



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0042057
(43) 공개일자 2023년03월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 205/04 (2006.01)
C07D 211/54 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/451 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7005618
(22) 출원일자(국제) 2021년07월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월16일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2021/107297
(87) 국제공개번호 WO 2022/017365
국제공개일자 2022년01월27일
(30) 우선권주장
202010696995.5 2020년07월20일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

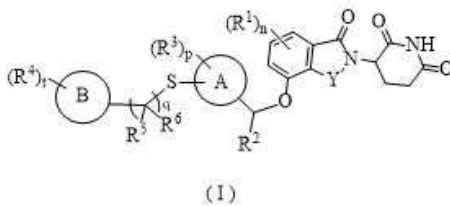
(71) 출원인
지양수 헨그루이 파마슈티컬스 컴퍼니 리미티드
중국, 지양수 222047, 리안원강, 이코노믹 앤드
테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤룬산 로드
상하이 헨그루이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로
드, 279
(72) 발명자
양, 광룡
중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로
드 279
지아, 민창
중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로
드 279
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 27 항

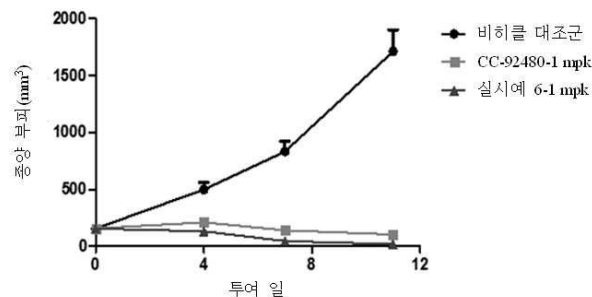
(54) 발명의 명칭 황-함유 이소인돌린 유도체, 및 이의 제조 방법 및 이의 의학적 용도

(57) 요약

본 출원은 황-함유 이소인돌린 유도체, 및 이에 대한 제조 방법 및 이의 의학적 용도에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 일반식 (I)로 나타낸 바와 같은 황-함유 이소인돌린 유도체, 이에 대한 제조 방법, 유도체를 함유하는 약제학적 조성물, 및 치료제로서 이의 용도, 특히 다발성 골수종의 치료 분야에서 세레블론 조절제로서 이의 용도에 관한 것이다.



대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 205/04 (2013.01)
C07D 211/54 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)

(30) 우선권주장

202010783483.2	2020년08월06일	중국(CN)
202011223930.5	2020년11월05일	중국(CN)
202110410441.9	2021년04월16일	중국(CN)

(72) 발명자

첸, 강

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드
 279

구오, 페이화

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드
 279

장, 리민

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드
 279

허, 평

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드
 279

타오, 웨이캉

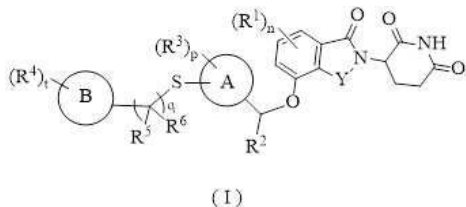
중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드
 279

명세서

청구범위

청구항 1

일반식 (I) 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서:

고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

고리 B는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고;

Y는 CH₂ 또는 C(O)이고;

R¹은 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R²는 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고;

R³은 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R⁴는 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고;

R⁵ 및 R⁶은 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

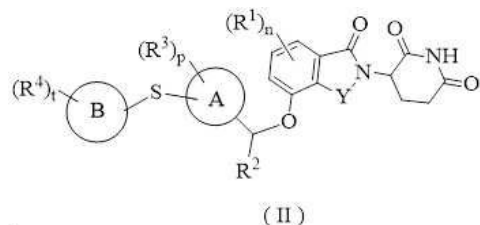
p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

q는 0, 1 또는 2이고;

t는 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 일반식 (II)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

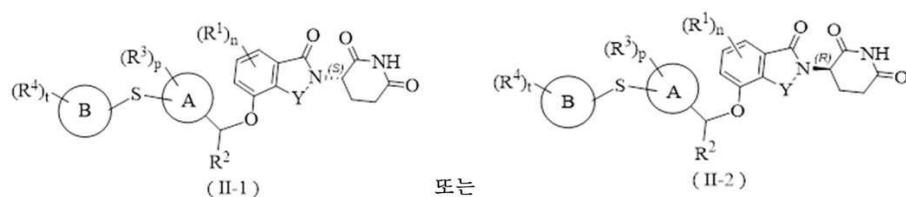


여기서:

고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁴, n, p 및 t는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 일반식 (II-1) 또는 일반식 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



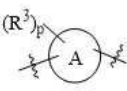
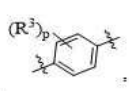
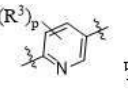
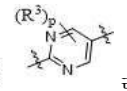
여기서:

고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁴, n, p 및 t는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 페닐 또는 5-원 내지 6-원 헤테로아릴이고; 바람직하게는 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택되는, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  가 ,  및  로 이루어진 군 으로부터 선택되고;

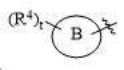
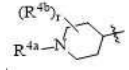
R³ 및 p가 제1항에 정의된 바와 같은, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴이고; 바람직하게는, 고리 B가 피페리디닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐로 이루어진 군으로부터 선택되는, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의

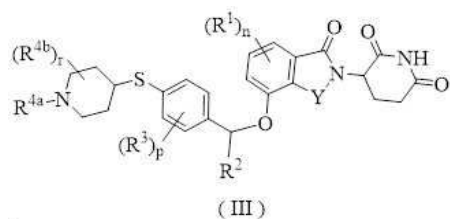
호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  가  이고; R^{4a} 및 R^{4b}가 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고; r이 0, 1 또는 2인, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 일반식 (III)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서:

R^{4a} 및 R^{4b}는 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고;

r은 0, 1 또는 2이고;

Y, R¹ 내지 R³, n 및 p는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 CH₂인, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제6항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 3-원 내지 8-원 사이클로알킬, 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6-원 내지 10-원 아릴, 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서 3-원 내지 8-원 사이클로알킬, 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6-원 내지 10-원 아릴, 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐,

C₂₋₆ 알킬닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시 및 C₁₋₆ 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되는, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제7항 또는 제8항에 있어서, R^{4a}가 3-원 내지 8-원 사이클로알킬, 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6-원 내지 10-원 아릴, 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 3-원 내지 8-원 사이클로알킬, 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6-원 내지 10-원 아릴, 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 및 C₁₋₆ 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고; R^{4b}가 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, C₁₋₆ 알킬 및 3-원 내지 8-원 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

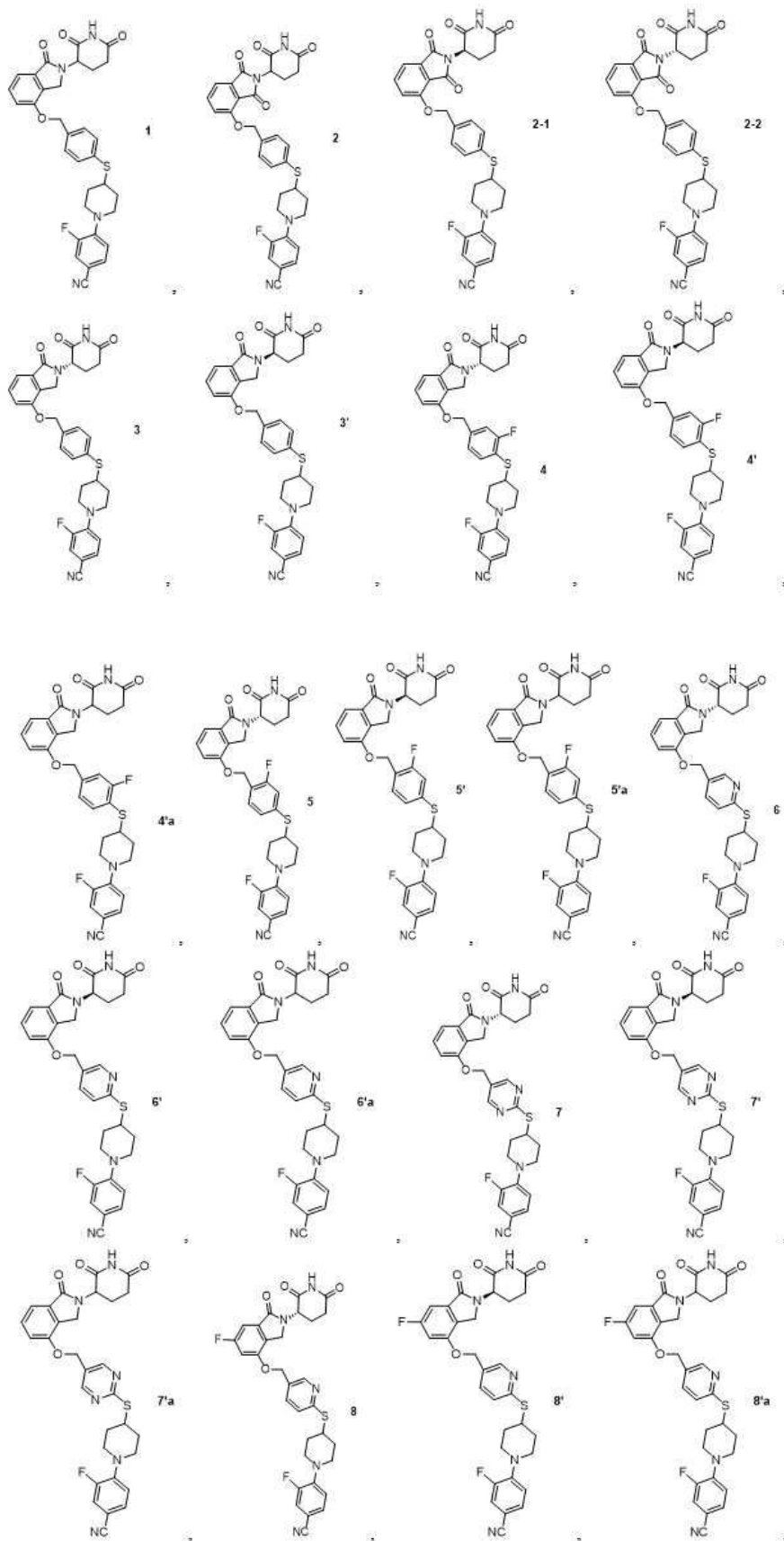
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 수소 원자, C₁₋₆ 알킬, 및 3-원 내지 8-원 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

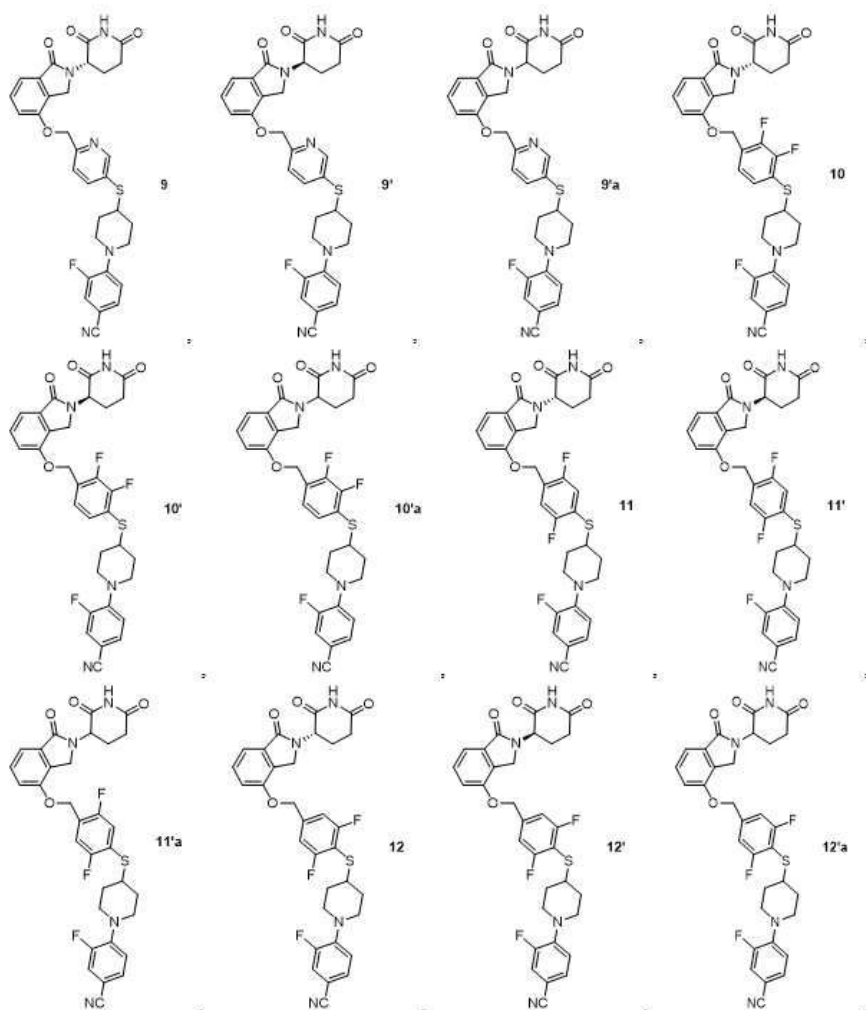
청구항 14

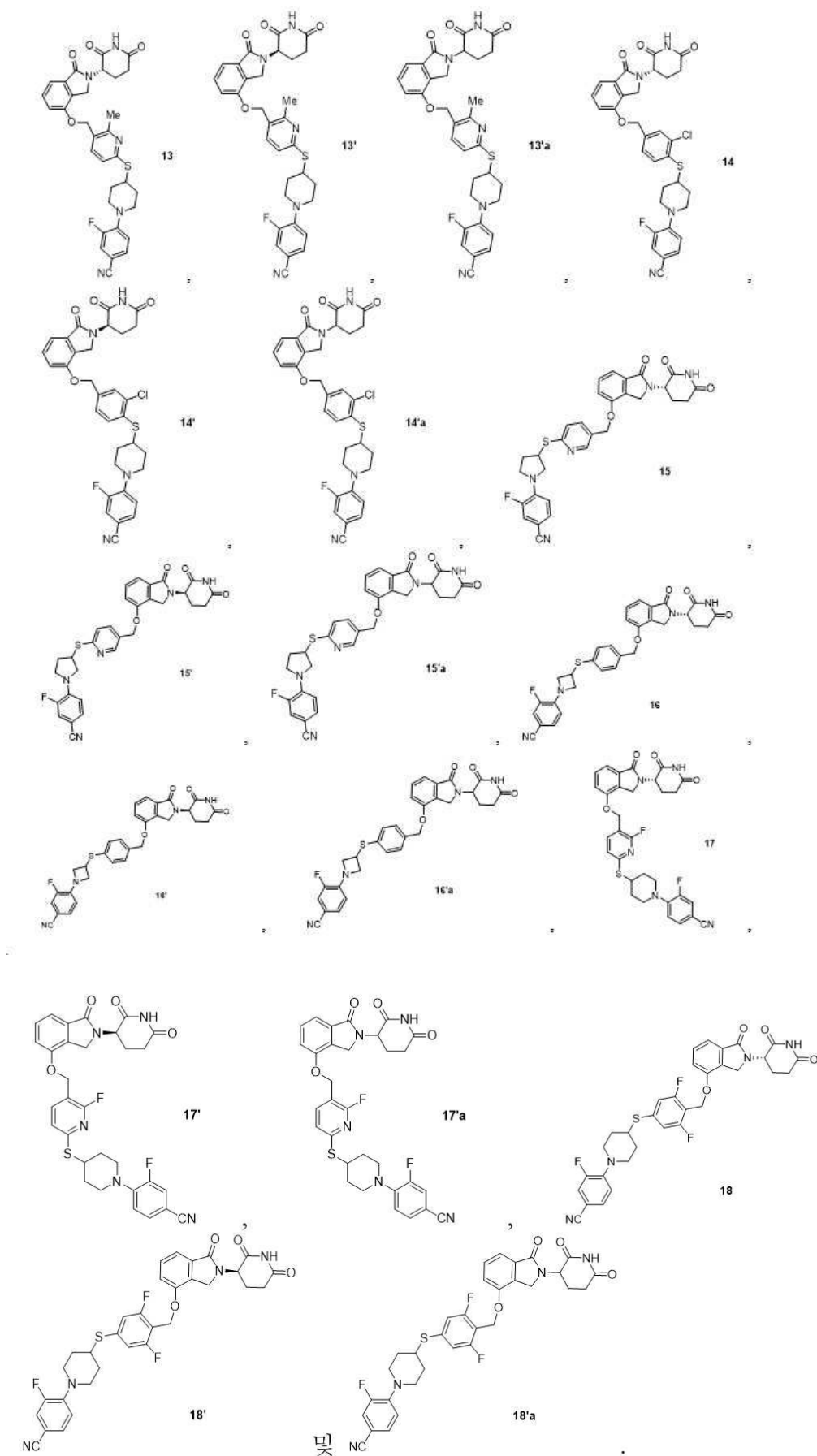
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



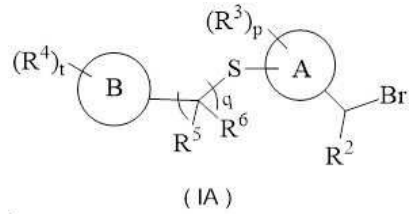




청구항 16

일반식 (IA)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는

이의 혼합물, 또는 이의 염:



여기서:

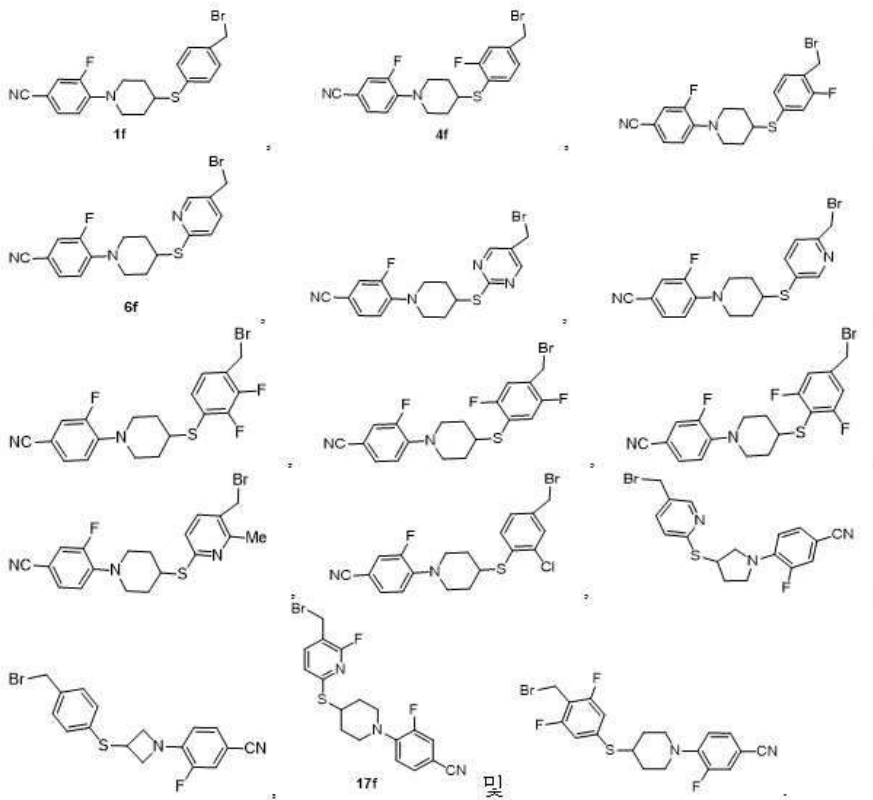
고리 A는 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

고리 B는 헤테로사이클릴; 바람직하게는 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴; 보다 바람직하게는 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐이고;

R^2 내지 R^6 , p, q 및 t는 제1항에 정의된 바와 같다.

