.0795
124	0.297
125	0.355
126	0.273
127	0.0208
128	0.0427
129	0.0246
130	0.0923
131	0.068
132	0.153
133	0.203
134	0.199
135	0.211
136	0.0224
137	0.114
138	0.0782
139	0.133
140	0.172

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
141	0.048
142	0.0483
143	0.0369
144	0.081
145	0.0504
146	0.121
147	0.0631
148	0.107
149	0.101
150	0.228
151	0.397
152	0.405
153	0.0221
154	0.0671
155	0.0262
156	0.0559
157	0.0504
158	0.0657
159	0.168
160	0.0754
161	0.0464
162	0.0571
163	0.0246
164	0.103
165	0.0212†
166	0.0561†
167	0.0427†
168	0.343†
169	0.247
170	0.803†
171	0.100†
172	0.0991†
173	0.289†
174	0.104†
175	0.0631†

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
176	0.0469†
177	0.0782†
178	0.256†
179	0.164†
180	0.0221
181	0.0445
182	0.0996†
183	0.702†
184	0.498
185	0.113
186	0.0359†
187	0.268†
188	0.0392†
189	0.0591†
190	0.0547
191	0.13
192	0.0411
193	0.155
194	0.246
195	0.0394
196	0.0919
197	0.0323
198	0.0631
199	0.148
200	0.0872
201	0.609
202	0.315
203	0.187
204	1.55
205	0.472
206	> 9.54
207	> 10.0
208	0.238
209	3.07
210	0.0633

[5615]

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
211	0.138
212	0.0814
213	0.189
214	0.079
215	0.0798
216	0.281
217	0.0326
218	0.0256
219	0.0263
220	0.053
221	0.0474
222	0.141
223	0.0978
224	0.0386
225	0.0326
226	0.043
227	0.047
228	0.101
229	0.128
230	0.0987
231	0.042
232	0.0392
233	0.0577
234	0.0803
235	0.0598
236	0.045
237	0.238
238	0.0852
239	0.0779
240	0.0526
241	0.0721
242	0.074
243	0.046
244	0.0704
245	0.139

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
246	0.562
247	0.092
248	0.0584
249	0.0268†
250	0.0492†
251	0.125†
252	0.471†
253	0.608†
254	0.175†
255	0.353†
256	0.0446†
257	0.256†
258	0.444†
259	0.0375
260	0.119
261	0.089
262	0.299
263	0.198
264	2.25
265	0.030
266	0.104
267	0.0378
268	0.0534
269	0.102
270	0.0256
271	0.152
272	0.0934
273	0.0885
274	0.034
275	0.027
276	0.101
277	0.034
278	0.023
279	0.060
280	0.080

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
281	0.056
282	0.130
283	0.099
284	0.199
285	0.200
286	0.181
287	0.0335
288	0.0341
289	0.0167
290	0.0182
291	0.0264
292	0.0232
293	0.294
294	0.0233
295	0.0436
296	0.0773
297	0.0318
298	0.0818
299	0.0213
300	0.10
301	0.086
302	0.0981
303	0.156
304	0.134
305	0.0854
306	0.110
307	0.0204
308	0.112
309	0.0559
310	0.103
311	0.0383
312	0.0243
313	0.0633
314	0.0243
315	0.0257

[5616]

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
316	0.0327
317	0.0239
318	0.0232
319	0.0419
320	0.0221
321	0.0241
322	0.0185
323	0.0173
324	0.0256
325	0.0864
326	0.0312
327	0.0289
328	0.0341
329	0.0569
330	0.668
331	0.166
332	n/a
333	0.043
334	0.110
335	n/a
336	n/a
338	0.0994
339	0.0366
340	0.0302
341	0.0415
342	0.0902
343	0.162
344	0.194
345	0.0364
346	0.0343
347	n/a
348	n/a
349	0.0254
350	0.0188
351	0.166

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
352	0.0086
353	0.0123
354	0.0146
355	n/a
356	0.0506
357	0.0223
358	0.065
359	n/a
360	n/a
361	n/a
362	n/a
363	n/a
364	0.112
365	n/a
366	0.080
367	0.0877
368	n/a
369	n/a
370	n/a
371	0.0172
372	n/a
373	0.0534
374	0.101
375	n/a
376	0.0469
377	0.0859
378	0.388
379	0.842
380	n/a
381	n/a
382	n/a
383	n/a
384	n/a
385	n/a
386	n/a

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
387	n/a
388	n/a
389	n/a
390	n/a
391	n/a
392	0.0271
393	0.0805
394	0.024
395	0.0868
396	0.0405
397	0.0459
398	0.0201
399	0.0498
400	0.224
401	0.0367
402	0.0238
403	0.0957
404	0.129
405	0.00959
406	0.0583
407	0.0241
408	0.0231
409	0.0702
410	0.0641
411	0.0226
412	0.0453
413	0.0603
414	0.0367
415	0.0203
416	0.169
417	0.0492
418	0.0785
419	0.0309
420	0.0647
421	0.0345

[5617]

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
422	0.0635
423	0.0593
424	0.0502
425	0.0906
426	0.0378
427	0.0185
428	0.0543
429	0.13
430	0.0729
431	0.0187
432	0.161
433	0.0148
434	0.0112
435	0.0129
436	0.0801
437	0.112
438	0.204

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
439	0.0149
440	0.0544
441	0.0574
442	< 3.08E-03
443	0.0102
444	0.0224
445	0.00815
446	0.0332
447	0.0341†
448	0.112†
449	0.102
450	0.0055
451	0.0321
452	0.0282
453	0.0191
454	0.0241
455	0.0753

화합물 번호	APOL1 G2 HEK293 구조 EC_{50}(μM)
456	0.0282
457	0.278
458	0.0165
459	0.029
460	0.0541
461	0.0281
462	0.0178
463	0.00584
464	0.00502
465	0.00886
466	0.00426
467	0.00474
468	0.00645
469	0.0199
470	0.179
471	> 3.30
472	n/a

[5618] **실시예 B3**

[5619] 본 실시예는 본 개시의 화합물들이 APOL1에 과발현에 의해 야기되는 세포사를 감소시킬 수 있음을 보여준다.

[5620] 또한, APOL1 G1을 과발현하는 HEK293 클론 세포주에서 화합물들을 위의 실시예 B2에서 나타낸 바와 유사한 방법으로 분석하였다.

[5621] 하기 표 41은 본 실험에서 얻은 결과를 제공한다. 달리 명시되지 않는 한, EC_{50} 값을 별개의 일자에 적어도 2회 분석 실행의 기하 평균으로서 보고한다. 각각의 실행은 기술적 반복의 평균을 나타내고, 각 화합물을 동일한 플레이트에서 2회 분석하였다. 위첨자 † 기호는 단일 분석 실행으로부터의 기술적 반복을 평균하여 얻은 값을 나타내고, 각 화합물을 동일한 플레이트에서 2회 분석하였다. ¥ 기호는 곡선 적합을 방지하는 S자형 곡선의 부족으로 인해 추정된 50% 구조에서의 화합물 농도를 나타낸다. 표 41의 화합물은 합성예에서도 언급되는 표 1의 상응하는 화합물 번호로 지칭한다. 넘버링된 화합물 중 하나 이상을 입체화학[예를 들어, (*R*)- 또는 (*S*)-]으로 표시할 때, 데이터를 표 41에 제공하는 구체적 입체 이성질체를 합성예에 기재한 바와 같은 이러한 화합물의 용출 순서에 따라 확인할 수 있다. 이러한 화합물의 절대 입체화학을 당업계에 공지된 방법으로 확인할 수 있다. 하기 표 41에서, n/a는 '이용할 수 없음'을 나타낸다.

[5622] 하기 표 41에서 보고하는 구조[rescue] EC_{50} 값은 APOL1의 과발현에 의해 야기되는 세포사의 역전을 위한 절반-최대 유효 농도를 나타낸다. 본 실시예는 본 개시의 화합물들이 서브 마이크로몰 농도에서 APOL1의 과발현에 의해 야기된 세포사를 감소시킬 수 있다는 것을 입증한다.

[5623] [표 41]

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
1	0.302	9	11.5¥	17	0.16
2	0.346	10	0.444	18	0.663
3	0.257	11	2.3	19	4.81
4	0.177	12	1.14	20	0.815
5	0.295	13	> 30.0	21	> 14.4
6	0.252	14	0.476	22	0.58
7	0.764	15	0.279	23	0.449
8	1.44	16	0.295	24	0.609

[5624]

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
25	8.3¥	55	1.21	85	0.157
26	10.9¥	56	0.33	86	0.126
27	0.186	57	0.39	87	0.281
28	0.655	58	2.12	88	0.438
29	5.56	59	0.422	89	0.138
30	> 22.5	60	0.183	90	0.594
31	1.57	61	0.632	91	0.099
32	1.86	62	0.433	92	0.101
33	> 3.47	63	0.16	93	0.23
34	> 1.96	64	0.516	94	0.21
35	0.488	65	0.351	95	0.457
36	> 2.15	66	0.323	96	0.148
37	0.692	67	2.86	97	0.143
38	0.222	68	0.368	98	0.183
39	> 0.247	69	0.311	99	0.205
40	0.294	70	> 2.53	100	0.134
41	0.307	71	1.34	101	0.248
42	1.08	72	0.161	102	0.111
43	0.131	73	3.52	103	0.124
44	0.478	74	0.471	104	0.356
45	0.387	75	0.406	105	0.175
46	0.253	76	0.19	106	0.122
47	0.399	77	> 4.76	107	0.12
48	0.445	78	0.128	108	0.0497
49	0.26	79	0.533	109	0.321
50	0.0911	80	0.178	110	0.1
51	1.25	81	0.948	111	0.246
52	1.06	82	0.252	112	0.0775
53	0.219	83	0.788	113	0.176
54	0.386	84	0.233	114	0.128

[5625]

[5626]

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
115	0.199
116	0.234
117	0.174
118	2.1¥
119	3.4¥
120	> 5.23
121	0.249
122	0.188
123	0.232
124	0.92
125	> 4.86
126	1.01
127	0.061
128	0.158
129	0.0728
130	0.253
131	0.186
132	0.685
133	0.885
134	0.991
135	1.14
136	0.0494
137	0.249
138	0.253
139	0.383
140	0.6
141	0.204
142	0.192
143	0.125
144	0.246

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
145	0.0985
146	0.221
147	0.183
148	0.282
149	0.246
150	1.54
151	2.5¥
152	> 4.17
153	0.0962
154	0.252
155	0.067
156	0.153
157	0.152
158	0.252
159	0.588
160	0.244
161	0.135
162	0.174
163	0.113
164	0.316
165	0.059
166	0.163
167	0.138
168	> 7.84
169	1.03
170	2.3¥
171	0.228
172	0.188
173	1.16†
174	0.253

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
175	0.153
176	0.157
177	0.132
178	1.19†
179	0.484
180	0.0749
181	0.194
182	0.225
183	5.8¥
184	2.5¥
185	0.231
186	0.0988
187	1.26
188	0.122
189	0.148
190	0.105
191	0.283
192	0.126
193	0.377
194	0.414
195	0.072
196	0.207
197	0.0695
198	0.203
199	0.312
200	0.203
201	4.92
202	2.55
203	0.457
204	1.27

[5627]

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
205	1.76
206	4.31
207	> 10.0
208	0.554
209	> 2.84
210	0.153
211	0.38
212	0.192
213	0.497
214	0.169
215	0.122
216	1¥
217	0.108
218	0.125
219	0.116
220	0.301
221	0.217
222	0.605
223	0.326
224	0.155
225	0.0517
226	0.138
227	0.21
228	0.426
229	0.396
230	0.325
231	0.169
232	0.137
233	0.244
234	0.233

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
235	0.268
236	0.134
237	> 3.25
238	0.244
239	0.191
240	0.282
241	0.217
242	0.316
243	0.208
244	0.189
245	0.301
246	4.86
247	0.27
248	0.219
249	0.0706
250	0.192
251	0.323†
252	1.8¥
253	4.4¥
254	2.04
255	2.9¥
256	0.116
257	1¥
258	1.3¥
259	0.0925
260	0.248
261	0.167
262	1.78
263	0.462
264	10¥

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
265	0.132
266	0.353
267	0.137
268	0.211
269	0.325
270	0.0607
271	0.34
272	0.148
273	0.206
274	0.0999
275	0.0627
276	0.228
277	0.117
278	0.0926
279	0.234
280	0.235
281	0.164
282	0.383
283	0.211
284	0.775
285	0.292
286	0.272
287	0.0858
288	0.0621
289	0.0506
290	0.0639
291	0.104
292	0.0515
293	0.193†
294	0.0656

[5628]

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
295	0.112
296	0.159
297	0.119
298	0.218
299	0.0636
300	0.183
301	0.19
302	0.236
303	0.351
304	0.286
305	0.172
306	0.245
307	0.07
308	0.196
309	0.134
310	0.267
311	0.1
312	0.0665
313	0.135
314	0.0532
315	0.086
316	0.0994
317	0.0456
318	0.0659
319	0.118
320	0.0539
321	0.0477
322	0.0386
323	0.0364
324	0.0408

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
325	0.197
326	0.104
327	0.0844
328	0.0982
329	0.0961
330	1.5¥
331	0.44
332	10¥
333	0.0986
334	0.269
335	n/a
336	n/a
338	0.213
339	n/a
340	n/a
341	n/a
342	n/a
343	0.431
344	0.254
345	0.079
346	0.0837
347	n/a
348	n/a
349	0.0735
350	0.0439
351	0.299
352	0.00995
353	0.0345
354	0.0401
355	n/a

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
356	0.162†
357	0.0353
358	0.111
359	n/a
360	n/a
361	n/a
362	n/a
363	n/a
364	0.239
365	n/a
366	0.136
367	0.145
368	n/a
369	n/a
370	n/a
371	0.0288
372	n/a
373	0.133
374	0.216
375	n/a
376	0.129
377	0.172
378	1¥
379	> 10
380	n/a
381	n/a
382	n/a
383	n/a
384	n/a
385	n/a

화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)	화합물 번호	APOL1 G1 HEK293 구조 EC_{60}(μM)
386	n/a	415	0.0692	444	0.0723
387	n/a	416	0.382	445	0.0294
388	n/a	417	0.104	446	0.0825
389	n/a	418	0.215	447	0.0643
390	n/a	419	0.108	448	0.687
391	n/a	420	0.144	449	0.247
392	0.0899	421	0.0833	450	0.0149
393	0.159	422	0.165	451	0.115
394	0.0777	423	0.116	452	0.0844
395	0.157	424	0.112	453	n/a
396	0.085	425	0.271	454	n/a
397	0.105	426	0.0803	455	n/a
398	0.374	427	0.0358	456	0.0982
399	0.117	428	0.0896	457	> 3.30
400	0.678	429	0.2	458	0.0757
401	0.0682	430	0.123	459	0.0955
402	0.0357	431	0.037	460	0.0977
403	0.144	432	0.288	461	0.0809
404	0.247	433	0.0296	462	0.0534
405	0.0192	434	0.0148	463	0.0132
406	0.109	435	0.0384	464	n/a
407	0.0463	436	0.114	465	n/a
408	0.056	437	0.186	466	0.00871
409	0.136	438	0.242	467	0.0143
410	0.0933	439	0.0455	468	0.0145
411	0.0556	440	0.139	469	0.0487
412	0.0707	441	0.0961	470	0.0476
413	0.208	442	0.0156	471	> 3.30
414	0.11	443	0.0308	472	n/a

[5629]

[5630] **실시예 B4**

[5631] 화합물에 의한 세포독성 역전의 측정을 위한 APOL1 G2 인간 불멸화 족세포 생존력 분석(APOL1 G2 족세포 세포 구조[rescue] 분석). 본 실시예는 본 개시의 화합물들이 인간 불멸화 족세포에서 세포독성을 역전시킬 수 있음을 보여준다.