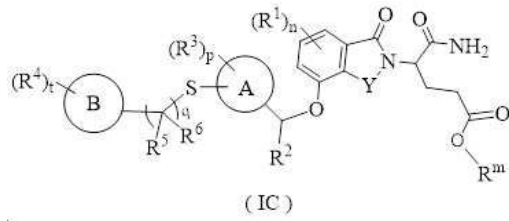
청구항 17

제16항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 일반식 (IA)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염:



청구항 18

일반식 (IC)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염:



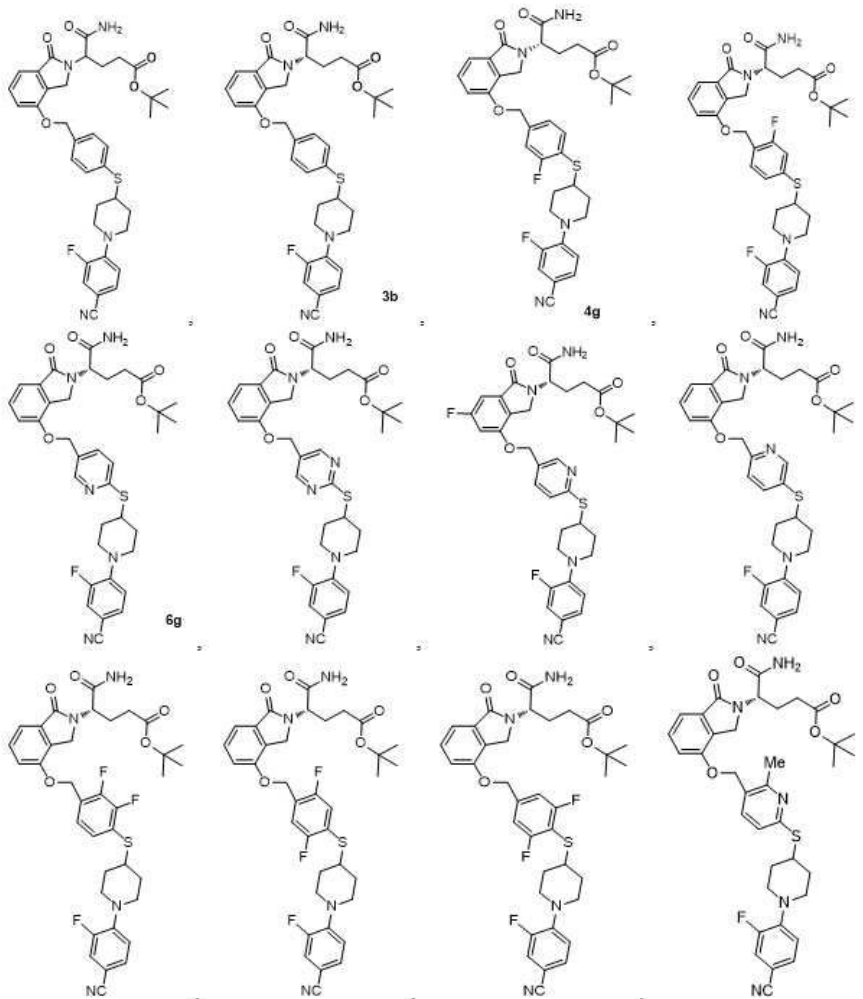
여기서:

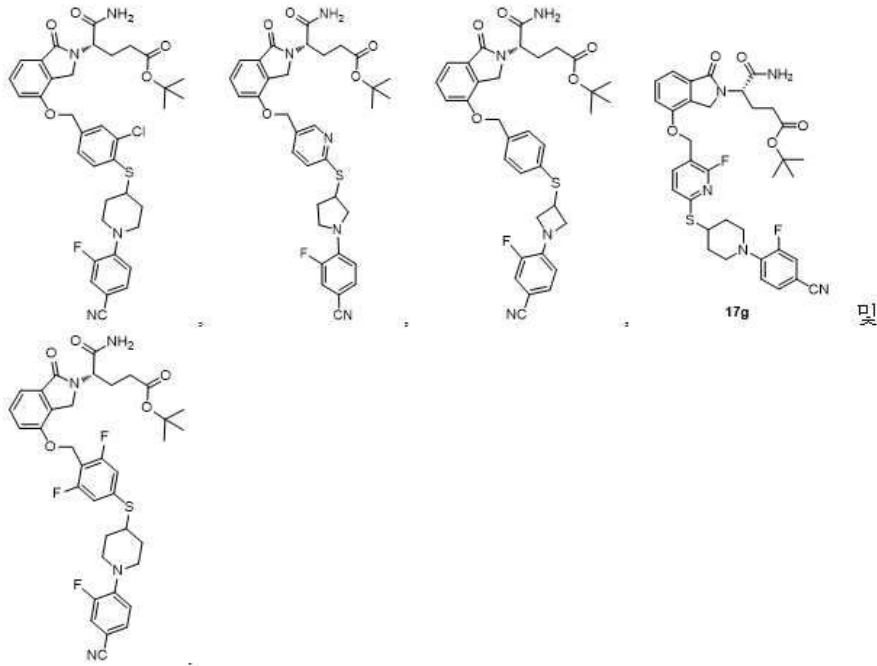
R^m은 C₁₋₆ 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁶, n, p, q 및 t는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 19

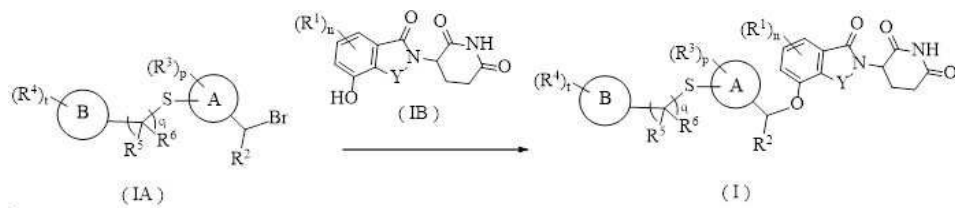
제18항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염:





청구항 20

일반식 (IA)의 화합물 및 일반식 (IB)의 화합물을 반응시켜 일반식 (I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체 이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법:

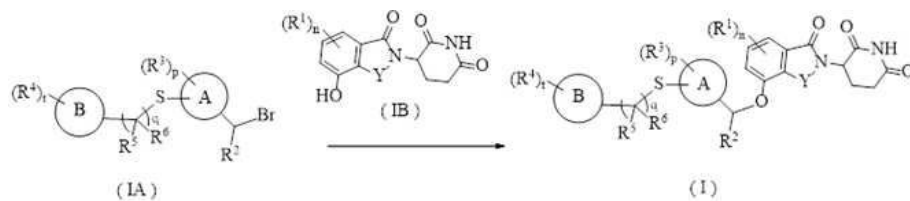


여기서:

고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^6 , n, p, q 및 t는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 21

일반식 (IC)의 화합물을 분자내 폐환(ring closure) 반응시켜 일반식 (I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체 이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법:



여기서:

R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^6 , n, p, q 및 t는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 22

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 23

CRBN 단백질 관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제22항에 따른 약제학적 조성물의 용도.

청구항 24

암, 혈관신생 관련 장애, 통증, 황반변성(macular degeneration) 또는 관련 증후군, 피부병, 폐 질환, 석면 관련 질환, 기생충병, 면역결핍 질환, CNS 질환, CNS 손상, 아테롬성 동맥 경화증(atherosclerosis) 또는 관련 장애, 수면 장애 또는 관련 장애, 감염성 질환, 헤모글로빈혈증(hemoglobinopathy) 또는 관련 장애, 또는 TNF α 관련 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서; 바람직하게는, 암 또는 CNS 손상의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제22항에 따른 약제학적 조성물의 용도.

청구항 25

제24항에 있어서, 암이 백혈병(leukemia), 골수종(myeloma), 림프종(lymphoma), 흑색종(melanoma), 피부암(skin cancer), 간암(liver cancer), 신장암(kidney cancer), 폐암(lung cancer), 비인두암(nasopharyngeal cancer), 위암(gastric cancer), 식도암(esophageal cancer), 결장직장암(colorectal cancer), 담낭암(gallbladder cancer), 담관암(bile duct cancer), 융모성 상피종(chorionic epithelioma), 췌장암(pancreatic cancer), 진성다혈구증(polycythemia vera), 소아과 종양(pediatric tumor), 자궁경부암(cervical cancer), 난소암(ovarian cancer), 유방암(breast cancer), 방광암(bladder cancer), 요로상피암(urothelial cancer), 요관 종양(ureteral tumor), 전립선암(prostate cancer), 정소피종(seminoma), 고환 종양(testicular tumor), 두경부 종양(head and neck tumor), 두경부 편평세포 암종(head and neck squamous cell carcinoma), 자궁내막암(endometrial cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 육종(sarcoma), 골종(osteoma), 신경모세포종(neuroblastoma), 신경내분비 암(neuroendocrine cancer), 뇌종양(brain tumor), CNS 암, 성상세포종(astrocytoma), 및 신경교종(glioma)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는, 간암이 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)이고; 결장직장암이 결장암(colon cancer) 또는 직장암(rectal cancer)이고; 육종이 골육종(osteosarcoma) 또는 연조직 육종(soft tissue sarcoma)이고; 신경교종이 교모세포종(glioblastoma)인, 용도.

청구항 26

제25항에 있어서, 골수종이 다발성 골수종(multiple myeloma: MM) 및 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome: MDS)이고; 바람직하게는, 다발성 골수종이 재발성, 불응성 또는 내성인, 용도.

청구항 27

제26항에 있어서, 다발성 골수종이 레날리도마이드(lenalidomide) 또는 포말리도마이드(pomalidomide)에 대해 불응성 또는 내성인, 용도.

발명의 설명

기술 분야

본 개시내용은 약제학 분야에 속하며, 황-함유 이소인돌린 유도체, 이의 제조 방법 및 이의 약제학적 용도에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 일반식 (I)의 황-함유 이소인돌린 유도체, 이의 제조 방법, 유도체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 다발성 골수종(multiple myeloma)의 치료 분야에서 세레블론(Cereblon) 조절제로서 유도체

[0001]

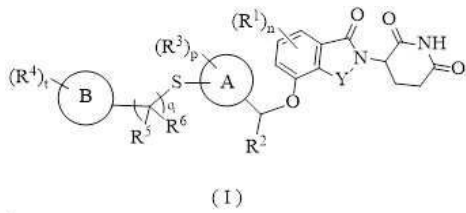
의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

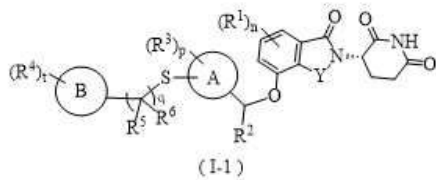
- [0002] 다발성 골수종(MM)은 악성 종양이며, 주요 증상은 고칼슘혈증(hypercalcemia), 신장 손상, 빈혈, 및 뼈 질환을 포함한다. MM은 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)에 이어 두번째로 가장 흔한 혈액학상 악성종양이며, 전 세계적으로 100,000명당 4-6명, 중국에서는 100,000명당 1.6명이 연간 발생한다. 현재 치료 방법은 주로 약물 요법 및 자가 줄기 세포 이식이다.
- [0003] 현재, 임상 실습에서 광범위하게 사용되는 4개의 주요 약물 부류가 있으며, 이는 알리도마이드(alidomide) 면역 조절제, 프로테아좀(proteasome) 억제제, 호르몬 및 단클론 항체이다. 임상 연구 단계의 약물은 디아바디(diabody), ADC, CAR-T 등을 포함한다. 이들 약물은 상이한 작용 기전을 가지며, 종종 조합하여 사용될 때 더 나은 효능을 달성할 수 있다. 임상 실습에서, 이중, 삼중 또는 심지어 사중 요법이 일반적으로 채택되며, 보통 면역조절제, 프로테아좀 억제제 및 호르몬과 때때로 추가 항체의 조합 요법이 채택된다. 레날리도마이드(Lenalidomide)는 가장 흔히 사용되는 면역조절제이며, 1차 요법, 줄기 세포 이식 후 유지 요법 및 재발 후 2차 및 3차 요법에서 사용된다. 약물은 2018/2019년에 97억 달러 매출을 달성하였다. 게다가, 전반적인 MM 시장은 더 길어진 환자 생존과, MM의 진단 및 치료의 지속적인 개선 및 개량 후 상응하게 더 길어진 약제 지속기간으로 인해 상당히 빠르게 성장하고 있다. MM 시장은 2022년에 330억 달러 규모에 도달할 것으로 예상되며, 가장 큰 비율은 여전히 레날리도마이드와 같은 면역조절제이다.
- [0004] MM을 치료하기 위한 면역조절제(IMiD)의 작용 기전은 주로 IMiD 약물이 세레블론(CRBN) 단백질에 결합한 후 CRBN의 E3 리가제 활성을 활성화시켜 전사 인자 이카로스(Ikaros)(IKZF1) 및 아이올로스(Aiolos)(IKZF3)에 선택적으로 결합하며, 이에 의해 이카로스 및 아이올로스의 빠른 유비퀴틴화(ubiquitination) 및 분해를 초래할 수 있다. 이카로스/아이올로스의 하향조절은 c-Myc의 하향조절에 이어, IRF4의 하향조절을 초래하여, 궁극적으로 골수종 세포의 성장 억제 및 세포자멸사를 초래한다. 게다가, IKZF3은 또한 T/NK 세포에서 사이토카인 IL2 및 TNF의 전사를 억제할 수 있다. IKZF3의 분해 후, 이 억제는 완화될 수 있고, 이러한 사이토카인의 방출이 촉진되어, 면역조절 효과가 달성되도록 한다. 임상 시험은 또한 IMiD 약물의 임상 이익이 CRBN의 발현 수준과 상관관계가 있음을 보여주었다. CRBN이 레날리도마이드-민감성 세포주(OPM2 및 KMS18)에서 녹다운(knocked down)된 후 세포 성장에 대한 레날리도마이드의 억제 활성이 상실되고 약물 내성이 발생하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 CRBN 녹다운 수준이 약물 내성 정도와 상관관계가 있음을 나타낸다. 세포 증식 실험에서, 세포(U266-CRBN60 및 U266-CRBN75)에서 CRBN의 발현 수준이 감소된 후, 세포 성장에 대한 레날리도마이드 및 포말리도마이드(pomalidomide) 둘 다의 억제 활성이 감소된다.
- [0005] 현재, 시판 승인을 받은 IMiD 약물은 탈리도마이드(thalidomide), 레날리도마이드 및 포말리도마이드를 포함하며, 모두 Celgene(현재 BMS에 합병됨)에서 제조된다. 이러한 3가지 화합물의 경우, CRBN에 대한 결합력이 순차적으로 증가되며, 임상 용량은 순차적으로 감소된다. 3가지 화합물에 대한 주요 적응증은 MM이고, 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)과 같이 탈리도마이드 및 레날리도마이드(특히 레날리도마이드)에 대한 다른 적응증이 있다. 부작용 측면에서, 레날리도마이드 및 포말리도마이드는 성능이 유사하며, 표적 관련 독성에 의해 유의한 골수억제 효과를 유발하고; 탈리도마이드는 진정, 변비, 및 신경학적 부작용과 같은 일부 다른 부작용이 있다.
- [0006] 모든 ImiD의 아디피마이드 모이어티는 CRBN의 3개의 트립토판 잔기에 의해 정의된 소수성 포켓("탈리도마이드 결합 포켓"으로 지칭됨)에 결합한다. 대조적으로, 프탈리마이드/이소인돌론 고리는 용매에 노출되고 CRBN의 분자 표면을 변경하여, 이에 의해 기질 인식을 조절한다. 상이한 ImiD는 CRBN 분자 표면의 유의한 변형 및 기질 인식에 대한 상이한 선호도를 초래한다. 따라서, ImiD의 변형은 다른 전사 인자의 분해로 이어져, 원치않은 독성 및 부작용을 유발할 수 있다. ImiD의 이러한 작용 방식은 또한 분자 접착체로서 알려져 있으며, 이는 2개의 단백질 기질에 대한 이 작은 분자의 결합 효과를 생생하게 표현한다.
- [0007] 다발성 골수종에 대한 중앙 생존기간은 이제 5년을 초과하므로, 연장된 생존은 대부분의 환자에서 레날리도마이드 및 포말리도마이드와 같은 현재 이용 가능한 약물에 대한 내성을 높은 비율로 야기하여, 약물의 치료 효과를 심각하게 감소시킨다. 따라서, 이러한 화합물의 독성 및 부작용을 최소화하면서 약물 내성 문제를 극복하기 위해 보다 활성인 약물 분자를 개발하는 것이 고려된다.
- [0008] 세레블론 조절자에 대해 개시된 특허 출원은 WO2008115516A2, WO2011100380A1, WO2019226770A1, WO2019014100A1, WO2020064002A1 등을 포함한다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 하기 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머(mesomer), 라세미체(racemate), 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 것으로 의도된다:



- [0010]
- [0011] 여기서:
- [0012] 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0013] 고리 B는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0014] Y는 CH₂ 또는 C(O)이고;
- [0015] R¹은 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0016] R²는 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고;
- [0017] R³은 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0018] R⁴는 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고;
- [0019] R⁵ 및 R⁶은 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0020] n은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0021] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0022] q는 0, 1 또는 2이고;
- [0023] t는 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0024] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 하기 일반식 (I-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0025]

[0026]

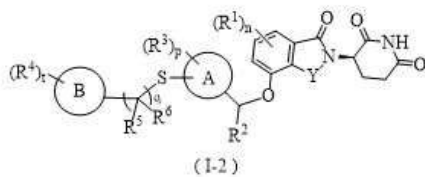
여기서:

[0027]

고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁶, n, p, q 및 t는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0028]

본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 하기 일반식 (I-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0029]

[0030]

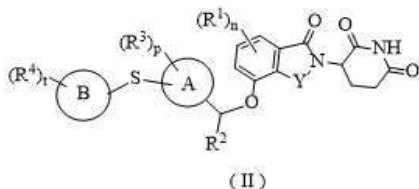
여기서:

[0031]

고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁶, n, p, q 및 t는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0032]

본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 하기 일반식 (II)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0033]

[0034]

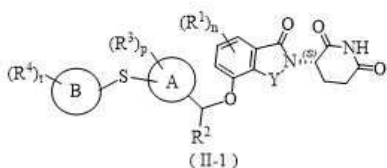
여기서:

[0035]

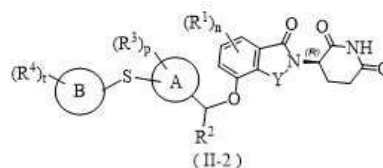
고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁴, n, p 및 t는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0036]

본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 하기 일반식 (II-1) 또는 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:



또는



[0037]

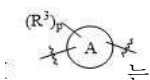
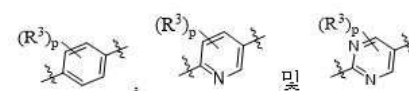
[0038]

여기서:

[0039] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^4 , n, p 및 t는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

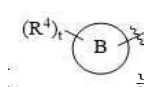
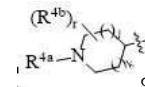
[0040] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1) 또는 일반식 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 고리 A는 페닐 또는 5-원 내지 6-원 헤테로아릴이며; 바람직하게는 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

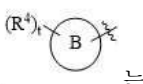
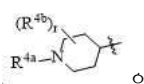
[0041] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1) 또는 일반식 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는

는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 는 로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3 및 p는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

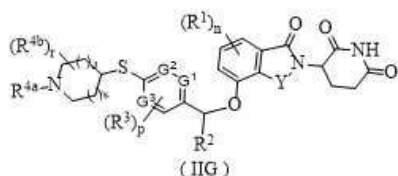
[0042] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1) 또는 일반식 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 고리 B는 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴이고; 바람직하게는, 고리 B는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, 고리 B는 6-원 헤테로사이클릴이고; 가장 바람직하게는, 고리 B는 피페리디닐이다.

[0043] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1) 또는 일반식 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 또는 부분입체이성질체

또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 는 이고,

는 이고; R^{4a} 및 R^{4b} 는 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고; r은 0, 1 또는 2이다.

[0044] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 하기 일반식 (IIG)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I) 또는 일반식 (II)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0045] 여기서:
[0046]

[0047] G^1 , G^2 및 G^3 은 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고;

[0048] R^{4a} 및 R^{4b} 는 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시,

시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고;

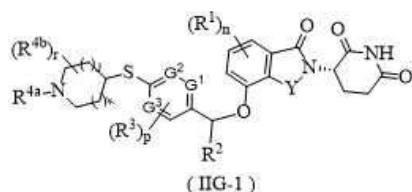
[0049] r은 0, 1 또는 2이고;

[0050] J는 0 또는 1이고;

[0051] k는 0 또는 1이고;

[0052] Y, R¹ 내지 R³, n 및 p는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0053] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 하기 일반식 (IIG-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (II), 일반식 (II-1) 또는 일반식 (IIG)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0054] —

[0055] 여기서:

[0056] G¹, G² 및 G³은 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고;

[0057] R^{4a} 및 R^{4b}는 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고;

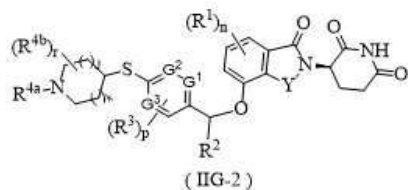
[0058] r은 0, 1 또는 2이고;

[0059] J는 0 또는 1이고;

[0060] k는 0 또는 1이고;

[0061] Y, R¹ 내지 R³, n 및 p는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0062] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 하기 일반식 (IIG-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-2) 또는 일반식 (IIG)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0063]

[0064]

여기서:

[0065]

G^1 , G^2 및 G^3 은 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고;

[0066]

R^{4a} 및 R^{4b} 는 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고;

[0067]

r 은 0, 1 또는 2이고;

[0068]

J 는 0 또는 1이고;

[0069]

k 는 0 또는 1이고;

[0070]

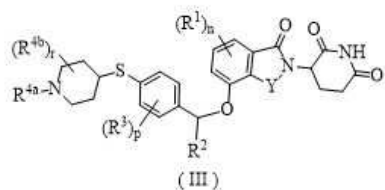
Y , R^1 내지 R^3 , n 및 p 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0071]

본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1) 또는 일반식 (IIG-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 G^2 는 질소 원자이고, G^1 및 G^3 은 탄소 원자이거나; G^1 은 질소 원자이고, G^2 및 G^3 은 탄소 원자이거나; G^1 , G^2 및 G^3 은 모두 탄소 원자이거나; G^2 및 G^3 은 둘 다 질소 원자이고, G^1 은 탄소 원자이다.

[0072]

본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 하기 일반식 (III)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I), 일반식 (II) 또는 일반식 (IIG)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0073]

[0074]

여기서:

[0075]

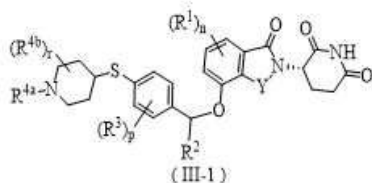
R^{4a} 및 R^{4b} 는 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고;

[0076]

r 은 0, 1 또는 2이고;

[0077] Y, R¹ 내지 R³, n 및 p는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0078] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 하기 일반식 (III-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1) 또는 일반식 (III)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:

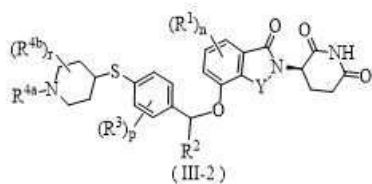


[0079]

[0080] 여기서:

[0081] Y, R¹ 내지 R³, R^{4a}, R^{4b}, r, n 및 p는 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0082] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 하기 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 일반식 (I), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-2) 또는 일반식 (III)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0083]

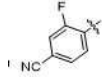
[0084] 여기서:

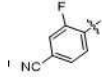
[0085] Y, R¹ 내지 R³, R^{4a}, R^{4b}, r, n 및 p는 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0086] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 Y는 CH₂이다.

[0087] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1) 또는 일반식 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 R⁴는 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 3-원 내지 8-원 사이클로알킬, 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6-원 내지 10-원 아릴, 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서 3-원 내지 8-원 사이클로알킬, 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6-원 내지 10-원 아릴, 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시 및 C₁₋₆ 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환된다.

[0088] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부

분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 R^{4a} 는 3-원 내지 8-원 사이클로알킬, 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6-원 내지 10-원 아릴, 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 3-원 내지 8-원 사이클로알킬, 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6-원 내지 10-원 아릴, 및 5-원 내지 10-원 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 시아노, 아미노, 니트로, 하이드록시, 및 C_{1-6} 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 및 임의적으로 치환되고; R^{4b} 는 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, C_{1-6} 알킬 및 3-원 내지 8-원 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 바람직하게는, R^{4a} 는  이고; R^{4b} 는 수소 원자이다.

게는, R^{4a} 는  이고; R^{4b} 는 수소 원자이다.

[0089] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 R^1 은 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 바람직하게는, R^1 은 수소 원자이다.

[0090] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 R^2 는 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 및 3-원 내지 8-원 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는, R^2 는 수소 원자이다.

[0091] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 R^3 은 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로젠, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0092] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 R^3 은 동일하거나 상이하고 수소 원자 및 할로젠; 바람직하게는 수소 원자로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0093] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1) 또는 일반식 (I-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 q 는 0 또는 1이고; 바람직하게는, q 는 0이다.

[0094] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 n 은 0 또는 1이다.

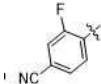
[0095] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 p 는 0, 1 또는 2이다.

[0096] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1) 또는 일반식 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는

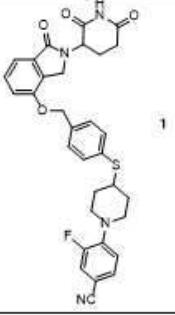
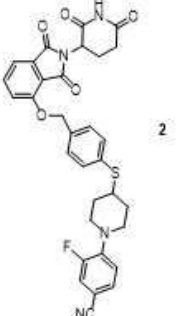
는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 t는 0, 1 또는 2이다.

[0097] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 r은 0 또는 1이다.

[0098] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서: Y는 CH₂이고; R¹은 동일하거나 상이하고 수소 원자, 할로겐 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R²는 수소 원자이고; R³은 동일하거나 상이하고 각각 독립적으

로 수소 원자 또는 할로겐이고; R^{4a}는  이고; R^{4b}는 수소 원자이고; n은 0 또는 1이고; p는 0 또는 1이고; r은 1이다.

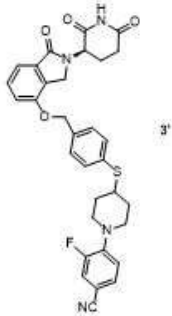
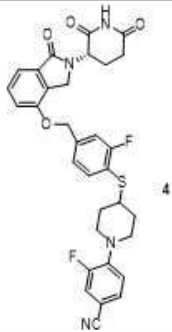
[0099] 표 A. 본 개시내용의 전형적인 화합물은 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다:

실시예 번호	화합물 구조 및 명칭
1	
	4-(4-(((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 1
2	
	4-(4-(((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 2

[0100]

2-1	2-1 (R)-4-(4-(((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3- 플루오로벤조니트릴 2-1
2-2	2-2 (S)-4-(4-(((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3- 플루오로벤조니트릴 2-2
3	3

[0101]

	(S)-4-(4-(((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 3
3'	 3'
	(R)-4-(4-(((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 3'
4	 4
	(S)-4-(4-(((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 4

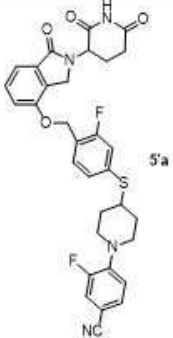
[0102]

4'	Chemical structure of compound 4': A complex molecule featuring a 2,6-dioxopiperidin-3-yl group attached to a 1-oxoisoindolin-4-yl group, which is further linked via a methylene bridge to a 4-fluorophenyl group. This phenyl group is connected through a sulfur atom to a piperidine ring, which is substituted with a 2-fluoro-4-cyanophenyl group.
	(R)-4-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 4'
4'a	Chemical structure of compound 4'a: Similar to compound 4', but with a different stereochemistry at the chiral center, indicated by the 'a' subscript.
	4-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 4'a

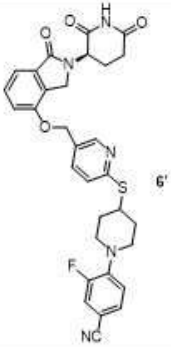
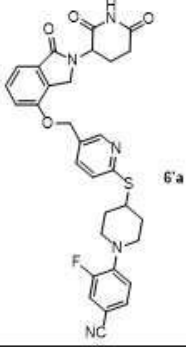
[0103]

5	(S)-4-(4-(((4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-3-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 5
5'	(R)-4-(4-(((4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-3-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 5'

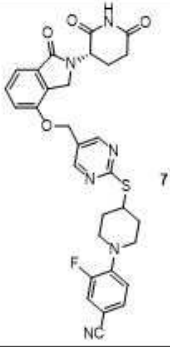
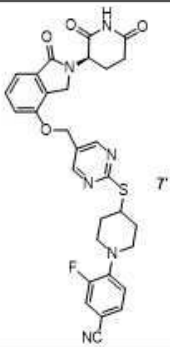
[0104]

5'a	 5'a
	4-(4-(((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-3-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 5'a
6	 6
	(S)-4-(4-(((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 6

[0105]

6'	 (R)-4-(4-((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 6'
6'a	 4-(4-((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 6'a

[0106]

7	 (S)-4-(4-(((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리미딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 7
7'	 (R)-4-(4-(((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리미딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 7'

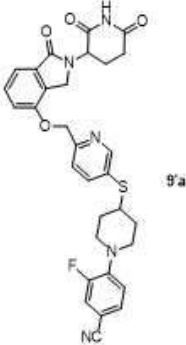
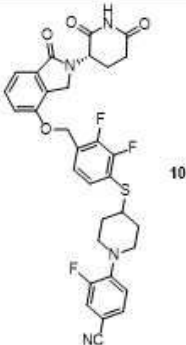
[0107]

7'a	7'a
	4-(4-((5-(((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리미딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 7'a
8	8
	(S)-4-(4-((5-(((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리미딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 8

[0108]

8'	The chemical structure of compound 8' consists of a 6-fluoro-1-((2-oxo-2,6-dioxopiperidin-3-yl)methyl)-1H-indol-3-yl ether group attached to the 4-position of a pyridine ring. This pyridine ring is further substituted at the 2-position with a (3-(4-cyano-2-fluorophenyl)piperidin-1-yl)thio group. (R)-4-(4-((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 8'
8'a	The chemical structure of compound 8'a is identical to compound 8', featuring a 6-fluoro-1-((2-oxo-2,6-dioxopiperidin-3-yl)methyl)-1H-indol-3-yl ether group at the 4-position of a pyridine ring, which is also substituted at the 2-position with a (3-(4-cyano-2-fluorophenyl)piperidin-1-yl)thio group. 4-(4-((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 8'a

[0109]

9'a	 9'a
	4-(4-((6-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-3-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 9'a
10	 10
	(S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2,3-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 10

[0111]

10'	(R)-4-(4-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2,3-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 10'
10'a	4-(4-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2,3-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 10'a

[0112]

11	11
-----------	--

[0113]

11'a	11'a 4-(4-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2,5-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 11'a
12	12 (S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2,6-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 12

[0114]

12'	Chemical structure of compound 12' is shown. It features a central benzene ring substituted with a 2,6-difluorophenyl group, a 4-cyano-2-fluorophenyl group, and a 4-((2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzofuro[3,2-c]pyridin-1-yl)methoxy)methyl group. The label 12' is placed to the right of the structure. (R)-4-(4-(((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2,6-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 12'
12'a	Chemical structure of compound 12'a is shown. It features a central benzene ring substituted with a 2,6-difluorophenyl group, a 4-cyano-2-fluorophenyl group, and a 4-((2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzofuro[3,2-c]pyridin-1-yl)methoxy)methyl group. The label 12'a is placed to the right of the structure. 4-(4-(((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2,6-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 12'a

[0115]

13	13 (S)-4-(4-(((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-6-메틸피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 13
13'	13' (R)-4-(4-(((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-6-메틸피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 13'

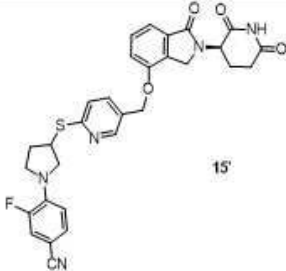
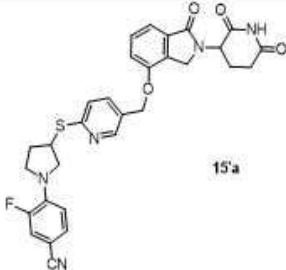
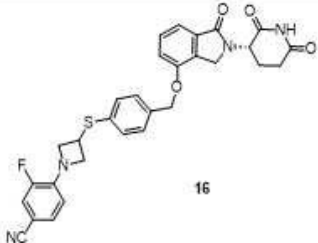
[0116]

13'a	13'a 4-((5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-6-메틸 피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 13'a
14	14 (S)-4-((5-((2-클로로-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 14

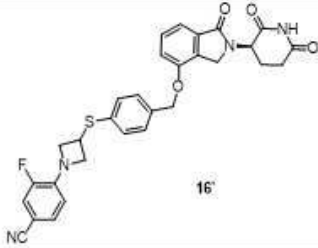
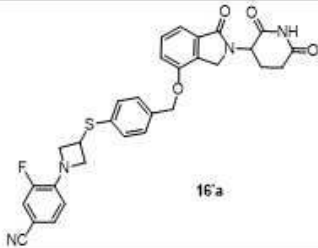
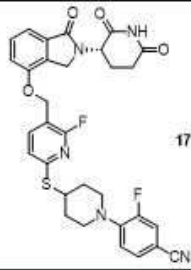
[0117]

14'	14' (R)-4-(4-((2-클로로-4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 14'
14'a	14'a 4-(4-((2-클로로-4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 14'a
15	15

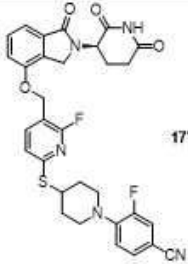
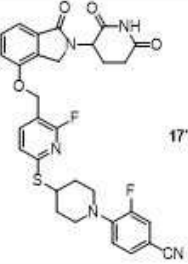
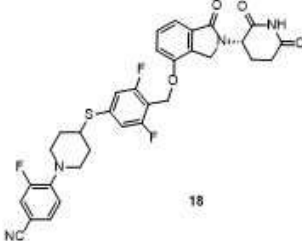
[0118]

	(S)-4-(3-((5-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피롤리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 15
15'	 15'
	(R)-4-(3-((5-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피롤리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 15'
15'a	 15'a
	4-(3-((5-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피롤리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 15'a
16	 16

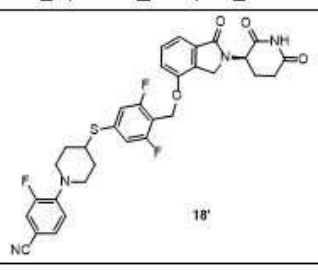
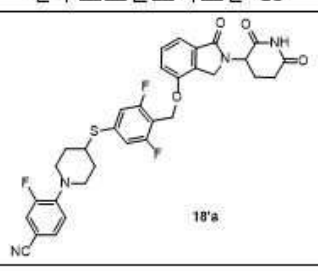
[0119]

	(S)-4-(3-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)아제티딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 16
16'	 16' (R)-4-(3-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)아제티딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 16'
16'a	 16'a 4-(3-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)아제티딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 16'a
17	 17 (S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-

[0120]

	(일)옥시)메틸)-6-플루오로피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 17
17'	 17' (R)-4-(4-((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-6-플루오로피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 17'
17'a	 17'a 4-(4-((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-6-플루오로피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 17'a
18	 18 (S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-3,5-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-

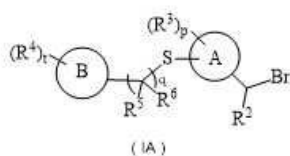
[0121]

	플루오로벤조니트릴 18
18'	
	(R)-4-(4-(((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-3,5-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 18'
18'a	
	4-(4-(((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-3,5-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 18'a

[0122]

[0123]

본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IA)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:



[0124]

[0125]

여기서:

[0126]

고리 A는 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐; 바람직하게는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0127]

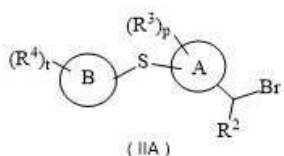
고리 B는 헤테로사이클릴; 바람직하게는 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴; 보다 바람직하게는 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐이고;

[0128]

R² 내지 R⁶, p, q 및 t는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0129]

본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIA)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:



[0130]

[0131]

여기서:

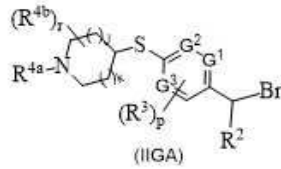
[0132]

고리 A는 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐; 바람직하게는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0133] 고리 B는 헤테로사이클릴; 바람직하게는 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴; 보다 바람직하게는 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐이고;

[0134] R^2 내지 R^4 , p 및 t는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0135] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIGA)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:

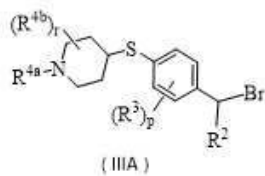


[0136]

[0137] 여기서:

[0138] G^1 , G^2 , G^3 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , J, k, p 및 r은 일반식 (IIG)에 정의된 바와 같다.