[5632] 세포 처리. hTERT-불멸화 신장 족세포 세포주는 영국 브리스톨 대학교(본원에 그 전체가 참조로 포함되는 문헌[Nephrology 17 (2012) 525-531; doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01619.x])의 모인 살림(Moin Saleem) 박사의 실험실에서 입수하였다. 모 세포주 및 조작된 세포주를 10% Tet System Approved FBS(Takara, 631101)를 포함하는 RPMI 1640 배지(Gibco, 11875093)에서 배양하였다. 조작된 세포주를 선택하에 유지하였다(2.5 μg/mL 퓨로마이신). 세포주를 33 ℃에서 유지 및 조작하였다. 세포 배양물을 10일 내지 14일 동안 37 ℃로 옮겨 분화를 개시하였다(본원에 그 전체가 참조로 포함되는 문헌[Nephrology 17 (2012) 525-531; doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01619.x]). 이 시간 동안, 배지를 3일마다 갈아주었다. 분화 후, APOL1 G2를 유도 가능하게 발현시키도록 조작된 세포를 족세포 세포 구조 분석에서 사용하였다.

[5633] 세포주 조작. APOL1 G2 코딩 서열을 pLVX-TetOne-Puro 벡터에 복제하고 시퀀싱(Genscript Biotech)으로 확인하였다. 이 작제물은 C-말단 HiBiT 태그를 갖도록 설계되었다. 벡터의 렌티바이러스 패키징을 제조사 설명서(Takara Bio, 631275)에 따라 Lenti-X Packaging Single Shots(VSVG) 시스템을 사용하여 수행하였다. 5 μg/mL

폴리브렌(polybrene, Sigma, TR-1003-G)을 포함하는 배지에서 농축된 바이러스로 모 족세포 세포주를 형질감염시켜 안정한 세포주를 생성하였다. 다음 날 배지를 갈아주었다. 형질감염 72시간 후, 2.5 μg/mL 퓨로마이신(Gibco, A1113803)을 세포에 첨가하고, 세포를 선택 배지에서 유지시켰다. 이 APOL1 G2 안정한 세포 모음[pool]을 엄격한 한계 희석에 적용하여 APOL1 G2의 유도성 발현이 가능한 순수한 안정한 클론(족세포/pLVX-TetOne APOL1 G2/클론 D10)을 생성하였다.

[5634] 분석 설정. APOL1 G2(족세포/pLVX-TetOne APOL1 G2/클론 D10)를 유도 가능하게 발현하도록 조작된 분화된 족세포를 함유하는 T175 플라스크를 15 mL의 DPBS(Thermo Fisher, 14190-144)로 한 번 세척하였다. 이들 플라스크를 각각 3 mL의 사전 가온된 TrypLE Express(Gibco, 12605-010)로 트립신 처리하고, 세포가 분리되고 7 mL의 사전 가온된 분석 배지(10% Tet System Approved FBS를 포함하는 RPMI 1640 배지, 선택 제제 없음)로 중화될 때까지 5% CO_2와 함께 37 ℃에서 배양하였다. 세포를 모으고 생성된 현탁액을 부드럽게 혼합하였다. 세포 현탁액을 Countess Cell Counting Chamber(Invitrogen)를 사용하여 계수하고, 분석 배지를 사용하여 세포 농도를 240,000개 세포/mL로 조정하였다. 다음으로, 분석 배지에 희석된 독시사이클린의 480 ng/mL 작업 저장액 25 μL를 분석 준비 플레이트에 첨가하였다. 모든 실험은 384웰, 백색, 고체 바닥, 조직 배양 처리된 플레이트(Greiner, 781080)에서 수행하였다. 3배 단계 희석(최종 0.4% DMSO)으로 이루어진 중복 8점 화합물 연속 희석물을 사용하여 분석 준비 화합물 플레이트를 생성하였다. 플레이트를 1000 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 25 μL의 희석된 세포 현탁액(최종 세포 밀도 = 6,000개 세포/웰)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 다시 1000 rpm에서 1분 동안 원심분리한 다음 가습 인큐베이터(37 ℃, 5% CO_2 포함)에서 인큐베이션하였다. 95시간 후, 분석 플레이트를 인큐베이터에서 꺼내고 1시간 동안 실온까지 평형에 이르게 하였다. CellTiter-Glo® 시약(Promega, G7570)을 제조사의 설명서에 따라 제조하였다. 25 μL의 CellTiter-Glo® 시약을 각 웰에 첨가하였다. 분석 플레이트를 호일로 밀봉하고 오비탈 진탕기(500 rpm)상에서 5분 동안 혼합하여 세포 용해를 유도하였다. 플레이트를 1,000 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. CellTiter-Glo® 시약 첨가 10분 후, Envision 플레이트 판독기(Perkin Elmer)를 사용하여 각 분석 플레이트의 발광 신호를 측정하였다. 데이터를 그래프로 나타내기 위해 Collaborative Drug Discovery 소프트웨어를 이용하였다.

[5635] 하기 표 42은 본 실험에서 얻은 결과를 제공한다. 달리 명시되지 않는 한, EC_{50} 값을 별개의 일자에 적어도 2회 분석 실행의 기하 평균으로서 보고한다. 각각의 실행은 기술적 반복의 평균을 나타내고, 각 화합물을 동일한 플레이트에서 2회 분석하였다. 위첨자 † 기호는 단일 분석 실행으로부터의 기술적 반복을 평균하여 얻은 값을 나타내고, 각 화합물을 동일한 플레이트에서 2회 분석하였다. 표 42의 화합물은 합성예에서도 언급되는 표 1의 상응하는 화합물 번호로 지칭한다. 넘버링된 화합물 중 하나 이상을 입체화학[예를 들어, (*R*)- 또는 (*S*)-]으로 표시할 때, 데이터를 표 42에 제공하는 구체적 입체 이성질체를 합성예에 기재한 바와 같은 이러한 화합물의 용출 순서에 따라 확인할 수 있다. 이러한 화합물의 절대 입체화학을 당업계에 공지된 방법으로 확인할 수 있다. 하기 표 42에서, n/a는 '이용할 수 없음'을 나타낸다.

[5636] 하기 표 42에서 보고하는 구조[rescue] EC_{50} 값은 APOL1의 과발현에 의해 야기되는 세포사의 역전을 위한 절반-최대 유효 농도를 나타낸다. 본 실시예는 본 개시의 화합물들이 서브 마이크로몰 농도에서 APOL1의 과발현에 의해 야기된 세포사를 감소시킬 수 있다는 것을 입증한다.