[0139] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIIA)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:

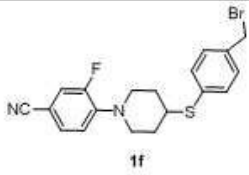
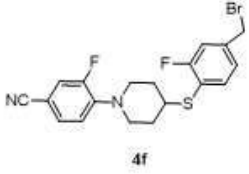
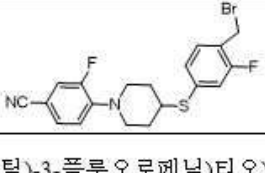
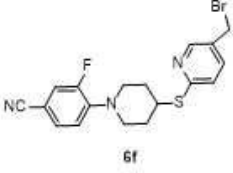


[0140]

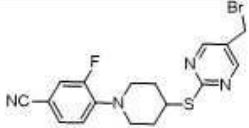
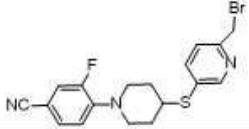
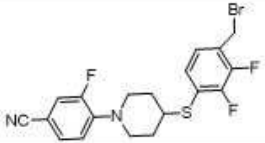
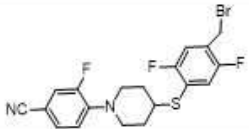
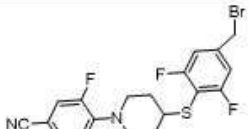
[0141] 여기서:

[0142] R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , p 및 r은 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

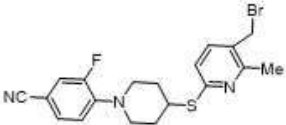
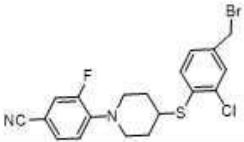
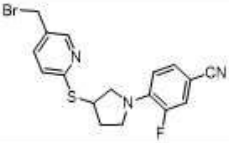
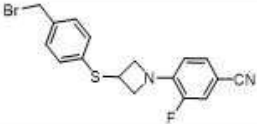
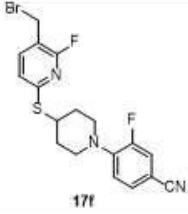
[0143] 본 개시내용의 전형적인 중간체 화합물은 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다:

실시예 번호	화합물 구조 및 명칭
1f	 1f
	4-(4-((4-(브로모메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 1f
4f	 4f
	4-(4-((4-(브로모메틸)-2-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 4f
	
	4-(4-((4-(브로모메틸)-3-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴
6f	 6f
	4-(4-((5-(브로모메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴

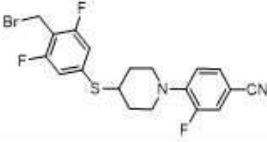
[0144]

	
	4-(4-((5-(브로모메틸)피리미딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴
	
	4-(4-((6-(브로모메틸)피리딘-3-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴
	
	4-(4-((4-(브로모메틸)-2,3-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴
	
	4-(4-((4-(브로모메틸)-2,5-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴
	
	4-(4-((4-(브로모메틸)-2,6-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴

[0145]

	
	4-(4-((5-(브로모메틸)-6-메틸피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴
	
	4-(4-((4-(브로모메틸)-2-클로로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴
	
	4-(3-((5-(브로모메틸)피리딘-2-일)티오)피롤리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴
	
	4-(3-((4-(브로모메틸)페닐)티오)아제티딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴
17f	
	4-(4-((5-(브로모메틸)-6-플루오로피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴

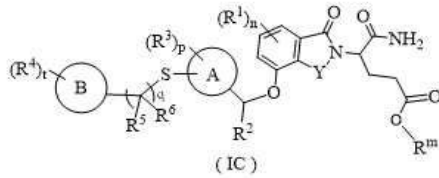
[0146]

	플루오로벤조니트릴 17f
	
	4-(4-((4-(브로모메틸)-3,5-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴

[0147]

[0148]

본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IC)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:



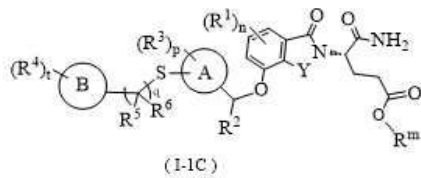
[0149]

[0150] 여기서:

[0151] R^m은 C₁₋₆ 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0152] 고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁶, n, p, q 및 t는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0153] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (I-1C)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:



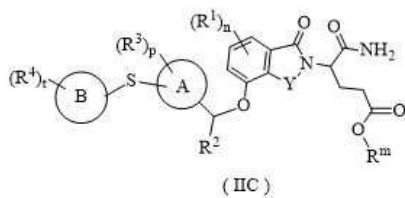
[0154]

[0155] 여기서:

[0156] R^m은 C₁₋₆ 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0157] 고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁶, n, p, q 및 t는 일반식 (I-1)에 정의된 바와 같다.

[0158] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIC)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:



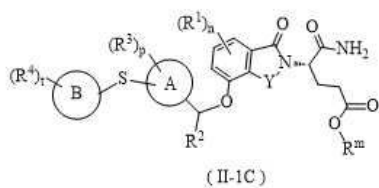
[0159]

[0160] 여기서:

[0161] R^m은 C₁₋₆ 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0162] 고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁴, n, p 및 t는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0163] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (II-1C)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:



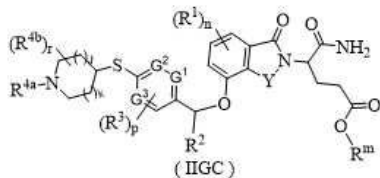
[0164]

[0165] 여기서:

[0166] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0167] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^4 , n, p 및 t는 일반식 (II-1)에 정의된 바와 같다.

[0168] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIGC)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:



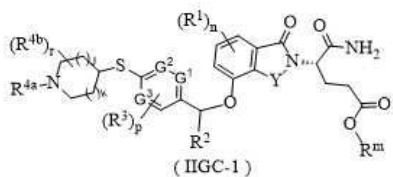
[0169] .

[0170] 여기서:

[0171] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0172] G^1 , G^2 , G^3 , Y, R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , J, k, r, n 및 p는 일반식 (IIG)에 정의된 바와 같다.

[0173] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIGC-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:



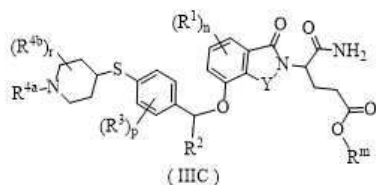
[0174] .

[0175] 여기서:

[0176] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0177] G^1 , G^2 , G^3 , Y, R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , J, k, r, n 및 p는 일반식 (IIG-1)에 정의된 바와 같다.

[0178] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIIC)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:



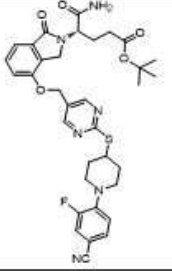
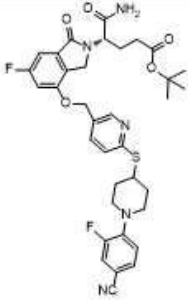
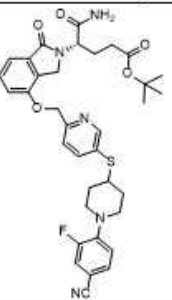
[0179] .

[0180] 여기서:

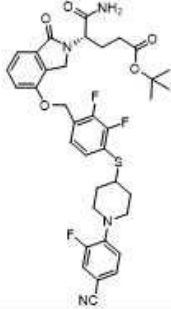
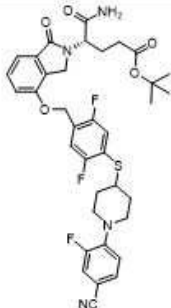
[0181] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0182] Y, R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , r, n 및 p는 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

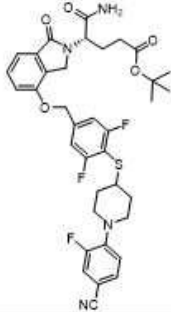
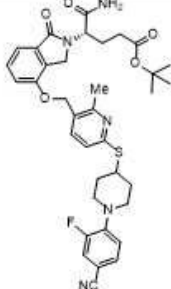
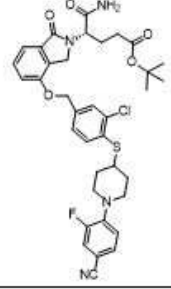
[0183] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (III-1C)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 염에 관한 것이다:

	옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 6g
	
	<i>Tert</i>-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((2-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)피리미딘-5-일)메톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트
	
	<i>Tert</i>-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((6-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)피리딘-3-일)메톡시)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트
	

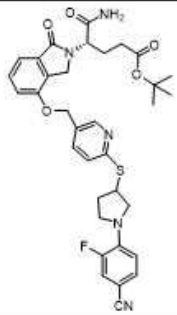
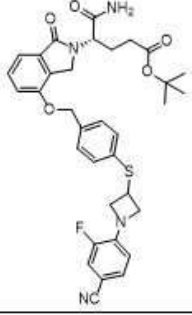
[0191]

	<i>Tert</i>-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((5-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)피리딘-2-일)메톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트
	
	<i>Tert</i>-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((4-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)-2,3-디플루오로벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트
	
	<i>Tert</i>-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((4-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)-2,5-디플루오로벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트

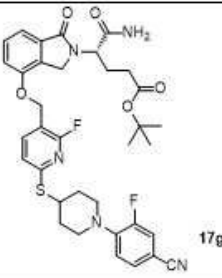
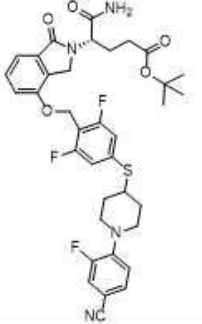
[0192]

	
	<i>Tert</i>-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((4-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-1-옥소이소인돌란-2-일)-5-옥소펜타노에이트
	
	<i>Tert</i>-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((6-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)-2-메틸피리딘-3-일)메톡시)-1-옥소이소인돌란-2-일)-5-옥소펜타노에이트
	
	<i>Tert</i>-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((3-클로로-4-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)-1-옥소이소인돌란-2-일)-5-옥소펜타노에이트

[0193]

	플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌란-2-일)-5-옥소펜타노에이트
	 <i>Tert</i>-부틸 (4<i>S</i>)-5-아미노-4-(4-((6-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)티오)피리딘-3-일)메톡시)-1-옥소이소인돌란-2-일)-5-옥소펜타노에이트
	 <i>Tert</i>-부틸 (<i>S</i>)-5-아미노-4-(4-((6-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)아제티딘-3-일)티오)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌란-2-일)-5-옥소펜타노에이트

[0194]

17g	
	<i>Tert</i>-부틸(<i>S</i>)-5-아미노-4-(4-((6-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)-2-플루오로피리딘-3-일)메톡시)-1-옥소이소인돌란-2-일)-5-옥소펜타노에이트 17g
	
	<i>Tert</i>-부틸(<i>S</i>)-5-아미노-4-(4-((6-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)-2,6-디플루오로벤질)옥시)-1-옥소이소인돌란-2-일)-5-옥소펜타노에이트

[0195]

[0196]

본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IA)의 화합물 및 일반식 (IB)의 화합물을 반응시켜 일반식 (I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:

[0197]

[0198]

여기서:

[0199]

고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁶, n, p, q 및 t는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

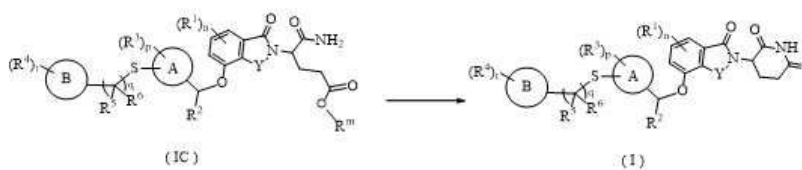
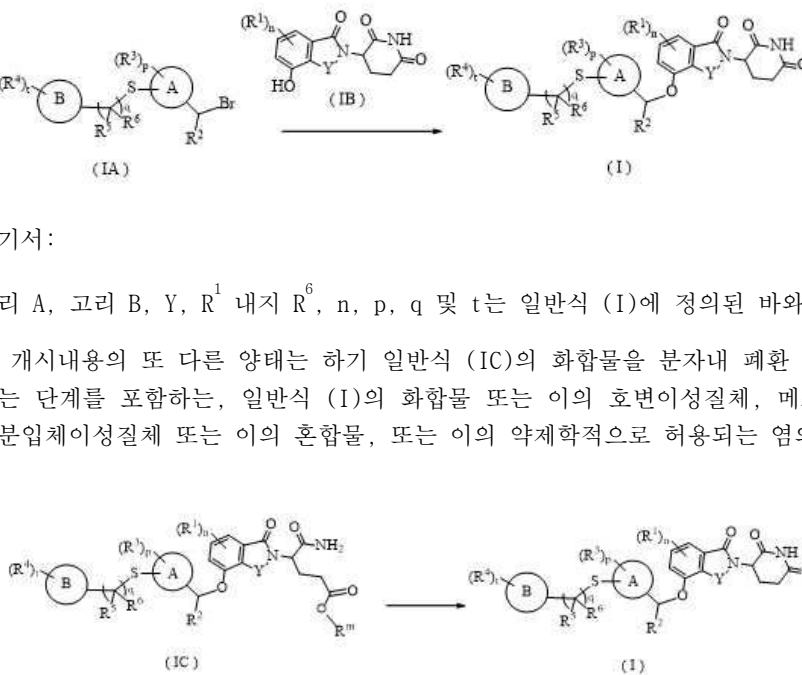
[0200]

본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IC)의 화합물을 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:

[0201]

[0202]

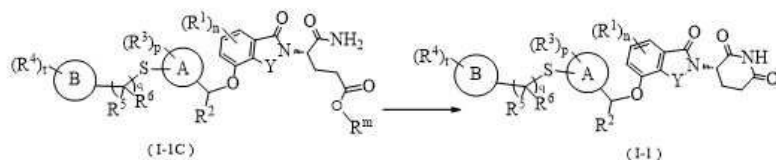
여기서:



[0203] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0204] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^6 , n, p, q 및 t는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0205] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (I-1C)의 화합물을 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (I-1)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (I-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:



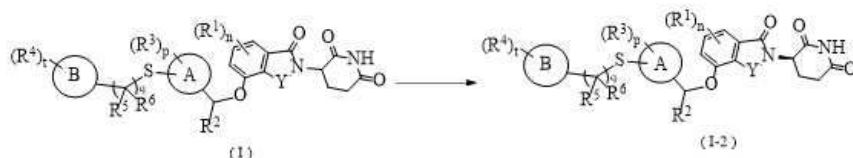
[0206]

[0207] 여기서:

[0208] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0209] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^6 , n, p, q 및 t는 일반식 (I-1)에 정의된 바와 같다.

[0210] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 분취 키랄 분리 (preparative chiral resolution)시켜 일반식 (I-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (I-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:



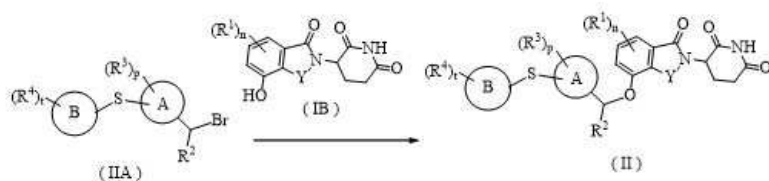
[0211]

[0212] 여기서:

[0213] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0214] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^6 , n, p, q 및 t는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0215] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIA)의 화합물 및 일반식 (IB)의 화합물을 반응시켜 일반식 (II)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (II)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:

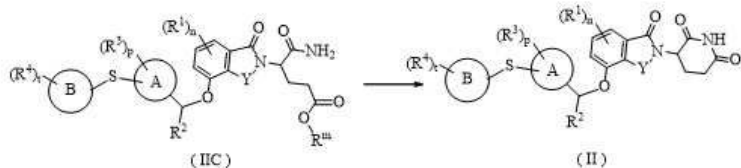


[0216]

[0217] 여기서:

[0218] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^4 , n, p 및 t는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0219] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIC)의 화합물을 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (II)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (II)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:



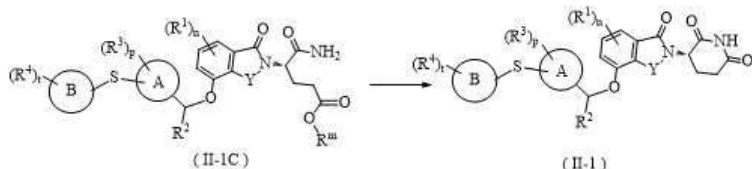
[0220]

[0221] 여기서:

[0222] R^m은 C₁₋₆ 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0223] 고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁴, n, p 및 t는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0224] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (II-1C)의 화합물을 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (II-1)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (II-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:



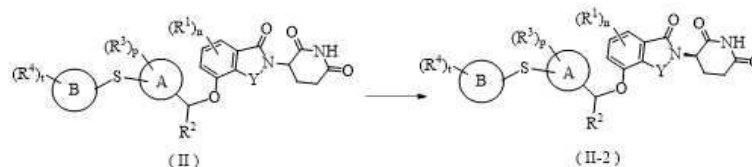
[0225]

[0226] 여기서:

[0227] R^m은 C₁₋₆ 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0228] 고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁴, n, p 및 t는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0229] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (II)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 분취 키랄 분리시켜 일반식 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:



[0230]

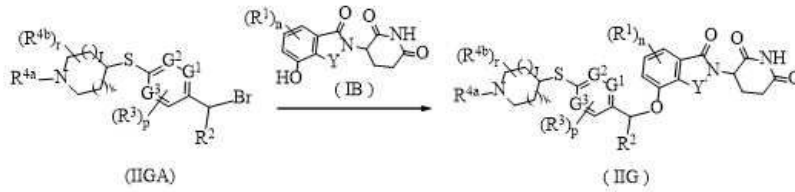
[0231] 여기서:

[0232] R^m은 C₁₋₆ 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0233] 고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁴, n, p 및 t는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0234] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIGA)의 화합물 및 일반식 (IB)의 화합물을 반응시켜 일반식 (IIG)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (IIG)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체,

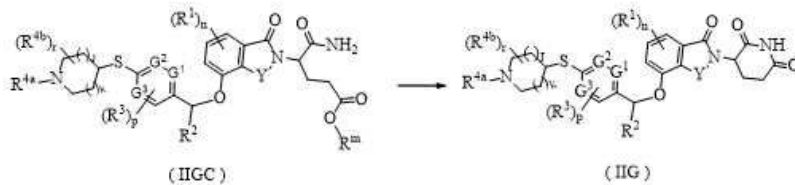
거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:



여기서:

G^1 , G^2 , G^3 , Y , R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , J , k , n , p 및 r 은 일반식 (IIG)에 정의된 바와 같다.

본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIGC)의 화합물을 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (IIG)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (IIG)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:

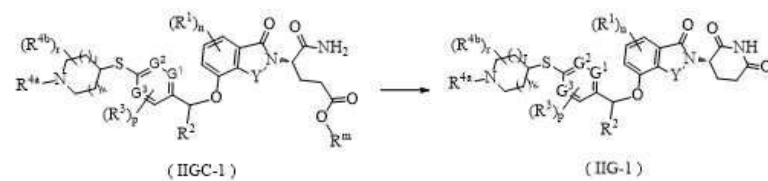


여기서:

R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

G^1 , G^2 , G^3 , Y , R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , J , k , n , p 및 r 은 일반식 (IIG)에 정의된 바와 같다.

본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIGC-1)의 화합물을 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (IIG-1)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (IIG-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:

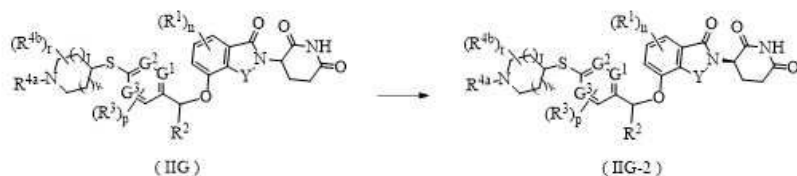


여기서:

R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

G^1 , G^2 , G^3 , Y , R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , J , k , n , p 및 r 은 일반식 (IIG-1)에 정의된 바와 같다.

본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIG)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 분취 키랄 분리시켜 일반식 (IIG-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (IIG-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:



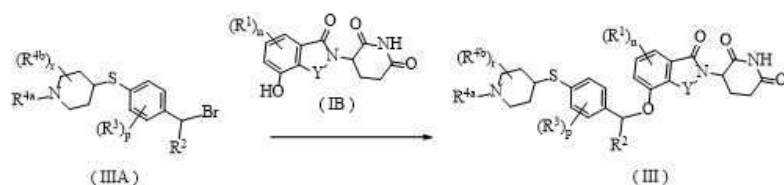
[0249]

[0250] 여기서:

[0251] R^m은 C₁₋₆ 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0252] G^1, G^2, G^3, Y, R^1 내지 $R^3, R^{4a}, R^{4b}, J, k, n, p$ 및 r 은 일반식 (IIG)에 정의된 바와 같다.

[0253] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIIA)의 화합물 및 일반식 (IB)의 화합물을 반응시켜 일반식 (II I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (III)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:

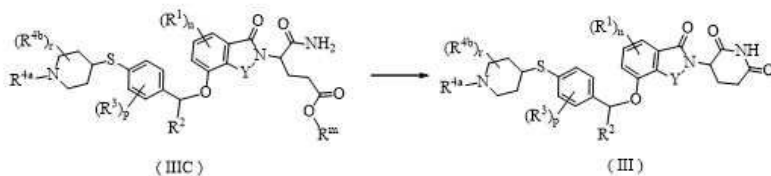


[0254]

[0255] 여기서:

[0256] Y, R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , n, p 및 r은 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0257] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (IIIC)의 화합물을 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (III)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (III)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:



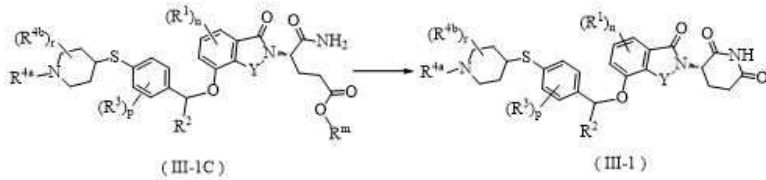
[0258]

[0259] 여기서:

[0260] R^m은 C₁₋₆ 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0261] Y , R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , n , p 및 r 은 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0262] 본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (III-1C)의 화합물을 분자내 교환 반응시켜 일반식 (III-1)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (III-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:



[0263]

[0264]

여기서:

[0265]

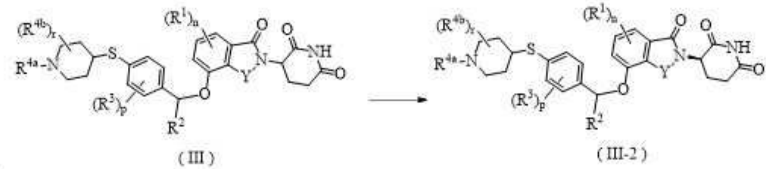
R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0266]

Y , R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , n , p 및 r 은 일반식 (III-1)에 정의된 바와 같다.

[0267]

본 개시내용의 또 다른 양태는 하기 일반식 (III)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 분취 키랄 분리시켜 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다:



[0268]

[0269]

여기서:

[0270]

R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0271]

Y , R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , n , p 및 r 은 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0272]

본 개시내용의 또 다른 양태는 본 개시내용의 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 표 A에 제시된 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0273]

본 개시내용은 또한 CRBN 단백질 관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 본 개시내용의 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 표 A에 제시된 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0274]

본 개시내용 또한 암, 혈관신생(angiogenesis) 관련 장애, 통증, 황반 변성(macular degeneration) 또는 관련 증후군, 피부병, 폐 질환, 석면 관련 질환, 기생충병, 면역결핍 질환, CNS 질환, CNS 손상, 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis) 또는 관련 장애, 수면 장애 또는 관련 장애, 감염성 질환, 헤모글로빈혈증(hemoglobinopathy) 또는 관련 장애, 또는 TNF α 관련 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서; 바람직하게는, 암 또는 CNS 손상의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 표 A에 제시된 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0275]

본 개시내용은 또한 치료적 유효량의 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1),

일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 표 A에 제시된 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CRBN 단백질 관련 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0276] 본 개시내용은 또한 치료적 유효량의 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 표 A에 제시된 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암, 혈관신생 관련 장애, 통증, 황반 변성 또는 관련 증후군, 피부병, 폐 질환, 석면 관련 질환, 기생충병, 면역결핍 질환, CNS 질환, CNS 손상, 아테롬성 동맥경화증 또는 관련 장애, 수면 장애 또는 관련 장애, 감염성 질환, 헤모글로빈혈증 또는 관련 장애, 또는 TNF α 관련 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법, 바람직하게는 암 또는 CNS 손상을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0277] 본 개시내용은 또한 약제로서 사용하기 위한, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 표 A에 제시된 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0278] 본 개시내용은 또한 CRBN 단백질 관련 질환을 치료 및/또는 예방하는 데 사용하기 위한, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 표 A에 제시된 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0279] 본원에 기재된 CRBN 단백질 관련 질환은 암, 혈관신생 관련 장애, 통증, 황반 변성 또는 관련 증후군, 피부병, 폐 질환, 석면 관련 질환, 기생충병, 면역결핍 질환, CNS 질환, CNS 손상, 아테롬성 동맥경화증 또는 관련 장애, 수면 장애 또는 관련 장애, 감염성 질환, 헤모글로빈혈증 또는 관련 장애, 및 TNF α 관련 장애; 바람직하게는 암 또는 CNS 손상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0280] 본 개시내용은 또한 암, 혈관신생 관련 장애, 통증, 황반 변성 또는 관련 증후군, 피부병, 폐 질환, 석면 관련 질환, 기생충병, 면역결핍 질환, CNS 질환, CNS 손상, 아테롬성 동맥경화증 또는 관련 장애, 수면 장애 또는 관련 장애, 감염성 질환, 헤모글로빈혈증 또는 관련 장애, 또는 TNF α 관련 장애를 치료 및/또는 예방하는 데 사용하기 위한; 바람직하게는, 암 또는 CNS 손상을 치료 및/또는 예방하는 데 사용하기 위한, 일반식 (I), 일반식 (I-1), 일반식 (I-2), 일반식 (II), 일반식 (II-1), 일반식 (II-2), 일반식 (IIG), 일반식 (IIG-1), 일반식 (IIG-2), 일반식 (III), 일반식 (III-1) 또는 일반식 (III-2)의 화합물 또는 표 A에 제시된 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0281] 본원에 기재된 암은 백혈병(leukemia), 골수종(myeloma), 림프종(lymphoma), 흑색종(melanoma), 피부암(skin cancer), 간암(liver cancer), 신장암(kidney cancer), 폐암(lung cancer), 비인두암(nasopharyngeal cancer), 위암(gastric cancer), 식도암(esophageal cancer), 결장직장암(colorectal cancer), 담낭암(gallbladder cancer), 담관암(bile duct cancer), 융모성 상피종(chorionic epithelioma), 췌장암(pancreatic cancer), 진성다혈구증(polycythemia vera), 소아과 종양(pediatric tumor), 자궁경부암(cervical cancer), 난소암(ovarian cancer), 유방암(breast cancer), 방광암(bladder cancer), 요로상피암(urothelial cancer), 요관 종양(ureteral tumor), 전립선암(prostate cancer), 정소암(seminoma), 고환 종양(testicular tumor), 두경부 종양(head and neck tumor), 두경부 편평세포 암종(head and neck squamous cell carcinoma), 자궁내막암(endometrial cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 육종(sarcoma), 골종(osteoma), 신경모세포종(neuroblastoma), 신경내분비 암(neuroendocrine cancer), 뇌종양(brain tumor), CNS 암, 성상세포종(astrocytoma), 및 신경교종(glioma)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는, 간암은 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)이고; 결장직장암은 결장암 또는 직장암이고; 육종은 골육종(osteosarcoma) 또는

연조직 육종(soft tissue sarcoma)이고; 신경교종은 교모세포종(glioblastoma)이다. 백혈병은 바람직하게는 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, ALL), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML) 또는 모발 세포 백혈병(hairy cell leukemia)이고; 림프종은 바람직하게는 소형 림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma), 여포성 림프종(follicular lymphoma), 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma), 비호지킨 림프종(NHL), 림프형질세포성 림프종(lymphoplasmacytic lymphoma), 외부 결절성 변연부 림프종(extranodal marginal zone lymphoma), T-세포 림프종, B-세포 림프종 또는 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)이고; 골수종은 바람직하게는 다발성 골수종(MM) 또는 골수이형성 증후군(MDS)이다. 본원에 기재된 암은 원발성 암 또는 전이성 암을 포함한다. 본원에 기재된 암은 또한 화학요법 또는 방사선요법에 대해 불응성 또는 내성인 것들을 포함한다. 보다 바람직하게는, 다발성 골수종은 재발성, 불응성 또는 내성이다. 가장 바람직하게는, 다발성 골수종은 레날리도마이드 또는 포말 리도마이드에 대해 불응성 또는 내성이다.

[0282] CNS 질환의 예는 2005년 6월 30일자로 개시된 미국 공보 번호 US2005/0143344A1에 기재된 질환을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다. 구체적인 예는 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 및 다른 신경면역 장애 예컨대 투렛 증후군(Tourette syndrome), 망상, 또는 매우 짧은 시간 내에 발생하는 의식 장애 또는 기억상실, 또는 다른 중추신경계 장애가 존재하지 않을 때 발생하는 산발적 기억 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0283] CNS 손상 및 관련 증후군의 예는 2006년 6월 8일자로 개시된 미국 공보 번호 US2006/0122228A1에 기재된 질환을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다. 구체적인 예는 1차 뇌 손상, 2차 뇌 손상, 외상성 뇌 손상, 국소 뇌 손상, 미만성 축삭 손상, 두개뇌 손상, 뇌진탕, 뇌진탕 후 증후군, 뇌의 좌상 및 열상, 경막하 혈종, 표피 혈종, 외상 후 간질, 만성 식물 상태, 완전 SCI, 불완전 SCI, 급성 SCI, 아급성 SCI, 만성 SCI, 중추 척수 증후군, 브라운-세카르 증후군(brown-sequard syndrome), 척수 전삭 증후군(anterior cord syndrome), 척수 원추 증후군(conus medullaris syndrome), 말초 증후군(cauda equina syndrome), 신경성 쇼크, 척수 쇼크, 의식 수준 변화, 두통, 메스꺼움, 구토, 기억력 감퇴, 현기증, 복시, 시야 흐림, 기분 변화, 수면 장애, 과민성, 집중력 저하, 신경과민, 행동 장애, 인지 결함, 및 간질을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0284] 혈관형성-관련 질환은 염증성 질환, 자가면역 질환, 바이러스 질환, 유전 질환, 알레르기 질환, 박테리아 질환, 안구 신생혈관 질환, 맥락막 신생혈관 질환, 망막 신생혈관 질환, 및 홍채 홍색증(전방각 신생혈관형성)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 혈관형성-관련 질환은 관절염(arthritis), 자궁내막증(endometriosis), 크론병(Crohn's disease), 심부전(heart failure), 중증 심부전, 신장 손상, 내독소혈증(endotoxemia), 독소 쇼크 증후군(toxic shock syndrome), 골관절염(osteoarthritis), 레트로바이러스 복제, 소모성 질환, 수막염(meningitis), 실리카 유도 섬유증(silica-induced fibrosis), 석면 유도 섬유증(asbestos-induced fibrosis), 수의학 질환, 악성종양 연관 고칼슘혈증, 뇌졸중, 순환 쇼크, 치주염, 치은염, 거대적혈모구성 빈혈, 불응성 빈혈, 및 5q 결실 증후군을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0285] 활성 화합물은 임의의 적합한 경로에 의한 투여에 적합한 형태로 제형화될 수 있고, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방법에 의해 본 개시내용의 조성물을 제형화한다. 따라서, 본 개시내용의 활성 화합물은 경구 투여, 주사에 의한 투여(예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하), 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여를 위한 다양한 투여 형태로 제형화될 수 있다. 본 개시내용은 화합물은 또한 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 주사제, 분산성 분말 또는 과립, 좌제, 로젠지(lozenge) 또는 시럽과 같은 투여 형태로 제형화될 수 있다.

[0286] 일반적인 지침으로서, 활성 화합물은 바람직하게는 단위 용량 형태이거나, 환자가 스스로 투여할 수 있는 단일 용량 형태이다. 본 개시내용의 화합물 또는 조성물의 단위 용량은 정제, 캡슐, 사체(cachet), 바이알, 분말, 과립, 로젠지, 좌제, 재생 분말 또는 액체 제형일 수 있다. 적합한 단위 용량은 0.1-1000 mg일 수 있다.

[0287] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 활성 화합물 이외에, 충전제(회석제), 결합제, 습윤제, 붕해제, 부형제 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 보조 물질을 포함할 수 있다. 투여 방식에 따라, 조성물은 0.1 wt.% 내지 99 wt.%의 활성 화합물을 포함할 수 있다.

[0288] 정제는 활성 성분 및 혼합에 사용되고 정제 제조에 적합한 무독성 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 이러한 부형제는 불활성 부형제, 과립화제, 붕해제, 결합제 및 윤활제일 수 있다. 이러한 정제는 비코팅될 수

있거나 약물의 맛을 차폐하거나 위장관에서 약물의 분해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 약물의 지속 방출을 가능하게 하기 위한 알려진 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0289] 활성 성분이 불활성 고체 희석제 또는 수용성 담체 또는 오일 비히클과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐의 경구 제형이 또한 제공될 수 있다.

[0290] 수성 현탁액은 활성 물질 및 혼합에 사용되고 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제를 포함한다. 이러한 부형제는 현탁제, 분산제 또는 습윤제이다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 방부제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 교정제 및 하나 이상의 감미료를 포함할 수 있다.

[0291] 오일 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 또는 광유에 현탁시켜 제형화될 수 있다. 오일 현탁액은 증점제를 포함할 수 있다. 상술된 감미료 및 교정제는 입에 맞는 제형을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 조성물의 보존을 위해 산화방지제가 또한 첨가될 수 있다.

[0292] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 오일상은 식물성 오일 또는 광유, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 인지질일 수 있고, 에멀전은 또한 감미료, 교정제, 방부제 및 산화방지제를 포함할 수 있다. 이러한 제형은 또한 완화제, 방부제, 착색제 및 산화방지제를 포함할 수 있다.

[0293] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 멸균 주사용 수용액 형태일 수 있다. 이용가능하고 허용되는 비히클 또는 용매는 물, 링거 용액(Ringer's solution) 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함한다. 멸균 주사용 제형은 활성 성분이 오일상에 용해된 멸균 주사용 수중유 마이크로에멀전일 수 있다. 주사 또는 마이크로에멀전은 대량으로 환자의 혈류에 국부적으로 주사될 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용의 화합물의 일정한 순환 농도를 유지하는 방식으로 용액 및 마이크로에멀전을 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 일정한 농도를 유지하기 위해, 연속 정맥내 전달 장치가 사용될 수 있다. 이러한 장치의 예는 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 정맥내 주사 펌프이다.

[0294] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 근육내 및 피하 투여를 위한 멸균 주사용 수성 또는 오일 현탁액 형태일 수 있다. 현탁액은 상술된 바와 같은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 선행 기술에 따라 제조될 수 있다. 멸균 주사용 제형은 또한 비경구적으로 허용되는 무독성 희석제 또는 용매에서 제조된 멸균 주사제 또는 현탁액일 수 있다. 게다가, 멸균 고정 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 편리하게 사용될 수 있다. 이 목적을 위해, 임의의 블렌드 고정 오일이 사용될 수 있다. 게다가, 지방산이 또한 주사제를 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0295] 본 개시내용의 화합물은 직장 투여용 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물은 약물을 주위 온도에서는 고체이지만 직장에서 액체이므로 직장에서 녹아서 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다.

[0296] 본 개시내용의 화합물은 물을 첨가하여 수성 현탁액으로 제형화된 분산성 분말 및 과립 형태로 투여될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁제, 또는 하나 이상의 방부제와 혼합하여 제조될 수 있다.

[0297] 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 투여되는 약물의 용량은 사용되는 특정 화합물의 활성, 환자 연령, 환자 체중, 환자 건강 상태, 환자 행동, 환자 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약물 조합, 질환 중증도 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 인자에 따라 달라진다. 게다가, 투여 방식, 화합물의 1일 용량 또는 약제학적으로 허용되는 염의 유형과 같은 최적 치료 레지멘은 통상적인 치료 레지멘에 따라 검증될 수 있다.

[0298] 용어 설명

[0299] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용되는 용어는 하기 의미를 갖는다.

[0300] 용어 "알킬"은 1개 내지 20개 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 기, 바람직하게는 1개 내지 12개(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 12 개) 탄소 원자를 함유하는 알킬, 보다 바람직하게는 1개 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 알킬인 포화 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 비제한적인 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, *sec*-부틸, *n*-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, *n*-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, *n*-헵틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,2-디메틸펜틸, 3,3-디메틸펜틸, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, *n*-옥틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-

디메틸헥실, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, *n*-노닐, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, *n*-데실, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 및 이의 다양한 분지형 이성질체 등을 포함한다. 1개 내지 6개 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이 보다 바람직하고, 비제한적인 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, *sec*-부틸, *n*-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, *n*-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸 등을 포함한다. 알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 임의의 접근가능한 연결 부위에서 치환될 수 있으며, 여기서 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로젠, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 및 임의적으로 선택된 하나 이상의 치환기이다.

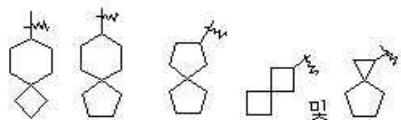
[0301] 용어 "알킬렌"은 포화 선형 또는 분지형 지방족 탄화수소 기를 지칭하며, 이는 모 알칸의 동일한 탄소 원자 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 잔기이다. 1개 내지 20개 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 기, 바람직하게는 1개 내지 12개(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 12개) 탄소 원자를 함유하는 알킬렌, 보다 바람직하게는 1개 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 알킬렌이다. 알킬렌의 비제한적인 예는 메틸렌($-\text{CH}_2-$), 1,1-에틸렌($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-에틸렌($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-프로필렌($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-프로필렌($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-프로필렌($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-부틸렌($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 알킬렌은 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 임의의 접근가능한 연결 부위에서 치환될 수 있으며, 여기서 치환기는 바람직하게는 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 알킬티오, 알킬아미노, 할로젠, 메르캅토, 하이드록시, 니트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클로알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클로알킬티오 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 및 임의적으로 선택된 하나 이상의 치환기이다.

[0302] 용어 "알케닐"은 분자 내에 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 알킬 화합물을 지칭하며, 여기서 알킬은 위에서 정의된 바와 같다. 알케닐은 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기는 바람직하게는 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기이다.

[0303] 용어 "알키닐"은 분자 내에 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 알킬 화합물을 지칭하며, 여기서 알킬은 위에서 정의된 바와 같다. 알키닐은 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기는 바람직하게는 알킬, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기이다.