[5637] [표 42]

화합물 번호	APOL1 G2 족세포 구조 EC_{50}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 족세포 구조 EC_{50}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 족세포 구조 EC_{50}(μM)
1	0.0188	31	n/a	61	n/a
2	0.0107	32	n/a	62	n/a
3	0.0235	33	n/a	63	n/a
4	0.00916	34	n/a	64	n/a
5	> 0.330	35	n/a	65	n/a
6	0.0477	36	n/a	66	n/a
7	n/a	37	n/a	67	n/a
8	n/a	38	n/a	68	n/a
9	n/a	39	n/a	69	n/a
10	n/a	40	n/a	70	n/a
11	n/a	41	n/a	71	n/a
12	n/a	42	n/a	72	n/a
13	n/a	43	n/a	73	n/a
14	n/a	44	n/a	74	n/a
15	n/a	45	n/a	75	n/a
16	n/a	46	n/a	76	n/a
17	n/a	47	n/a	77	n/a
18	n/a	48	n/a	78	n/a
19	n/a	49	n/a	79	n/a
20	n/a	50	n/a	80	n/a
21	n/a	51	n/a	81	n/a
22	n/a	52	n/a	82	n/a
23	n/a	53	n/a	83	n/a
24	0.0374	54	n/a	84	n/a
25	n/a	55	n/a	85	n/a
26	n/a	56	n/a	86	n/a
27	n/a	57	n/a	87	n/a
28	n/a	58	n/a	88	n/a
29	n/a	59	n/a	89	n/a
30	n/a	60	n/a	90	n/a

[5638]

[5639]

화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)
91	n/a	126	n/a	161	n/a
92	n/a	127	0.00539	162	n/a
93	n/a	128	n/a	163	n/a
94	n/a	129	n/a	164	n/a
95	n/a	130	n/a	165	n/a
96	n/a	131	n/a	166	n/a
97	n/a	132	n/a	167	n/a
98	n/a	133	n/a	168	n/a
99	n/a	134	n/a	169	n/a
100	n/a	135	n/a	170	n/a
101	n/a	136	n/a	171	n/a
102	n/a	137	n/a	172	n/a
103	n/a	138	n/a	173	n/a
104	n/a	139	n/a	174	n/a
105	n/a	140	n/a	175	n/a
106	n/a	141	n/a	176	n/a
107	n/a	142	n/a	177	n/a
108	n/a	143	n/a	178	n/a
109	n/a	144	n/a	179	n/a
110	n/a	145	n/a	180	n/a
111	n/a	146	n/a	181	n/a
112	n/a	147	n/a	182	n/a
113	n/a	148	n/a	183	n/a
114	n/a	149	n/a	184	n/a
115	n/a	150	n/a	185	n/a
116	n/a	151	n/a	186	n/a
117	n/a	152	n/a	187	n/a
118	n/a	153	n/a	188	n/a
119	n/a	154	n/a	189	n/a
120	n/a	155	n/a	190	n/a
121	n/a	156	n/a	191	n/a
122	n/a	157	n/a	192	n/a
123	n/a	158	n/a	193	n/a
124	n/a	159	n/a	194	n/a
125	n/a	160	n/a	195	n/a

[5640]

화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)
196	n/a
197	n/a
198	n/a
199	n/a
200	n/a
201	n/a
202	n/a
203	n/a
204	n/a
205	n/a
206	n/a
207	n/a
208	n/a
209	n/a
210	n/a
211	n/a
212	n/a
213	n/a
214	n/a
215	n/a
216	n/a
217	n/a
218	n/a
219	n/a
220	n/a
221	n/a
222	n/a
223	n/a
224	n/a
225	n/a
226	n/a
227	n/a
228	n/a
229	n/a
230	n/a

화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)
231	n/a
232	0.00217
233	0.00425
234	n/a
235	n/a
236	n/a
237	n/a
238	n/a
239	0.0021
240	0.0139
241	n/a
242	0.0197
243	0.00411
244	n/a
245	n/a
246	n/a
247	n/a
248	n/a
249	n/a
250	n/a
251	n/a
252	n/a
253	n/a
254	n/a
255	n/a
256	n/a
257	n/a
258	n/a
259	0.00121
260	0.0103
261	0.00229†
262	n/a
263	n/a
264	n/a
265	n/a

화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)
266	n/a
267	0.00663
268	n/a
269	0.0304
270	0.00292
271	n/a
272	0.001†
273	0.0052
274	0.0188
275	0.00389
276	0.0104
277	n/a
278	n/a
279	n/a
280	n/a
281	n/a
282	n/a
283	0.00508
284	0.105
285	n/a
286	n/a
287	0.0177
288	0.0195†
289	0.00222
290	0.00276†
291	n/a
292	n/a
293	n/a
294	n/a
295	n/a
296	n/a
297	n/a
298	n/a
299	n/a
300	0.0333

[5641]

화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)
301	0.0669
302	n/a
303	n/a
304	n/a
305	0.015
306	0.00194
307	0.00261†
308	n/a
309	n/a
310	n/a
311	n/a
312	n/a
313	n/a
314	0.00457†
315	n/a
316	n/a
317	0.00292
318	n/a
319	n/a
320	n/a
321	0.00765
322	n/a
323	0.00202
324	n/a
325	n/a
326	n/a
327	n/a
328	n/a
329	n/a
330	n/a
331	0.0857†
332	n/a
333	n/a
334	0.00958†
335	n/a

화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)
336	n/a
338	n/a
339	n/a
340	n/a
341	n/a
342	n/a
343	n/a
344	n/a
345	0.0158
346	0.0388
347	n/a
348	n/a
349	0.00681
350	0.0103
351	n/a
352	0.00112
353	n/a
354	n/a
355	n/a
356	0.0215
357	0.00404
358	0.024
359	n/a
360	n/a
361	n/a
362	n/a
363	n/a
364	n/a
365	n/a
366	n/a
367	n/a
368	n/a
369	n/a
370	n/a
371	0.0011

화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)
372	n/a
373	n/a
374	n/a
375	n/a
376	0.00621
377	0.0244
378	n/a
379	n/a
380	n/a
381	n/a
382	n/a
383	n/a
384	n/a
385	n/a
386	n/a
387	n/a
388	n/a
389	n/a
390	n/a
391	n/a
392	n/a
393	0.023
394	0.0169
395	0.137
396	0.0186
397	0.0143
398	n/a
399	n/a
400	n/a
401	0.00462
402	n/a
403	n/a
404	n/a
405	n/a
406	n/a

[5642]

화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)	화합물 번호	APOL1 G2 죽세포 구조 EC_{50}(μM)
407	n/a	429	n/a	451	n/a
408	0.00705	430	n/a	452	n/a
409	n/a	431	n/a	453	0.00181
410	n/a	432	n/a	454	0.00434
411	0.00145	433	0.00213	455	n/a
412	n/a	434	0.0015	456	n/a
413	n/a	435	0.00294	457	n/a
414	n/a	436	n/a	458	n/a
415	n/a	437	n/a	459	n/a
416	n/a	438	n/a	460	n/a
417	n/a	439	0.00392	461	n/a
418	n/a	440	0.015	462	n/a
419	n/a	441	n/a	463	n/a
420	n/a	442	0.00116	464	0.000659
421	n/a	443	0.0025	465	0.00122
422	n/a	444	n/a	466	n/a
423	n/a	445	n/a	467	n/a
424	n/a	446	n/a	468	n/a
425	n/a	447	n/a	469	n/a
426	0.0041	448	n/a	470	n/a
427	0.00195	449	n/a	471	n/a
428	0.0122	450	0.000846	472	n/a

[5643] **실시예 B5**

[5644] 트리파노솜에서 화합물에 의한 세포독성 역전의 측정을 위한 APOL1 G0/G1/G2 생존력 분석(APOL1 G0/G1/G2 트리파노솜 세포 구조[rescue] 분석). 본 실시예는 본 개시의 화합물들이 트리파노솜에서 세포독성을 역전시킬 수 있음을 보여준다.

[5645] APOL1 단백질 발현 및 정제. APOL1 단백질의 성숙한 형태인 잔기 28-398은 N-말단 His-태그 및 TEV 절단 부위가 있는 pET28a 벡터에서 발현되었다. 단백질은 대장균[*Escherichia coli*] BL21-CodonPlus(DE3)-RIPL 세포에서 발현되었다. 훌륭한 배지의 리터 배양물을 약 0.8의 OD_{600}에 도달할 때까지 37 ℃에서 성장시킨 후 아이소프로필 β-D-1-싸이오갈락토피라노사이드(IPTG; 최종 농도 500 μM)를 사용하여 유도하였다. 그 후, 배양물을 37 ℃에서 3시간 동안 성장시켰다. 단백질 정제를 위해, 세포 펠렛을 단백질분해효소 억제제의 칵테일이 보충된 용해 완충액(50 mM 트리스, pH 8.5, 5 mM EDTA, 0.5 mM DTT, 0.5 mM PMSF)에 재현탁시켰다. 초음파 처리에 의해 세포를 용해시키고, 원심분리하고, 생성된 펠렛을 수집하였다. 균질화된 펠렛을 세척 완충액(50 mM 트리스, pH 8.5, 0.5 M NaCl, 5 mM EDTA, 0.5 mM DTT, 0.5 mM PMSF, 단백질분해효소 억제제 칵테일)에 재현탁시키고 원심분리에 의해 수집하였다. 이어서, 봉입체 용해를 이전에 보고된 바와 같이 수행하였다(본원에 그 전체가 참조로 포함되는 문헌[PNAS 112(9) (2015) 2894-2899]; www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1421953112). 가용화된 APOL1 단백질을 완충액 A (50 mM 트리스, pH 8.5, 0.15 M NaCl, 1% zwittergent 3-14, 프로테아제 억제제 칵테일)에서 미리 평형화된 니켈 컬럼(HisTrap, GE Life Sciences)에 적용하였다. 수지를 완충액 B (50 mM 트리스, pH 8.5, 0.15 M NaCl, 0.1% DDM)로 세척하고, TEV 절단을 컬럼상에서 밤새 수행하였다. 그 후, 컬럼을 완충액 B로 세척한 후, His-세척 완충액(50 mM 트리스, pH 8.5, 0.15 M NaCl, 0.1% DDM, 10 mM 이미다졸)으로 세척하였다. 이어서, 단백질을 His-용출 완충액(50 mM 트리스, pH 8.5, 0.15 M NaCl, 0.1% DDM, 250 mM 이미다졸)을 사용하여 수지에서 제거하였다. 샘플을 50 mM 트리스, pH 8.5, 0.15 M NaCl 및 0.1% DDM 완충액 중 Superdex 200 Increase 컬럼(GE Life Sciences)을 사용하는 크기 배제 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 모든 APOL1 단백질(G0, G1 및 G2)은 Viva Biotech(Shanghai) Ltd.에서 생성하였다.

[5646] 변형된 HMI-9 배지 제조(본원에 그 전체가 참조로 포함되는 https://tryps.rockefeller.edu/trypsru2_culture_media_preparation.html). IMDM(ThermoFisher, 12440053), 10% 열 불활성화 FBS(Gibco, 10082-147), 10% Serum Plus(Sigma-Aldrich, 14008C), 1x HMI-9 보충제 저장액

[stock] 및 1% 하이포잔틴 저장액으로 구성된 변형된 HMI-9 배지에서 트리파노솜을 배양하였다. 10x HMI-9 보충제 저장액은 1,000 mL의 물에 280 mg의 바소쿠프로인 다이설폰산(Sigma-Aldrich, 146625), 1,820 mg의 시스테인(바소쿠프로인 후 첨가)(Sigma-Aldrich, 30089), 1,100 mg의 피루브산(Sigma-Aldrich, 107360), 100 mg의 유라실(Sigma-Aldrich, U0750), 100 mg의 사이토신(Sigma-Aldrich, C3506) 및 140 μL의 2-머캅토에탄올(Sigma-Aldrich, M3148)을 용해시켜 제조하였다. 생성된 용액을 분취하여 -20 ℃에서 보관하였다. 하이포잔틴 저장액은 4 g의 NaOH를 1,000 mL의 물에 용해시켜 제조하였다. 그 후, 13.6 g의 하이포잔틴(Sigma-Aldrich, H9377)을 이 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 분취하여 -20 ℃에서 보관하였다.

[5647] 분석 설정. 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*) Lister 427 VSG221(ATCC, PRA-382) 세포를 변형된 HMI-9 배지에서 배양하였다. 모든 실험은 384웰, 백색, 고체 바닥, 조직 배양 처리된 플레이트(Greiner, 781080)에서 수행하였다. 2배 단계 희석(최종 0.4% DMSO)으로 이루어진 중복 11점 화합물 연속 희석물을 사용하여 분석 준비 플레이트를 생성하였다. 각각의 웰에, 변형된 HMI-9 배지 중 2 μg/mL의 APOL1 G0, G1, 또는 G2 재조합 단백질 20 μL를 MultiDrop Combi를 사용해서 첨가하였다(최종 APOL1 단백질 농도 = 1 μg/mL). 혈구계산기를 사용하여 트리파노솜을 계수하고 변형된 HMI-9 배지에서 1.25 x 10^4개 세포/mL의 농도까지 희석하였다. 이 트리파노솜 현탁액 20 μL를 각 웰에 첨가하여 총 분석 부피가 40 μL이고 최종 세포 수가 250개의 트리파노솜/웰이 되도록 하였다. 플레이트를 1,000 rpm에서 1분 동안 원심분리한 다음, 20시간 동안 인큐베이션하였다(가습, 37 ℃, 5% CO_2포함). 인큐베이션 후, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 평형에 이르게 하였다. 다음으로, 각 웰에 CellTiter-Glo® 시약(Promega, G7570) 20 μL를 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 5분 동안 오비탈 진탕기(500 rpm)상에 두어 세포 용해를 유도하였다. 플레이트를 1,000 rpm에서 1분 동안 원심분리한 후, 실온에서 추가로 10분 동안 인큐베이션하였다. Envision 플레이트 판독기상에서 발광 신호를 측정하였다. 데이터를 그래프로 나타내기 위해 Collaborative Drug Discovery 소프트웨어를 이용하였다.

[5648] 하기 표 43은 본 실험에서 얻은 결과를 제공한다. 달리 명시되지 않는 한, EC_{50} 값을 별개의 일자에 적어도 2회 분석 실행의 기하 평균으로서 보고한다. 각각의 실행은 기술적 반복의 평균을 나타내고, 각 화합물을 동일한 플레이트에서 2회 분석하였다. 위첨자 † 기호는 단일 분석 실행으로부터의 기술적 반복을 평균하여 얻은 값을 나타내고, 각 화합물을 동일한 플레이트에서 2회 분석하였다. 표 43의 화합물은 합성예에서도 언급되는 표 1의 상응하는 화합물 번호로 지칭한다. 넘버링된 화합물 중 하나 이상을 입체화학[예를 들어, (*R*)- 또는 (*S*)-]으로 표시할 때, 데이터를 표 43에 제공하는 구체적 입체 이성질체를 합성예에 기재한 바와 같은 이러한 화합물의 용출 순서에 따라 확인할 수 있다. 이러한 화합물의 절대 입체화학을 당업계에 공지된 방법으로 확인할 수 있다. 하기 표 43에서, n/a는 '이용할 수 없음'을 나타낸다.