[0304] 용어 "사이클로알킬"은 포화 또는 부분적으로 불포화 일환형 또는 다환형 탄화수소 치환기를 지칭한다. 사이클로알킬 고리는 3개 내지 20개 탄소 원자, 바람직하게는 3개 내지 12개 탄소 원자(특정 지점 또는 임의의 2개 지점의 간격, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 12개 고리 원자, 4개 내지 11개 고리 원자, 6개 내지 12개 고리 원자 등), 바람직하게는 3개 내지 8개(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7 및 8개) 탄소 원자, 보다 바람직하게는 3개 내지 6개 탄소 원자를 함유한다. 일환형 사이클로알킬의 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥센, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로헵타트리엔, 사이클로옥틸 등을 포함한다. 다환형 사이클로알킬은 스피로 사이클로알킬, 융합된 사이클로알킬, 및 가교된 사이클로알킬을 포함한다.

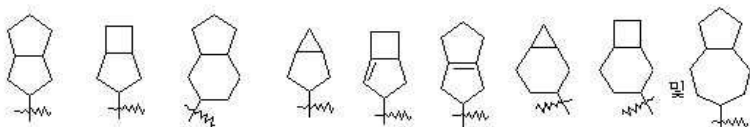
[0305] 용어 "스피로 사이클로알킬"은 일환형 고리가 1개의 탄소 원자(스피로 원자로 지칭됨)를 공유하고, 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있는 5-원 내지 20-원 다환형 기를 지칭한다. 스피로 사이클로알킬은 바람직하게는 6-원 내지 14-원, 보다 바람직하게는 7-원 내지 10-원(예를 들어, 7-원, 8-원, 9-원 또는 10-원)이다. 고리 사이에 공유된 스피로 원자의 수에 따라, 스피로 사이클로알킬은 모노스피로 사이클로알킬, 비스피로 사이클로알킬 또는 폴리스피로 사이클로알킬, 바람직하게는 모노스피로 사이클로알킬 및 비스피로 사이클로알킬, 보다 바람직하게는 3-원/5-원, 3-원/6-원, 4-원/4-원, 4-원/5-원, 4-원/6-원, 5-원/5-원 또는 5-원/6-원 모노스피로 사이클로알킬일 수 있다. 스피로 사이클로알킬의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[0306]

[0307]

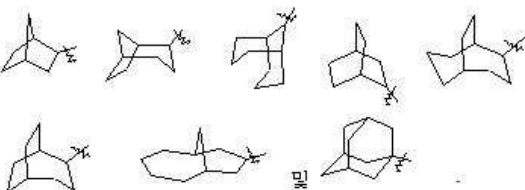
용어 "융합된 사이클로알킬"은 각각의 고리가 시스템에서 다른 고리와 한 쌍의 인접한 탄소 원자를 공유하고, 하나 이상의 고리가 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있는 5-원 내지 20-원 탄소 다환형 기를 지칭한다. 융합된 사이클로알킬은 바람직하게는 6-원 내지 14-원, 보다 바람직하게는 7-원 내지 10-원(예를 들어, 7-원, 8-원, 9-원 또는 10-원)이다. 형성된 고리의 수에 따라, 융합된 사이클로알킬은 이환형, 삼환형, 사환형 또는 다환형 사이클로알킬, 바람직하게는 이환형 또는 삼환형 사이클로알킬, 보다 바람직하게는 3-원/4-원, 3-원/5-원, 3-원/6-원, 4-원/4-원, 4-원/5-원, 4-원/6-원, 5-원/4-원, 5-원/5-원, 5-원/6-원, 6-원/3-원, 6-원/4-원, 6-원/5-원 및 6-원/6-원 이환형 사이클로알킬일 수 있다. 융합된 사이클로알킬의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[0308]

[0309]

용어 "가교된 사이클로알킬"은 임의의 2개의 고리가 서로에 직접 연결되지 않은 2개의 탄소 원자를 공유하고, 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있는 5-원 내지 20-원 탄소 다환형 기를 지칭한다. 가교된 사이클로알킬은 바람직하게는 6-원 내지 14-원, 보다 바람직하게는 7-원 내지 10-원(예를 들어, 7-원, 8-원, 9-원 또는 10-원)이다. 형성된 고리의 수에 따라, 가교된 사이클로알킬은 이환형, 삼환형, 사환형 또는 다환형, 바람직하게는 이환형, 삼환형 또는 사환형, 보다 바람직하게는 이환형 또는 삼환형일 수 있다. 가교된 사이클로알킬의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[0310]

[0311]

사이클로알킬 고리는 상술된 사이클로알킬(이환형, 스피로, 융합된 및 가교된 고리 포함)이 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 고리에 융합된 것들을 포함하며, 여기서 모 구조에 연결된 고리는 사이클로알킬이다.

비제한적인 예는 등, 바람직하게는 를 포함한다.

[0312]

사이클로알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 임의의 접근가능한 연결 부위에서 치환될 수 있으며, 여기서 치환기는 바람직하게는 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 및 임의적으로 선택된 하나 이상의 치환기이다.

[0313]

용어 "알콕시"는 -O-(알킬)을 지칭하며, 여기서 알킬은 위에서 정의된 바와 같다. 알콕시의 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 및 부톡시를 포함한다. 알콕시는 임의적으로 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로젠, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기이다.

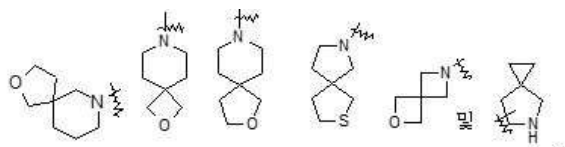
[0314]

용어 "헤테로사이클릴"은 3개 내지 20개 고리 원자를 함유하는 포화 또는 부분적으로 불포화 일환형 또는 다환형 치환기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자이며, 황은 임의적으로 옥소(즉, 술폭사이드 또는 술폰 형성)이지만, -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-의 환형

부분은 제외하고; 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로사이클릴은 바람직하게는 3개 내지 12개 고리 원자를 함유하며, 이 중 1개 내지 4개(예를 들어, 1, 2, 3 및 4개)는 헤테로원자이고; 보다 바람직하게는 3개 내지 8개(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 개) 고리 원자를 함유하며, 이 중 1개 내지 3개(예를 들어, 1, 2 및 3개)는 헤테로원자이고; 보다 바람직하게는 3개 내지 6개 고리 원자를 함유하며, 이 중 1개 내지 3개는 헤테로원자이고; 가장 바람직하게는 5개 또는 6개 고리 원자를 함유하며, 이 중 1개 내지 3개는 헤테로원자이다. 일환형 헤테로사이클릴의 비제한적인 예는 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페라지닐 등을 포함한다. 다환형 헤테로사이클릴은 스피로 헤테로사이클릴, 융합된 헤테로사이클릴, 및 가교된 헤테로사이클릴을 포함한다.

[0315]

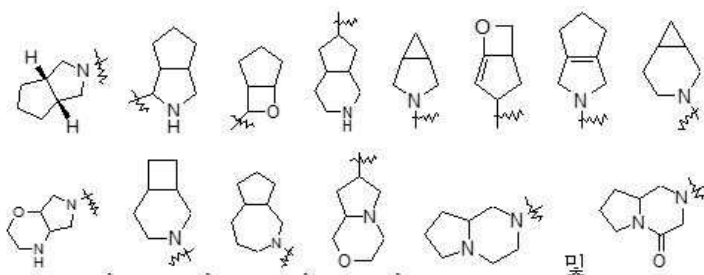
용어 "스피로 헤테로사이클릴"은 일환형 고리가 1개의 원자(스피로 원자로 지칭됨)를 공유하는 5-원 내지 20-원 다환형 헤테로사이클릴 기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자이고, 황은 임의적으로 옥소(즉, 술폭사이드 또는 술폰 형성)이고; 나머지 고리 원자는 탄소이다. 기는 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있다. 스피로 사이클로알킬은 바람직하게는 6-원 내지 14-원, 보다 바람직하게는 7-원 내지 10-원(예를 들어, 7-원, 8-원, 9-원 또는 10-원)이다. 고리 사이에 공유된 스피로 원자의 수에 따라, 스피로 헤테로사이클릴은 모노스피로 헤테로사이클릴, 비스피로 헤테로사이클릴 또는 폴리스피로 헤테로사이클릴, 바람직하게는 모노스피로 헤테로사이클릴 및 비스피로 헤테로사이클릴, 보다 바람직하게는 3-원/5-원, 3-원/6-원, 4-원/4-원, 4-원/5-원, 4-원/6-원, 5-원/5-원 또는 5-원/6-원 모노스피로 헤테로사이클릴일 수 있다. 스피로 헤테로사이클릴의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[0316]

[0317]

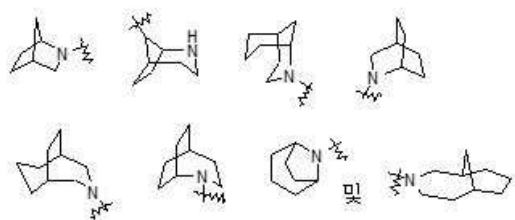
용어 "융합된 헤테로사이클릴"은 각각의 고리가 시스템에서 다른 고리와 한 쌍의 인접한 원자를 공유하고 하나 이상의 고리가 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있는 5-원 내지 20-원 다환형 헤테로사이클릴 기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자이며, 황은 임의적으로 옥소(즉, 술폭사이드 또는 술폰 형성)이고; 나머지 고리 원자는 탄소이다. 융합된 헤테로사이클릴은 바람직하게는 6-원 내지 14-원, 보다 바람직하게는 7-원 내지 10-원(예를 들어, 7-원, 8-원, 9-원 또는 10-원)이다. 형성된 고리의 수에 따라, 융합된 헤테로사이클릴은 이환형, 삼환형, 사환형 또는 다환형 융합된 헤테로사이클릴, 바람직하게는 이환형 또는 삼환형 융합된 헤테로사이클릴, 보다 바람직하게는 3-원/4-원, 3-원/5-원, 3-원/6-원, 4-원/4-원, 4-원/5-원, 4-원/6-원, 5-원/4-원, 5-원/5-원, 5-원/6-원, 6-원/3-원, 6-원/4-원, 6-원/5-원 및 6-원/6-원 이환형 융합된 헤테로사이클릴일 수 있다. 융합된 헤테로사이클릴의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[0318]

[0319]

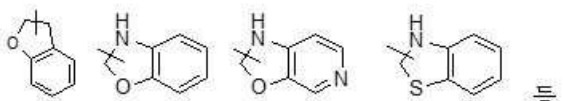
용어 "가교된 헤테로사이클릴"은 임의의 2개의 고리가 직접 연결되지 않은 2개의 원자를 공유하고, 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있는 5-원 내지 14-원 다환형 헤테로사이클릴 기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자이고, 황은 임의적으로 옥소(즉, 술폭사이드 또는 술폰 형성)이고; 나머지 고리 원자는 탄소이다. 가교된 헤테로사이클릴은 바람직하게는 6-원 내지 14-원, 보다 바람직하게는 7-원 내지 10-원(예를 들어, 7-원, 8-원, 9-원 또는 10-원)이다. 형성된 고리의 수에 따라, 가교된 헤테로사이클릴은 이환형, 삼환형, 사환형 또는 다환형, 바람직하게는 이환형, 삼환형 또는 사환형, 보다 바람직하게는 이환형 또는 삼환형일 수 있다. 가교된 헤테로사이클릴의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[0320]

[0321]

헤테로사이클릴 고리는 상술된 헤테로사이클릴(일환형, 스피로 헤테로환형, 융합된 헤테로환형 및 가교된 헤테로환형 고리 포함)이 아릴, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬 고리에 융합된 것들을 포함하며, 여기서 모 구조에 연결된 고리는 헤테로사이클릴이다. 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



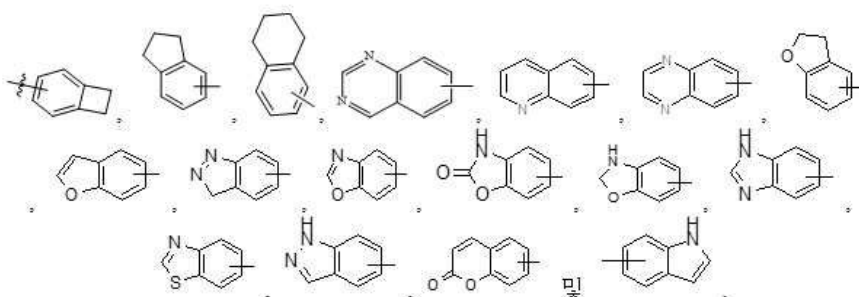
[0322]

[0323]

헤테로사이클릴은 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 임의의 접근가능한 연결 부위에서 치환될 수 있으며, 여기서 치환기는 바람직하게는 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 및 임의적으로 선택된 하나 이상의 치환기이다.

[0324]

용어 "아릴"은 공액 π -전자 시스템을 갖는 6-원 내지 14-원, 바람직하게는 6-원 내지 10-원 탄소 일환형 또는 융합된 다환형(여기서 고리는 한 쌍의 인접한 탄소 원자를 공유함) 기, 예컨대 페닐 및 나프틸을 지칭한다. 아릴 고리는 상술된 아릴 고리가 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬 고리에 융합된 것들을 포함하며, 여기서 모 구조에 연결된 고리는 아릴 고리이다. 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



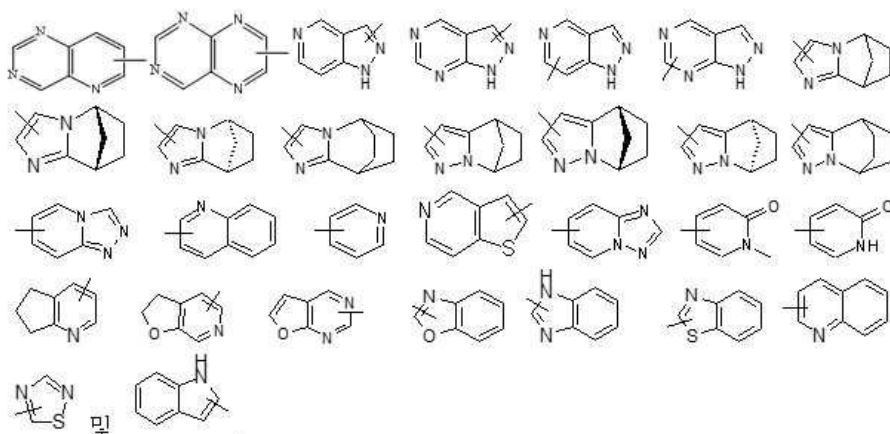
[0325]

[0326]

아릴은 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 임의의 접근가능한 연결 부위에서 치환될 수 있으며, 여기서 치환기는 바람직하게는 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 및 임의적으로 선택된 하나 이상의 치환기이다.

[0327]

용어 "헤테로아릴"은 1개 내지 4개(예를 들어, 1, 2, 3 및 4개) 헤테로원자 및 5개 내지 14개 고리 원자를 함유하는 헤테로방향족 시스템을 지칭하며, 여기서 헤테로원자는 산소, 황 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택된다. 헤테로아릴은 바람직하게는 5-원 내지 10-원(예를 들어, 5-원, 6-원, 7-원, 8-원, 9-원 또는 10-원), 보다 바람직하게는 5-원 또는 6-원, 예를 들어, 푸릴, 티에닐, 피리디닐, 피롤릴, *N*-알킬피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴 및 테트라졸릴이다. 헤테로아릴 고리는 상술된 헤테로아릴 고리가 아릴, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬 고리에 융합된 것들을 포함하며, 여기서 모 구조에 연결된 고리는 헤테로아릴 고리이다. 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[0328]

[0329]

헤테로아릴은 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 임의의 접근가능한 연결 부위에서 치환될 수 있으며, 여기서 치환기는 바람직하게는 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 하이드록시, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 및 임의적으로 선택된 하나 이상의 치환기이다.

[0330]

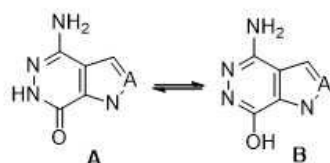
상술된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 모 고리의 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거하여 유도된 잔기, 또는 모 고리의 동일한 탄소 원자 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자가 제거된 잔기, 즉, "2가 사이클로알킬", "2가 헤테로사이클릴", "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"을 포함한다.

[0331]

본 개시내용의 화합물의 화학 구조에서, 결합 은 명시되지 않은 배열을 나타내며, 즉 화학 구조에 키랄 이성질체가 존재하는 경우, 결합 은 또는 일 수 있거나, 및 의 배열을 둘 다 함유할 수 있다.

[0332]

본 개시내용의 화합물 및 중간체는 또한 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 이러한 모든 형태는 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호 전환될 수 있는 상이한 에너지의 구조적 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체(양전자 전달 호변이성질체로도 알려짐)는 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질체화와 같은, 양전자 이동을 통한 상호전환을 포함한다. 락탐-락탐 평형의 예는 하기 제시된 바와 같이 A와 B 사이에 존재한다.



[0333]

[0334]

본 개시내용의 모든 화합물은 형태 A 또는 형태 B로서 도출될 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는 본 개시내용의 범위 내에 있다. 화합물의 명명법은 임의의 호변이성질체를 배제하지 않는다.

[0335]

또 다른 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 특정 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 개시내용은 시스 및 트랜스 이성질체, (-)- 및 (+)-거울상이성질체, (R)- 및 (S)-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 및 라세믹 혼합물 및 이의 다른 혼합물, 예컨대 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 풍부화된 혼합물을 포함하는 이러한 모든 화합물을 포함하며, 이들은 모두 본 개시내용의 범위 내에 있다. 추가의 비대칭 탄소 원자는 알킬 기와 같은 치환기에 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 이의 혼합물은 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-거울상이성질체, 및 D- 및 L-이성질체는 키랄 합성, 키랄 시약 또는 다른 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다. 본 개시내용의 특정 화합물의 하나의 거울상이성질체가 바람직한 경우, 비대칭 합성 또는 키랄 보조제로의 유도체화에 의해 제조될 수 있으며, 여기서 부분입체이성질체의 생성된 혼합물이 분리되고 보조 기가 절단되어 순수한 원하는 거울상이성질체가 제공된다. 대안적으로, 분자가 염기성 작용기(예를 들어, 아미노) 또는 산성 작용기(예를 들어, 카르복실)를 함유하는 경우, 부분입체이성질체의 염은 적절한 광학적으로 활성인 산 또는 염기로 형성된 다음, 당업계에 알려진 통상적인 방법에 의해 부분입체이성질체를 분해하고, 회수에 의해 순수한 거울상이성질체가 수득된다. 또한, 거울상이

성질체 및 부분입체이성질체의 분리는 전형적으로 임의적으로 화학적 유도체화(예를 들어, 아민으로부터 카르바메이트 형성)와 조합하여 키랄 고정상을 사용하는 크로마토그래피에 의해 달성된다.