[5649] 하기 표 43에서 보고하는 구조[rescue] EC_{50} 값은 APOL1의 과발현에 의해 야기되는 세포사의 역전을 위한 절반-최대 유효 농도를 나타낸다. 본 실시예는 본 개시의 화합물들이 서브 마이크로몰 농도에서 APOL1의 과발현에 의해 야기된 세포사를 감소시킬 수 있다는 것을 입증한다.

[5650] [표 43]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)
1	0.293	0.0896	0.225
2	0.191	0.0563	0.192
3	0.323	0.092	0.248
4	0.171	0.0519	0.116
5	0.171	0.052	0.15
6	0.47	0.137	0.381
7	n/a	n/a	n/a
8	n/a	n/a	n/a
9	> 4.00	1.32	> 4.00
10	0.352†	0.0933	0.351†
11	n/a	n/a	n/a
12	1.95	0.494	1.93
13	> 4.00	> 4.00	> 4.00
14	0.488	0.127	0.378
15	0.342	0.124†	0.336†
16	0.312	0.11	0.267
17	0.148	0.0367	0.108
18	1.54	0.234	0.69
19	n/a	n/a	n/a
20	0.949	0.263	0.798
21	n/a	n/a	n/a
22	n/a	n/a	n/a
23	0.612†	0.113†	0.321
24	0.759†	0.163†	0.513†

[5651]

[5652]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)
25	> 4.00	1.23	> 4.00
26	> 4.00	> 4.00	> 4.00
27	0.269†	0.0663†	0.201
28	n/a	n/a	n/a
29	n/a	n/a	n/a
30	n/a	n/a	n/a
31	n/a	n/a	n/a
32	n/a	n/a	n/a
33	n/a	n/a	n/a
34	n/a	n/a	n/a
35	> 4.00	> 4.00†	> 4.00†
36	> 4.00	1.71	> 4.00
37	n/a	n/a	n/a
38	n/a	n/a	n/a
39	0.206	0.053	0.156
40	n/a	n/a	n/a
41	n/a	n/a	n/a
42	1.88	0.406	1.26
43	0.0866	0.0194	0.0522
44	0.429	0.119	0.331
45	0.747	0.162	0.476
46	0.215	0.0505	0.156
47	n/a	n/a	n/a
48	n/a	n/a	n/a
49	0.304	0.109	0.213
50	0.0449	0.0102	0.03
51	n/a	n/a	n/a
52	n/a	n/a	n/a
53	0.157	0.0478	0.156
54	n/a	n/a	n/a
55	n/a	n/a	n/a
56	0.319	0.119	0.296
57	0.672	0.183	0.673
58	n/a	n/a	n/a
59	n/a	n/a	n/a

[5653]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)
60	0.228	0.066	0.189
61	n/a	n/a	n/a
62	0.39	0.12	0.407
63	0.164†	0.0409†	0.118
64	0.712	0.167	0.503
65	0.294	0.0968	0.318
66	0.322	0.0976	0.246
67	n/a	n/a	n/a
68	0.441	0.115	0.358
69	0.184†	0.0465†	0.153†
70	> 4.00†	0.918†	> 4.00†
71	1.36†	0.205†	0.814†
72	0.177	0.0457	0.128
73	n/a	n/a	n/a
74	n/a	n/a	n/a
75	0.578	0.146	0.383
76	0.126	0.0355	0.106
77	> 4.00	1.45	> 4.00
78	0.0976	0.0326	0.0952
79	0.952	0.293	0.846
80	n/a	n/a	n/a
81	n/a	n/a	n/a
82	0.344	0.113	0.254
83	n/a	n/a	n/a
84	0.144	0.05	0.101
85	0.19	0.0485	0.115
86	0.137	0.0384	0.0964
87	0.383	0.0958	0.268
88	0.561	0.138	0.451
89	0.114	0.0327	0.101
90	0.679	0.163	0.546
91	0.0827	0.0204	0.0546
92	0.0993	0.0285	0.0844
93	0.264	0.0569	0.156
94	0.424	0.129	0.403

[5654]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)
95	0.703	0.222	0.592
96	0.143	0.053	0.122
97	0.0984	0.0406	0.099
98	0.259	0.0722	0.207
99	0.346	0.0901	0.216
100	0.113	0.0259	0.0635
101	0.2	0.0694	0.195
102	0.0505	0.018	0.0473
103	0.17	0.0437	0.113
104	0.726	0.184	0.583
105	0.274	0.0752	0.217
106	0.0918	0.0234	0.069
107	0.0935	0.023	0.0572
108	0.0307	0.00922	0.0233
109	0.385	0.098	0.32
110	0.0877	0.0261	0.0714
111	0.362	0.105	0.282
112	0.0696	0.0183	0.0582
113	0.154	0.0467	0.124
114	0.104	0.038	0.108
115	n/a	n/a	n/a
116	0.209	0.0692	0.149
117	0.423	0.117	0.309
118	n/a	n/a	n/a
119	n/a	n/a	n/a
120	1.25	0.346	0.807
121	n/a	n/a	n/a
122	0.337	0.108	0.252
123	0.258	0.0769	0.178
124	n/a	n/a	n/a
125	n/a	n/a	n/a
126	n/a	n/a	n/a
127	0.0839	0.0294	0.0649
128	0.383	0.133	0.269
129	0.0695	0.0222	0.0652

[5655]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)
130	n/a	n/a	n/a
131	0.176	0.0478	0.132
132	0.731	0.18	0.525
133	n/a	n/a	n/a
134	0.991	0.277	0.851
135	1.2	0.303	1.08
136	0.0371	0.0143	0.0315
137	0.454	0.119	0.322
138	0.585	0.165	0.326
139	0.537	0.147	0.335
140	0.653	0.164	0.408
141	n/a	n/a	n/a
142	0.0983	0.0353	0.0635
143	0.0641	0.0211	0.0411
144	0.358	0.101	0.224
145	0.118	0.0355	0.0865
146	0.427	0.119	0.346
147	0.231	0.0654	0.155
148	0.201	0.0618	0.14
149	0.174	0.0518	0.117
150	2.29	0.519	1.44
151	1.33	0.347	1.04
152	1.53	0.416	1.05
153	0.0667	0.0256	0.0522
154	0.569	0.16	0.328
155	0.0361	0.00965	0.0259
156	0.154	0.0448	0.0966
157	0.142	0.0451	0.109
158	0.142	0.0459	0.0942
159	n/a	n/a	n/a
160	0.156	0.0423	0.109
161	0.107	0.0333	0.0763
162	0.142	0.0509	0.143
163	0.09	0.0212	0.0559
164	0.349	0.0871	0.211

[5656]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)
165	0.0338	0.0111	0.0287
166	0.112	0.0338	0.094
167	0.148	0.035	0.0984
168	0.638	0.191	0.496
169	0.918	0.295	0.619
170	n/a	n/a	n/a
171	n/a	n/a	n/a
172	0.353	0.108	0.246
173	n/a	n/a	n/a
174	0.481	0.137	0.401
175	n/a	n/a	n/a
176	0.177	0.0446	0.12
177	0.314	0.0844	0.26
178	n/a	n/a	n/a
179	n/a	n/a	n/a
180	0.0477	0.0133	0.0352
181	0.232	0.0707	0.158
182	0.481	0.138	0.401
183	n/a	n/a	n/a
184	2.08	0.585	1.6
185	0.479	0.14	0.31
186	n/a	n/a	n/a
187	n/a	n/a	n/a
188	0.0965	0.0267	0.071
189	0.246	0.0614	0.167
190	0.104	0.0357	0.0921
191	0.304	0.104	0.251
192	0.142	0.0491	0.108
193	0.288	0.0702	0.2
194	n/a	n/a	n/a
195	0.0744	0.0198	0.0482
196	0.185	0.0603	0.16
197	0.193	0.0106	0.0303
198	0.142	0.0419	0.107
199	n/a	n/a	n/a

[5657]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)
200	0.192	0.0724	0.185
201	n/a	n/a	n/a
202	n/a	n/a	n/a
203	0.583	0.227	0.565
204	n/a	n/a	n/a
205	n/a	n/a	n/a
206	n/a	n/a	n/a
207	n/a	n/a	n/a
208	n/a	n/a	n/a
209	n/a	n/a	n/a
210	0.0711	0.0218	0.0638
211	0.527	0.159	0.48
212	0.103	0.0321	0.0696
213	n/a	n/a	n/a
214	0.43	0.0887	0.25
215	0.097	0.0224	0.0701
216	0.912	0.231	0.629
217	n/a	n/a	n/a
218	0.108	0.0316	0.0651
219	0.039	0.0105	0.0223
220	n/a	n/a	n/a
221	0.129	0.0295	0.075
222	n/a	n/a	n/a
223	n/a	n/a	n/a
224	0.0928	0.0327	0.066
225	0.0508	0.0129	0.0352
226	0.112	0.036	0.08
227	0.248	0.0616	0.142
228	0.363	0.0862	0.196
229	0.778	0.186	0.417
230	0.801	0.209	0.427
231	0.231	0.0667	0.135
232	0.157	0.0416	0.0976
233	0.134	0.0411	0.0817
234	0.475	0.146	0.272

[5658]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)
235	0.452	0.132	0.27
236	0.866	0.397	0.766
237	0.196	0.0572	0.132
238	> 4.00	0.763	1.59
239	0.0488	0.0148	0.04
240	n/a	n/a	n/a
241	0.258	0.0633	0.177
242	n/a	n/a	n/a
243	n/a	n/a	n/a
244	0.151	0.0493	0.141
245	0.379	0.102	0.265
246	n/a	n/a	n/a
247	0.246	0.081	0.186
248	0.126	0.0379	0.0862
249	0.0738	0.0221	0.0538
250	0.678	0.194	0.445
251	1.12	0.24	0.903
252	n/a	n/a	n/a
253	n/a	n/a	n/a
254	0.951	0.252	0.695
255	2.92	0.575	1.38
256	n/a	n/a	n/a
257	n/a	n/a	n/a
258	n/a	n/a	n/a
259	0.0922	0.0255	0.068
260	0.397	0.11	0.274
261	0.1	0.0296	0.084
262	n/a	n/a	n/a
263	0.32	0.0953	0.226
264	n/a	n/a	n/a
265	0.105	0.0231	0.0676
266	0.407	0.0771	0.236
267	0.115	0.0337	0.0954
268	0.121	0.0327	0.108
269	0.277	0.0797	0.207

[5659]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)
270	0.0822	0.0253	0.0725
271	0.0507	0.0159	0.051
272	0.0732	0.0189	0.0589
273	0.0716	0.0258	0.0649
274	0.0584	0.0172	0.0593
275	0.0736	0.0214	0.0612
276	0.185	0.055	0.178
277	n/a	n/a	n/a
278	0.111	0.0255	0.114
279	0.283	0.0831	0.213
280	n/a	n/a	n/a
281	0.101	0.0281	0.0959
282	0.23	0.0598	0.181
283	0.235	0.0711	0.216
284	0.943	0.235	0.808
285	0.749	0.212	0.547
286	0.629	0.175	0.505
287	0.05†	0.0139†	0.0376†
288	0.0361†	0.00975†	0.0262†
289	0.0519	0.0157	0.0382
290	0.0692	0.024	0.0555
291	0.0797	0.0265	0.0631
292	0.0396	0.0108	0.0316
293	n/a	n/a	n/a
294	0.089	0.0214	0.0619
295	0.0402	0.0111	0.0326
296	n/a	n/a	n/a
297	0.0854	0.0315	0.0726
298	0.156	0.0566	0.119
299	n/a	n/a	n/a
300	0.543	0.16	0.375
301	0.447	0.134	0.327
302	0.498	0.142	0.356
303	n/a	n/a	n/a
304	n/a	n/a	n/a

[5660]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)
305	0.265	0.0804	0.187
306	0.0508	0.015	0.037
307	0.0797	0.0272	0.0657
308	0.435	0.15	0.335
309	0.0706	0.0234	0.0582
310	n/a	n/a	n/a
311	0.0503	0.0138	0.0374
312	0.0344	0.0101	0.0282
313	0.0718	0.0202	0.0545
314	0.0349	0.0115	0.0254
315	n/a	n/a	n/a
316	n/a	n/a	n/a
317	0.0335	0.0115	0.033
318	n/a	n/a	n/a
319	0.0811	0.027	0.0697
320	n/a	n/a	n/a
321	0.0459	0.0143	0.0396
322	0.0349	0.0117	0.0293
323	0.0359	0.0118	0.032
324	0.035	0.00831	0.0289
325	0.269	0.0775	0.213
326	0.0944	0.0327	0.0886
327	0.0466	0.0134	0.0399
328	0.0921	0.0239	0.0799
329	0.24	0.0673	0.199
330	n/a	n/a	n/a
331	n/a	n/a	n/a
332	n/a	n/a	n/a
333	0.205†	0.074†	0.152†
334	n/a	n/a	n/a
335	n/a	n/a	n/a
336	n/a	n/a	n/a
338	n/a	n/a	n/a
339	n/a	n/a	n/a
340	n/a	n/a	n/a

[5661]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)
341	n/a	n/a	n/a
342	n/a	n/a	n/a
343	0.203†	0.0642†	0.174†
344	n/a	n/a	n/a
345	0.242†	0.0802†	0.161†
346	0.116†	0.0377†	0.0836†
347	n/a	n/a	n/a
348	n/a	n/a	n/a
349	0.0898†	0.0331†	0.0646†
350	n/a	n/a	n/a
351	n/a	n/a	n/a
352	0.0188	0.00822	0.0187
353	n/a	n/a	n/a
354	n/a	n/a	n/a
355	n/a	n/a	n/a
356	0.113†	0.0374†	0.101†
357	0.0916	0.0281	0.0612
358	0.0752	0.0313	0.0621
359	n/a	n/a	n/a
360	n/a	n/a	n/a
361	n/a	n/a	n/a
362	n/a	n/a	n/a
363	n/a	n/a	n/a
364	0.203	0.0923	0.155
365	n/a	n/a	n/a
366	0.0873	0.0324	0.0664
367	0.323	0.106	0.231
368	n/a	n/a	n/a
369	n/a	n/a	n/a
370	n/a	n/a	n/a
371	0.0219	0.00916	0.0188
372	n/a	n/a	n/a
373	n/a	n/a	n/a
374	n/a	n/a	n/a
375	n/a	n/a	n/a

[5662]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{60}(μM)
376	0.115†	0.0399†	0.0956†
377	0.271†	0.0978†	0.205†
378	n/a	n/a	n/a
379	n/a	n/a	n/a
380	n/a	n/a	n/a
381	n/a	n/a	n/a
382	n/a	n/a	n/a
383	n/a	n/a	n/a
384	n/a	n/a	n/a
385	n/a	n/a	n/a
386	n/a	n/a	n/a
387	n/a	n/a	n/a
388	n/a	n/a	n/a
389	n/a	n/a	n/a
390	n/a	n/a	n/a
391	n/a	n/a	n/a
392	0.0794†	0.0285†	0.07†
393	0.36†	0.12†	0.3†
394	n/a	n/a	n/a
395	0.312	0.106	0.24
396	n/a	n/a	n/a
397	0.269	0.0852	0.226
398	0.0522	0.018	0.0536
399	n/a	n/a	n/a
400	n/a	n/a	n/a
401	n/a	n/a	n/a
402	0.0427	0.0165	0.0336
403	n/a	n/a	n/a
404	0.554	0.21	0.425
405	0.0216	0.00806	0.02
406	0.128	0.0511	0.107
407	0.0997†	0.033†	0.0724
408	0.121	0.0436	0.0848†
409	n/a	n/a	n/a
410	0.269	0.0924	0.206