- [0336] 용어 "아미노 보호기"는 용이하게 제거될 수 있고 반응이 분자 내 다른 곳에서 수행되는 경우 아미노 기가 변하는 것을 방지하도록 의도된 기를 지칭한다. 비제한적인 예는 (트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, *tert*-부톡시카르보닐, 아세틸, 벤질, 알릴, *p*-메톡시벤질 등을 포함한다. 이들 기는 할로젠, 알콕시 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다. 아미노 보호기는 바람직하게는 (트리메틸실릴)에톡시메틸 및 *tert*-부톡시카르보닐이다.
- [0337] 용어 "하이드록시 보호기"는 하이드록시를 보호하기 위해 당업계에 알려진 적합한 기이다. 문헌("Protective Groups in Organic Synthesis", 5th Ed. T.W.Greene & P.G.M.Wuts)의 하이드록시 보호기를 참조한다. 예로서, 바람직하게는, 하이드록시 보호기는 (C₁₋₁₀ 알킬 또는 아릴)₃실릴, 예를 들어, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, *tert*-부틸디메틸실릴, *tert*-부틸디페닐실릴 등; C₁₋₁₀ 알킬 또는 치환된 알킬, 바람직하게는 알콕시 또는 아릴-치환된 알킬, 보다 바람직하게는 C₁₋₆ 알콕시-치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 페닐-치환된 C₁₋₆ 알킬, 가장 바람직하게는 C₁₋₄ 알콕시-치환된 C₁₋₄ 알킬, 예를 들어, 메틸, *tert*-부틸, 알릴, 벤질, 메톡시메틸(MOM), 에톡시에틸 등; (C₁₋₁₀ 알킬 또는 아릴)아실, 예를 들어, 포르밀, 아세틸, 벤조일, *p*-니트로벤조일 등; (C₁₋₆ 알킬 또는 6-원 내지 10-원 아릴)술포닐; 또는 (C₁₋₆ 알콕시 또는 6-원 내지 10-원 아릴옥시)카르보닐일 수 있다. 하이드록시 보호기는 바람직하게는 *p*-니트로벤조일이다.
- [0338] 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 하나 이상의 헤테로사이클릴 기로 치환된 알킬을 지칭하며, 여기서 헤테로사이클릴 및 알킬은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0339] 용어 "헤테로아릴알킬"은 하나 이상의 헤테로아릴 기로 치환된 알킬을 지칭하며, 여기서 헤테로아릴 및 알킬은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0340] 용어 "사이클로알킬옥시"는 사이클로알킬-O-를 지칭하며, 여기서 사이클로알킬은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0341] 용어 "헤테로사이클릴옥시"는 헤테로사이클릴-O-를 지칭하며, 여기서 헤테로사이클릴은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0342] 용어 "아릴옥시"는 아릴-O-를 지칭하며, 여기서 아릴은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0343] 용어 "헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-O-를 지칭하며, 여기서 헤테로아릴은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0344] 용어 "알킬티오"는 알킬-S-를 지칭하며, 여기서 알킬은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0345] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0346] 용어 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알콕시를 지칭하며, 여기서 알콕시는 위에서 정의된 바와 같다.
- [0347] 용어 "중수소화 알킬"은 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0348] 용어 "하이드록시알킬"은 하나 이상의 하이드록시 기로 치환된 알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0349] 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.
- [0350] 용어 "하이드록시"는 -OH를 지칭한다.
- [0351] 용어 "메르캅토"는 -SH를 지칭한다.
- [0352] 용어 "아미노"는 -NH₂를 지칭한다.
- [0353] 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.
- [0354] 용어 "니트로"는 -NO₂를 지칭한다.
- [0355] 용어 "옥소"는 "=O"를 지칭한다.

- [0356] 용어 "카르보닐"은 $C=O$ 를 지칭한다.
- [0357] 용어 "카르복실"은 $-C(O)OH$ 를 지칭한다.
- [0358] 용어 "카르복실레이트 기"는 $-C(O)O(알킬)$, $-C(O)O(사이클로알킬)$, $(알킬)C(O)O^-$ 또는 $(사이클로알킬)C(O)O^-$ 를 지칭하며, 여기서 알킬 및 사이클로알킬은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0359] 본 개시내용의 화합물은 다른 동위원소 유도체를 포함한다. 용어 "동위원소 유도체"는 하나 이상의 풍부화된 동위원소 원자를 갖는 것에 의해서만 구조가 상이한 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 수소 대신에 "중수소" 또는 "삼중수소", 또는 불소 대신에 ^{18}F -불소 표지(^{18}F 동위원소), 또는 탄소 원자 대신에 ^{11}C -, ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부화된 탄소(^{11}C -, ^{13}C - 또는 ^{14}C -탄소 표지; ^{11}C -, ^{13}C - 또는 ^{14}C -동위원소)를 갖는 본 개시내용의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들어, 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 프로브로서 사용될 수 있거나, 질환의 생체내 진단 영상화를 위한 추적자로서, 또는 약리학, 약동학 또는 수용체 연구에서 추적자로서 사용될 수 있다. 화합물의 중수소화 형태는 탄소 원자에 연결된 각각의 이용 가능한 수소 원자가 독립적으로 중수소 원자로 대체될 수 있음을 의미한다. 당업자는 관련 문헌을 참조하여 중수소화 화합물을 합성할 수 있다. 상업적으로 이용 가능한 중수소화 출발 물질은 중수소화 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있거나, 이들은 중수소화 보란, 테트라하이드로푸란 중 삼중-중수소화 보란, 중수소화 수소화 알루미늄리튬, 중수소화 요오도에탄, 중수소화 요오도메탄 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 중수소화 시약을 사용한 통상적인 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 중수소화물은 일반적으로 비-중수소화 화합물과 필적할만한 활성을 유지할 수 있고 특정 특이적 부위에서 중수소화될 때 더 나은 대사 안정성을 달성할 수 있으며, 이에 의해 특정 치료 이점을 달성할 수 있다.
- [0360] 용어 "임의적" 또는 "임의적으로"는 후속적으로 기재된 이벤트 또는 상황이 반드시 일어나지 않지만 발생할 수 있고, 설명이 이벤트 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "알킬로 임의적으로 치환된 헥테로사이클릴 기"라는 표현은 알킬이 반드시 일어나지 않지만 존재할 수 있고, 헥테로사이클릴 기가 알킬로 치환되거나 치환되지 않는 경우를 포함함을 의미한다.
- [0361] 용어 "치환된"은 기 내의 하나 이상, 바람직하게는 1-5개, 보다 바람직하게는 1-3개 수소 원자가 독립적으로 상응하는 수의 치환기로 치환됨을 의미한다. 당업자는 과도한 노력 없이 (실험적으로 또는 이론적으로) 가능한 또는 불가능한 치환을 결정할 수 있다. 예를 들어, 유리 수소를 갖는 아미노 또는 하이드록시 기가 불포화된(예를 들어, 올레핀계) 결합을 갖는 탄소 원자에 결합된 경우 불안정할 수 있다.
- [0362] 용어 "약제학적 조성물"은 본원에 기재된 화합물 또는 이의 생리학적으로/약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물, 및 다른 화학적 구성요소, 및 다른 구성요소, 예를 들어, 생리학적으로/약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제 중 하나 이상을 함유하는 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 활성 성분의 흡수를 용이하게 하기 위해 유기체에 대한 투여를 촉진하여, 이에 의해 생물학적 활성을 발휘하도록 의도된다.
- [0363] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 포유동물의 체내에서 사용하기에 안전하고 효과적이고 필요한 생물학적 활성을 보유하는 본 개시내용의 화합물의 염을 지칭한다. 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안, 또는 적절한 기를 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 데 통상적으로 사용되는 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨과 같은 무기 염기, 및 암모니아와 같은 유기 염기를 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 데 통상적으로 사용되는 산은 무기산 및 유기산을 포함한다.
- [0364] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "예방"은 증상 발병 이전에, 특히 본원에 기재된 암 및/또는 다른 장애의 위험이 있는 환자에게 다른 활성 화합물과 함께 또는 없이 본원에 제공된 화합물로 치료 또는 이의 투여를 지칭한다. 용어 "예방"은 특정 질환의 증상의 억제 또는 완화를 포함한다. 특정 구현예에서, 질환의 가족력이 있는 환자는 특히 예방적 레지멘에 대한 후보일 수 있다. 게다가, 증상 재발 이력이 있는 환자는 또한 예방을 위한 잠재적 후보이다. 이와 관련하여, 용어 "예방"은 용어 "예방적 치료"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다.
- [0365] 약물 및 약리학적 활성제의 경우, 용어 "치료적 유효량"은 원하는 효과를 제공하기에 충분하지만 무독성인 약제 또는 제제의 양을 지칭한다. 유효량의 결정은 사람마다 달라진다. 이는 대상체의 연령 및 일반 상태, 뿐만 아니라 사용되는 특정 활성 물질에 따라 달라진다. 이 경우에 적절한 유효량은 일상적인 테스트에 비추어 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0366] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는"은 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태가 합리적인 의학

적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하고 의도된 용도에 효과적임을 의미한다.

[0367] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥에 달리 명백하게 정의되지 않는 한 복수 지시대상을 포함하고, 그 반대도 마찬가지이다.

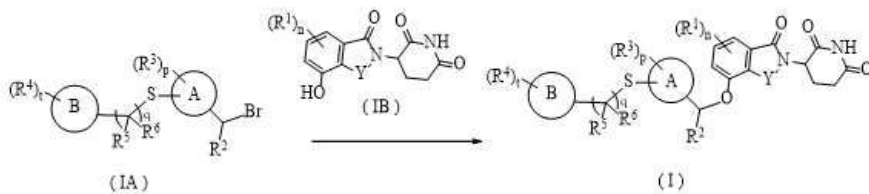
[0368] 용어 "약"이 pH, 농도 및 온도와 같은 매개변수에 적용될 때, 매개변수가 $\pm 10\%$ 까지, 때때로 보다 바람직하게는 $\pm 5\%$ 이내로 달라질 수 있음을 의미한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 매개변수가 중요하지 않을 때, 숫자는 일반적으로 예시 목적으로만 주어지고 제한하려는 것으로 의도되지 않는다.

[0369] 본 개시내용의 화합물의 합성 방법

[0370] 본 개시내용의 목적을 달성하기 위해, 하기 기술적 반응식을 본 개시내용에서 채택한다:

[0371] 반응식 1

[0372] 일반식 (IA)의 화합물 및 일반식 (IB)의 화합물을 알칼리성 조건 하에 반응시켜 일반식 (I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



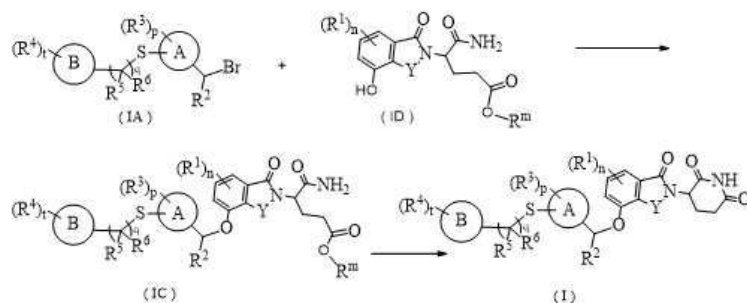
[0373] 여기서:

[0375] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^6 , n, p, q 및 t는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0376] 반응식 2

[0377] 일반식 (IA)의 화합물 및 일반식 (ID)의 화합물을 알칼리성 조건 하에 반응시켜 일반식 (IC)의 화합물을 수득하는 단계, 및

[0378] 일반식 (IC)의 화합물을 산성 조건 하에 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



[0379] 여기서:

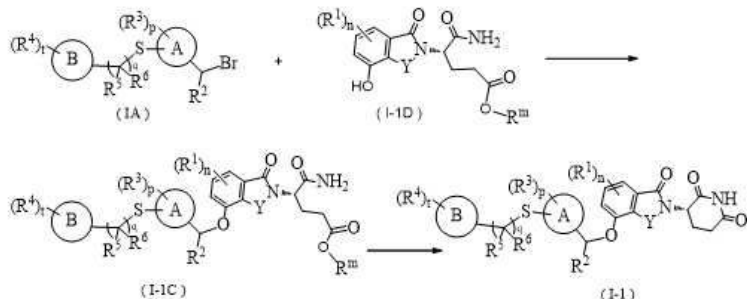
[0381] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0382] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^6 , n, p, q 및 t는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0383] 반응식 3

[0384] 일반식 (IA)의 화합물 및 일반식 (I-1D)의 화합물을 알칼리성 조건 하에 반응시켜 일반식 (I-1C)의 화합물을 수득하는 단계, 및

[0385] 일반식 (I-1C)의 화합물을 산성 조건 하에 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (I-1)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (I-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



[0386]

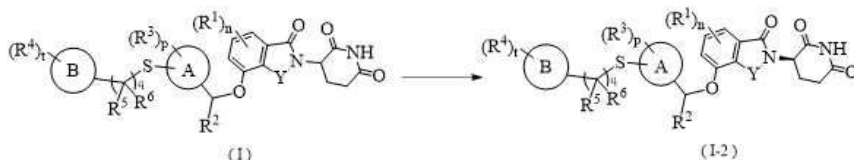
[0387] 여기서:

[0388] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0389] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^6 , n, p, q 및 t는 일반식 (I-1)에 정의된 바와 같다.

[0390] 반응식 4

[0391] 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 분취 키랄 분리시켜 일반식 (I-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (I-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



[0392]

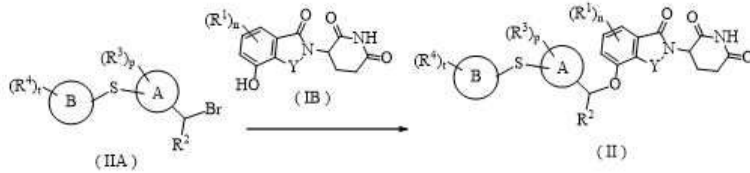
[0393] 여기서:

[0394] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0395] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^6 , n, p, q 및 t는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0396] 반응식 5

[0397] 일반식 (IIA)의 화합물 및 일반식 (IB)의 화합물을 알칼리성 조건 하에 반응시켜 일반식 (II)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (II)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



[0398]

[0399]

여기서:

[0400]

고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁴, n, p 및 t는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0401]

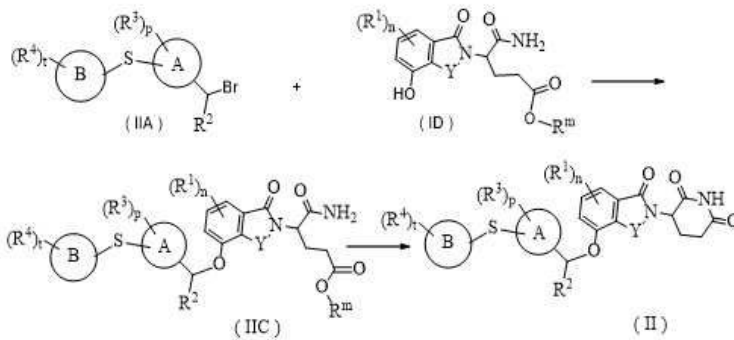
반응식 6

[0402]

일반식 (IIA)의 화합물 및 일반식 (ID)의 화합물을 알칼리성 조건 하에 반응시켜 일반식 (IIC)의 화합물을 수득하는 단계, 및

[0403]

일반식 (IIC)의 화합물을 산성 조건 하에 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (II)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (II)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



[0404]

[0405]

여기서:

[0406]

R^m은 C₁₋₆ 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0407]

고리 A, 고리 B, Y, R¹ 내지 R⁴, n, p 및 t는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0408]

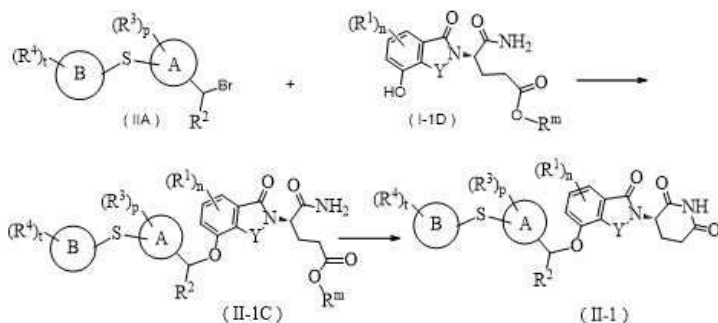
반응식 7

[0409]

일반식 (IIA)의 화합물 및 일반식 (I-1D)의 화합물을 알칼리성 조건 하에 반응시켜 일반식 (II-1C)의 화합물을 수득하는 단계, 및

[0410]

일반식 (II-1C)의 화합물을 산성 조건 하에 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (II-1)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (II-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



[0411]

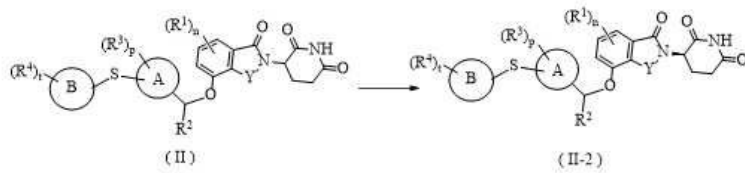
[0412] 여기서:

[0413] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0414] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^4 , n, p 및 t는 일반식 (II-1)에 정의된 바와 같다.

[0415] 반응식 8

[0416] 일반식 (II)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 분취 키랄 분리시켜 일반식 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (II-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



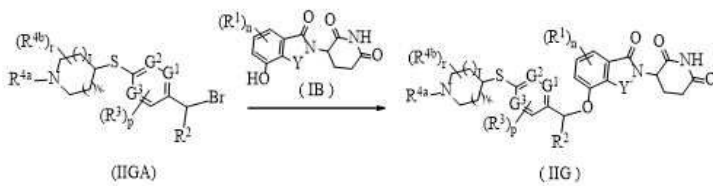
[0417] 여기서:

[0418] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0419] 고리 A, 고리 B, Y, R^1 내지 R^4 , n, p 및 t는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0420] 반응식 9

[0421] 일반식 (IIGA)의 화합물 및 일반식 (IB)의 화합물을 알칼리성 조건 하에 반응시켜 일반식 (IIG)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (IIG)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



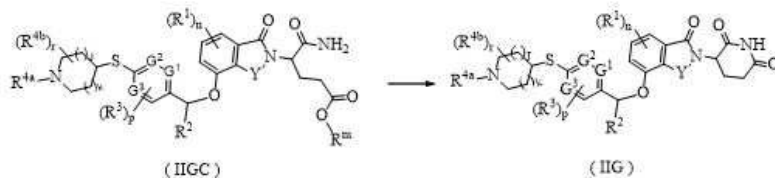
[0423] 여기서:

[0424] G^1 , G^2 , G^3 , Y, R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , J, k, n, p 및 r은 일반식 (IIG)에 정의된 바와 같다.

[0425] 반응식 10

[0426] 일반식 (IIGC)의 화합물을 산성 조건 하에 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (IIG)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (IIG)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:

[0427]



[0428]

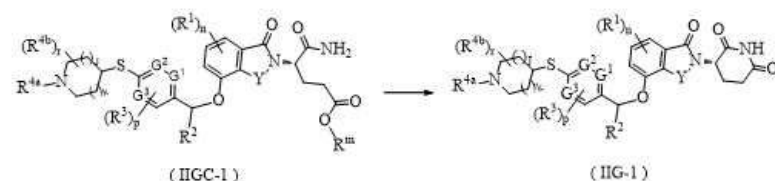
[0429] 여기서:

[0430] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0431] G^1 , G^2 , G^3 , Y , R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , J , k , n , p 및 r 은 일반식 (IIG)에 정의된 바와 같다.