[5663]

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)
411	n/a	n/a	n/a
412	n/a	n/a	n/a
413	n/a	n/a	n/a
414	n/a	n/a	n/a
415	n/a	n/a	n/a
416	n/a	n/a	n/a
417	n/a	n/a	n/a
418	n/a	n/a	n/a
419	n/a	n/a	n/a
420	n/a	n/a	n/a
421	n/a	n/a	n/a
422	n/a	n/a	n/a
423	n/a	n/a	n/a
424	n/a	n/a	n/a
425	n/a	n/a	n/a
426	0.0888	0.0367	0.071
427	0.0181	0.00662	0.0156
428	0.0719	0.0323	0.0633
429	n/a	n/a	n/a
430	n/a	n/a	n/a
431	n/a	n/a	n/a
432	n/a	n/a	n/a
433	n/a	n/a	n/a
434	n/a	n/a	n/a
435	0.0272†	0.0145†	0.0271†
436	n/a	n/a	n/a
437	n/a	n/a	n/a
438	n/a	n/a	n/a
439	0.051†	0.0202†	0.0505†
440	0.205	0.0705	0.16
441	0.215	0.0783	0.144
442	n/a	n/a	n/a
443	n/a	n/a	n/a
444	n/a	n/a	n/a
445	n/a	n/a	n/a

화합물 번호	APOL1 G1 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G2 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)	APOL1 G0 트리파노솜 구조 EC_{50}(μM)
446	n/a	n/a	n/a
447	n/a	n/a	n/a
448	n/a	n/a	n/a
449	n/a	n/a	n/a
450	n/a	n/a	n/a
451	n/a	n/a	n/a
452	n/a	n/a	n/a
453	n/a	n/a	n/a
454	n/a	n/a	n/a
455	n/a	n/a	n/a
456	n/a	n/a	n/a
457	n/a	n/a	n/a
458	n/a	n/a	n/a
459	0.133	0.0498	0.101
460	0.118	0.0537	0.104
461	0.0755†	0.0288†	0.0692†
462	n/a	n/a	n/a
463	n/a	n/a	n/a
464	n/a	n/a	n/a
465	n/a	n/a	n/a
466	0.0306	0.0119	0.0194
467	0.00603	0.00224	0.00374
468	0.00559	0.0024	0.00372
469	0.0155	0.00533	0.00976
470	0.0124	0.00441	0.00882
471	n/a	n/a	n/a
472	n/a	n/a	n/a

[5664]

[5665] **실시예 B6**

[5666] 화합물에 의한 알부민뇨 예방 측정을 위한 APOL1 G2 마우스 신장 모델. 본 실시예는 본 개시의 화합물이 알부민뇨를 예방할 수 있음을 보여준다.

[5667] APOL1 G2와 그 상류 및 하류 유전체 영역을 함유하는 박테리아 인공 염색체[bacterial artificial chromosome, BAC]를 갖는 APOL1 형질전환[transgenic, Tg] 마우스(Taconic, 모델 # 13022)를 동형접합성으로 사육하였다. 6주령 초과의 APOL1 G2 동형 접합[G2 homozygous, G2 HOM] 수컷 마우스를 실험에 사용하였다. 모든 연구는 동물실험윤리위원회[Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC]에서 승인한 프로토콜에 따라 수행하였다.

[5668] 기준 소변 샘플을 실험 시작 7일 전에 24시간 동안 채취하였다. 소변량은 무게로 측정하고 사용할 때까지 -80 ℃에서 보관하였다. 그 후, 기준 혈액 샘플을 하악하 정맥 채혈을 통해 혈청 분리[serum separate, SS] 튜브(BD Microtainer)로 채취하였다. 혈청 샘플을 실온에서 30분 동안 응고되게 둔 후, 12,000 rpm, 4 ℃에서 5분 동안 원심분리하였다. 제조사의 설명서에 따라 APOL1 ELISA 키트(Proteintech, KE00047)를 사용하여 이들 샘플에서 APOL1의 농도를 측정하였다.

[5669] 실험 당일(0시간)에 마우스를 개별적으로 식별하고 무게를 잰 후 처리군 중 하나에 할당하였다. 처리군들은 혈청 APOL1이 유사한 평균 수준을 보였다. 마우스에 2일 동안 하루에 2회 용량의 화합물 시험 물질 및 1회 용량의 재조합 마우스 인터페론 감마(mouse interferon gamma, mIFNγ)(MilliporeSigma, 카탈로그 #IF005)를 투여하였다. 0, 대략 10, 24, 및 34시간에 10 mL/kg 체중 용량 부피에서 경구 위관영양법을 통해 화합물 시험 물질을 투여하였다. mIFNγ(1.5 x 10^{11} 단위/kg 체중)를 0시간 및 24시간에 10 mL/kg 체중 용량 부피에서 복강내 주사를 통해 투여하였다. 소변 채취는 mIFNγ의 두 번째 투여 직후에 시작하였다. 구체적으로, 마우스를 대사 케이지(Lab Products)에 24시간 동안 개별적으로 넣어 두고 소변과 대변을 별도의 튜브로 채취하였다. 이 기간 동안 마우스는 풍부화 장난감[enrichment toy], 젤 식이(Bio-serve) 및 식수(Innovive)에 접근할 수 있었다. 실험이

끝나면 마우스를 아이소플루레인으로 마취시키고 심장 천자를 통해 혈액을 채취한 후 경추 탈구를 통해 확실히 사망케 하였다.

[5670] 소변 알부민 및 소변 크레아티닌 수치에 대해 소변 샘플을 분석하였다. 소변 알부민의 농도는 제조사의 설명서에 따라 마우스 알부민 면역과산화효소 분석 키트(Immunology Consultants Laboratory, E-90AL)를 사용하여 측정하였다. 소변 크레아티닌은 WuXi App Tec(DMPK, 미국 뉴저지주)에서 LC-MS 방법론을 이용하여 분석하였다.

[5671] 화학식 I-E에 기재된 표 1에서 선택된 화합물을 알부민뇨의 측정을 위해 이 APOL1 G2 마우스 신장 모델에서 시험하였다. 그 결과를 표 44에 나타내었다.

[5672] [표 44]

[5673]

시험한 화합물	용량(투여 경로)	소변 알부민/크레아티닌 비(uACR)의 감소
화합물 A	0.3 mg/kg(PO, BID)	50%
화합물 A	1 mg/kg(PO, BID)	58%
화합물 A	3 mg/kg(PO, BID)	75%
화합물 B	10 mg/kg(PO, BID)	67%
화합물 B	50 mg/kg(PO, BID)	89%

[5674] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참조 사항은 각각 개별적으로 참조로 통합된 것과 동일한 정도로 그 전체가 참조로 분명히 통합된다.

[5675] 본 개시가 위의 구현예들과 함께 설명되었지만, 전술한 설명 및 실시예들은 예시하기 위한 것이고 본 개시의 범위를 제한하지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 본 개시의 범위 내의 기타 양태, 이점 및 수정은 본 개시가 속하는 기술 분야의 당업자에게 명백할 것이다.