[0432] 반응식 11

[0433] 일반식 (IIGC-1)의 화합물을 산성 조건 하에 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (IIG-1)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (IIG-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



[0434]

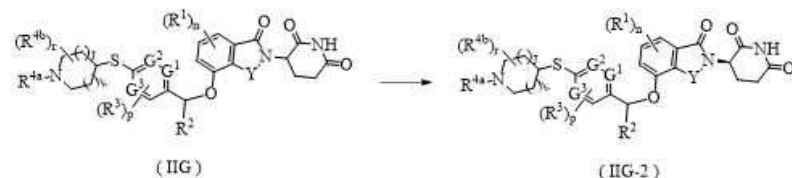
[0435] 여기서:

[0436] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0437] G^1 , G^2 , G^3 , Y , R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , J , k , n , p 및 r 은 일반식 (IIG-1)에 정의된 바와 같다.

[0438] 반응식 12

[0439] 일반식 (IIG)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 분취 키랄 분리시켜 일반식 (IIG-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (IIG-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



[0440]

[0441] 여기서:

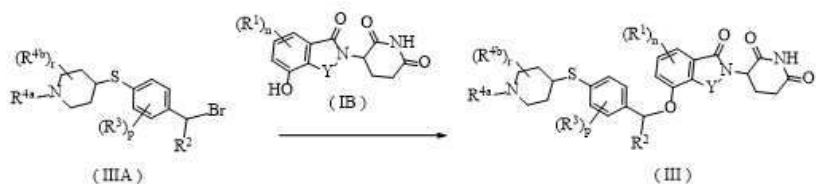
[0442] R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0443] G^1 , G^2 , G^3 , Y , R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , J , k , n , p 및 r 은 일반식 (IIG)에 정의된 바와 같다.

[0444] 반응식 13

[0445] 일반식 (IIIA)의 화합물 및 일반식 (IB)의 화합물을 알칼리성 조건 하에 반응시켜 일반식 (III)의 화합물을 수

특하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (III)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



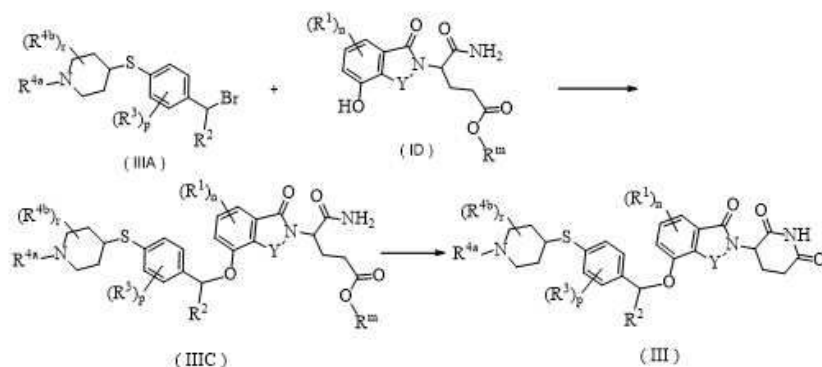
여기서:

Y, R^1 내지 $R^3, R^{4a}, R^{4b}, n, p$ 및 r 은 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

반응식 14

일반식 (IIIA)의 화합물 및 일반식 (ID)의 화합물을 알칼리성 조건 하에 반응시켜 일반식 (IIIC)의 화합물을 수득하는 단계, 및

일반식 (IIIC)의 화합물을 산성 조건 하에 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (III)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (III)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



여기서:

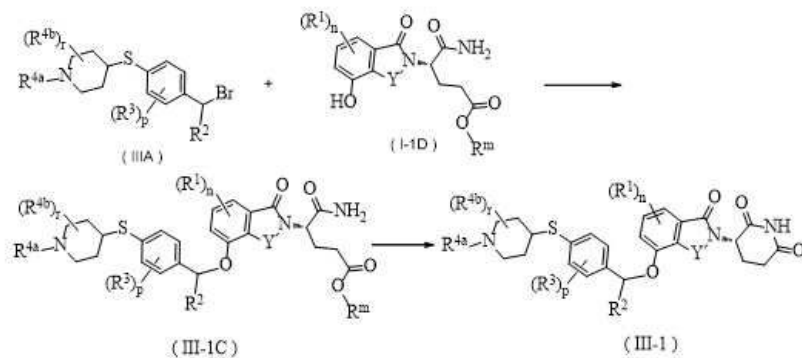
R^m은 C₁₋₆ 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

Y, R^1 내지 $R^3, R^{4a}, R^{4b}, n, p$ 및 r 은 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

반응식 15

일반식 (IIIA)의 화합물 및 일반식 (I-1D)의 화합물을 알칼리성 조건 하에 반응시켜 일반식 (III-1C)의 화합물을 수득하는 단계, 및

일반식 (III-1C)의 화합물을 산성 조건 하에 분자내 폐환 반응시켜 일반식 (III-1)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (III-1)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



[0459]

[0460]

여기서:

[0461]

R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0462]

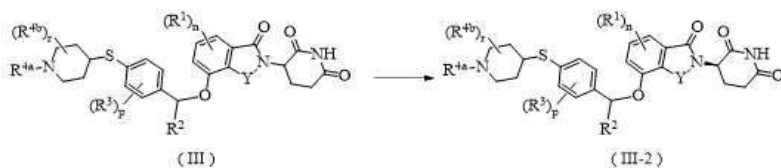
Y , R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , n , p 및 r 은 일반식 (III-1)에 정의된 바와 같다.

[0463]

반응식 16

[0464]

일반식 (III)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 분취 키랄 분리시켜 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는, 본 개시내용의 일반식 (III-2)의 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이의 혼합물 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



[0465]

[0466]

여기서:

[0467]

R^m 은 C_{1-6} 알킬; 바람직하게는 *tert*-부틸이고;

[0468]

Y , R^1 내지 R^3 , R^{4a} , R^{4b} , n , p 및 r 은 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0469]

상기 합성 반응식에서 알칼리성 조건을 제공하는 시약은 유기 염기 및 무기 염기를 포함하며, 여기서 유기 염기는 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민, *n*-부틸리튬, 리튬 디이소프로필아미드, 나트륨 아세테이트, 칼륨 아세테이트, 나트륨 *tert*-부톡사이드 또는 칼륨 *tert*-부톡사이드를 포함하나 이에 제한되지 않고, 무기 염기는 수소화나트륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화리튬 일수화물, 수산화리튬 및 수산화칼륨, 바람직하게는 탄산칼륨을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0470]

상기 합성 반응식에서 산성 조건을 제공하는 시약은 *p*-톨루엔술포산, *p*-톨루엔술포산 일수화물, 벤젠술포산, 메탄술포산, 트리플루오로메탄술포산, 황산, 염산, 질산, 및 트리플루오로아세트산을 포함하나 이에 제한되지 않고; 바람직하게는 *p*-톨루엔술포산, *p*-톨루엔술포산 일수화물 및 벤젠술포산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0471]

상기 반응은 바람직하게는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 아세트산, 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, *n*-부탄올, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 석유 에테르, 에틸 아세테이트, *n*-헥산, 디메틸 술포사이드, 1,4-디옥산, 물, *N,N*-디메틸아세트아미드, *N,N*-디메틸포름아미드 및 이의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는 용매에서 수행된다.

도면의 간단한 설명

[0472] 도 1: CB-17 SCID 마우스에서 NCI-H929 이중이식편 종양에 대한 실시예 6의 화합물 및 대조예 CC-92480의 효능에 대한 데이터.

도 2: CB-17 SCID 마우스의 체중에 대한 실시예 6의 화합물 및 대조예 CC-92480의 효과.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0473] 본 개시내용은 아래 실시예를 참조하여 하기에 추가로 기재되며, 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0474] 실시예

[0475] 화합물의 구조는 핵 자기 공명(NMR) 분광법 및/또는 질량 분광법(MS)으로 결정한다. NMR 이동(δ)은 10^{-6} (ppm)의 단위로 주어진다. NMR 스펙트럼은 중수소화 디메틸 술폭사이드(DMSO- d_6), 중수소화 클로로포름($CDCl_3$) 및 중수소화 메탄올(CD_3OD)을 결정 용매로서 사용하고 테트라메틸실란(TMS)을 내부 표준으로 사용하여, Bruker AVANCE-400 핵 자기 공명 기기 또는 Bruker AVANCE NEO 500M을 사용하여 결정한다.

[0476] 질량 스펙트럼은 Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS 액체 크로마토그래피-질량 분광법 시스템(제조업체: Agilent; MS 모델: 6110/6120 Quadrupole MS), Waters ACQuity UPLC-QD/SQD(제조업체: Waters, MS 모델: Waters ACQuity Qda Detector/Waters SQ Detector) 및 THERMO Ultimate 3000-Q Exactive(제조업체: THERMO, MS 모델: THERMO Q Exactive)를 사용하여 결정한다.

[0477] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석은 Agilent HPLC 1200DAD, Agilent HPLC 1200VWD 및 Waters HPLC e2695-2489 고성능 액체 크로마토그래프를 사용하여 수행한다.

[0478] 키랄 HPLC 분석은 Agilent 1260 DAD 고성능 액체 크로마토그래프를 사용하여 수행한다.

[0479] HPLC 분취는 Waters 2545-2767, Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP 및 Gilson GX-281 분취용 크로마토그래프를 사용하여 수행한다.

[0480] 키랄 분취용 HPLC는 Shimadzu LC-20AP 분취용 크로마토그래프를 사용하여 수행한다.

[0481] 사용되는 CombiFlash 급속 분취 기구는 Combiflash Rf200(TELEDYNE ISCO)이다.

[0482] 0.15 mm 내지 0.2 mm 사양의 Huanghai HSGF254 또는 Qingdao GF254 실리카 겔 플레이트를 박층 크로마토그래피(TLC) 분석을 위해 채택하고 0.4 mm 내지 0.5 mm를 TLC 분리 및 정제를 위해 채택한다.

[0483] 200-300 메쉬의 Yantai Huanghai 실리카 겔은 일반적으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에서 운반체로 사용한다.

[0484] 키나제의 평균 억제 및 IC_{50} 값은 NovoStar 마이크로플레이트 판독기(BMG, 독일 소재)를 사용하여 결정한다.

[0485] 본원에 기재된 알려진 출발 물질은 당업계에 알려진 방법을 사용하거나 이에 따라 합성할 수 있거나, ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Shanghai Bide Pharmatech, Chembee Chemicals, 및 다른 회사에서 구입할 수 있다.

[0486] 실시예에서, 반응은 달리 명시되지 않는 한 아르곤 분위기 또는 질소 분위기에서 수행할 수 있다.

[0487] 아르곤 분위기 또는 질소 분위기는 반응 플라스크가 약 1 L의 아르곤 또는 질소를 함유하는 풍선에 연결되어 있음을 의미한다.

[0488] 수소 분위기는 반응 플라스크가 약 1 L의 수소를 함유하는 풍선에 연결되어 있음을 의미한다.

[0489] Parr 3916EKK 수소화기(hydrogenator), Qinglan QL-500 수소화기 또는 HC2-SS 수소화기를 가압 수소화 반응에 사용한다.

[0490] 수소화 반응은 일반적으로 진공화 및 수소 퍼지의 3 회 사이클을 수반한다.

[0491] CEM Discover-S 908860 마이크로파 반응기를 마이크로파 반응에 사용한다.

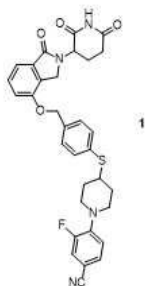
[0492] 실시예에서, 용액은 달리 명시되지 않는 한 수용액을 지칭한다.

[0493] 실시예에서, 반응 온도는 달리 명시되지 않는 한 실온, 즉, 20℃ 내지 30℃이다.

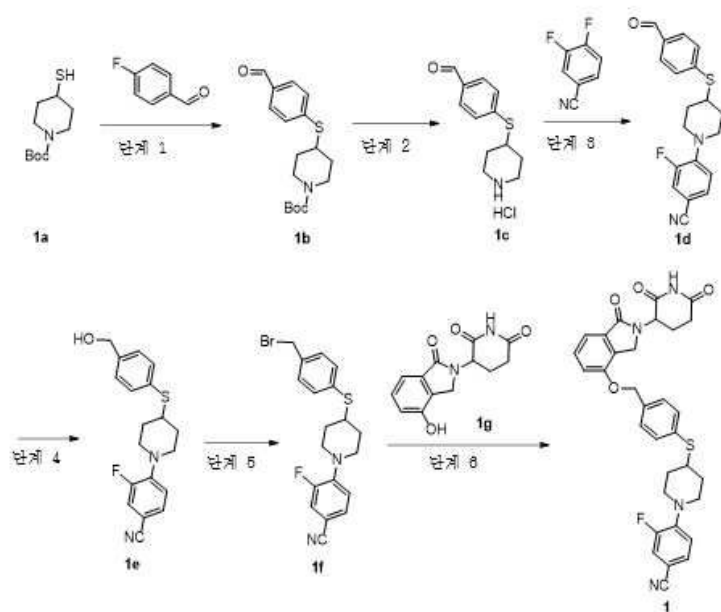
[0494] 실시예에서 반응 진행의 모니터링은 박층 크로마토그래피(TLC)로 수행한다. 반응을 위한 전개 용매, 컬럼 크로마토그래피 정제를 위한 용리액 시스템 및 박층 크로마토그래피를 위한 전개 용매 시스템은 A: 디클로로메탄/메탄올 시스템, 및 B: *m*-hex산/에틸 아세테이트 시스템을 포함한다. 용매의 부피비는 화합물의 극성에 따라, 또는 트리에틸아민 및 아세트산과 같은 염기성 또는 산성 시약을 소량 첨가하여 조절하였다.

[0495] 실시예 1

[0496] 4-(4-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **1**



[0497]



[0498]

[0499] 단계 1

[0500] *Tert*-부틸 4-((4-포르밀페닐)티오)피페리딘-1-카르복실레이트 **1b**

[0501] *Tert*-부틸 4-메르캅토피페리딘-1-카르복실레이트 **1a**(2.05 g, 9.44 mmol, Bide Pharmatech Ltd.), 4-플루오로벤즈알데하이드(1.17 g, 9.44 mmol) 및 탄산칼륨(2.86 g, 20.71 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(40 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 120℃로 가열하고 밤새 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 물(200 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(100 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **1b**(2.66 g, 수율: 88%)를 수득하였다.

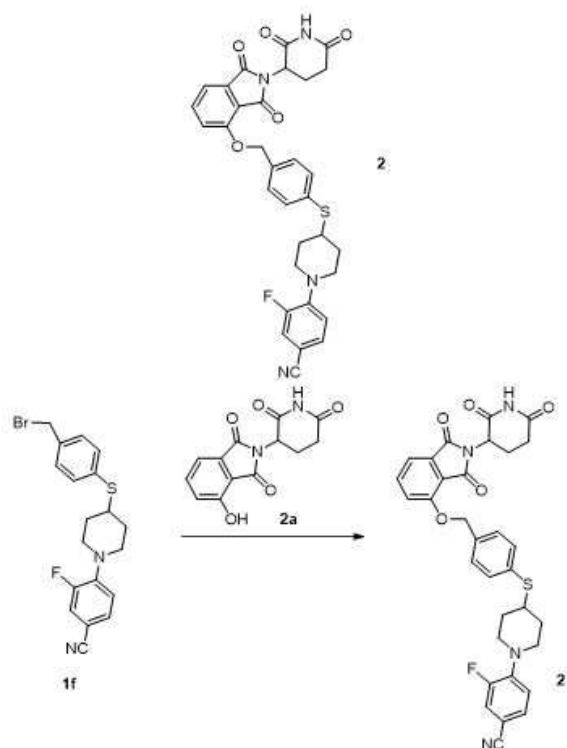
[0502] MS *m/z*(ESI): 266.1 [*M*-55].

[0503] 단계 2

[0504] 4-(피페리딘-4-일티오)벤즈알데하이드 염화수소 **1c**

- [0505] 화합물 **1b**(2.66 g, 8.28 mmol)를 1,4-디옥산(20 mL) 중 4 M 염화수소의 용액에 용해시키고, 용액을 약 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(3 mL x 3)로 헹구고 자연 건조시켜 표제 화합물 **1c**(조질 생성물)를 수득하여, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.
- [0506] MS m/z(ESI): 221.8 [M+1].
- [0507] 단계 3
- [0508] 3-플루오로-4-(4-((4-포르밀페닐)티오)피페리딘-1-일)벤조니트릴 **1d**
- [0509] 화합물 **1c**(1.89 g, 7.33 mmol), 3,4-디플루오로벤조니트릴(1.07 g, 7.70 mmol, Bide Pharmatech Ltd.) 및 탄산 칼륨(4.05 g, 29.33 mmol)을 *N,N*-디메틸아세트아미드(15 mL)에 첨가하고, 혼합물을 120℃로 가열하고 밤새 반응시켰다. 반응물에 물(50 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(50 mL x 3)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **1d**(2.2 g, 수율: 93%)를 수득하였다.
- [0510] MS m/z(ESI): 341.0 [M+1].
- [0511] 단계 4
- [0512] 3-플루오로-4-(4-((4-(하이드록시메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)벤조니트릴 **1e**
- [0513] 화합물 **1d**(150 mg, 0.44 mmol)를 빙옥 하에 메탄올(8 mL)에 첨가한 다음, 수소화붕소칼륨(29 mg, 0.53 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 빙옥 하에 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 용액(30 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **1e**(150 mg, 수율: 99%)를 수득하였다.
- [0514] MS m/z(ESI): 343.1 [M+1].
- [0515] 단계 5
- [0516] 4-(4-((4-(브로모메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **1f**
- [0517] 화합물 **1e**(150 mg, 0.43 mmol)를 빙옥 하에 디클로로메탄(8 mL)에 첨가한 다음, 트리페닐포스핀(150 mg, 0.57 mmol) 및 탄소 테트라브로마이드(189 mg, 0.57 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 빙옥 하에 20분 동안 반응시키고, 실온으로 가열하고 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **1f**(120 mg, 수율: 68%)를 수득하였다.
- [0518] MS m/z(ESI): 405.0 [M+1]; 407.0 [M+3].
- [0519] 단계 6
- [0520] 4-(4-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **1**
- [0521] 3-(4-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 **1g**(25 mg, 0.096 mmol, Jiangsu Aikon Biopharmaceutical R&D Co., Ltd.) 및 무수 탄산칼륨(27 mg, 0.096 mmol)을 *N,N*-디메틸아세트아미드(3 mL)에 첨가하고, 화합물 **1f**(38 mg, 0.093 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 여과하고 고성능 액체 크로마토그래피(Waters 2767-SQ Detecor2, 용리 시스템: 10 mmol/L 수성 암모늄 비카르보네이트 용액 및 아세토니트릴, 아세토니트릴의 구배: 55%-70%, 유속: 30 mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **1**(16 mg, 수율: 28%)을 수득하였다.
- [0522] MS m/z(ESI): 585.1 [M+1].
- [0523] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.99(s, 1H), 7.69(dd, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.52-7.43(m, 5H), 7.37-7.29(m, 2H), 7.13(t, 1H), 5.25(s, 2H), 5.12(dd, 1H), 4.43(d, 1H), 4.27(d, 1H), 3.58-3.42(m, 3H), 3.05-2.83(m, 3H), 2.63-2.52(m, 1H), 2.48-2.38(m, 1H), 2.06-1.93(m, 3H), 1.68-1.55(m, 2H).
- [0524] 실시예 2

[0525] 4-(4-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **2**



[0526]

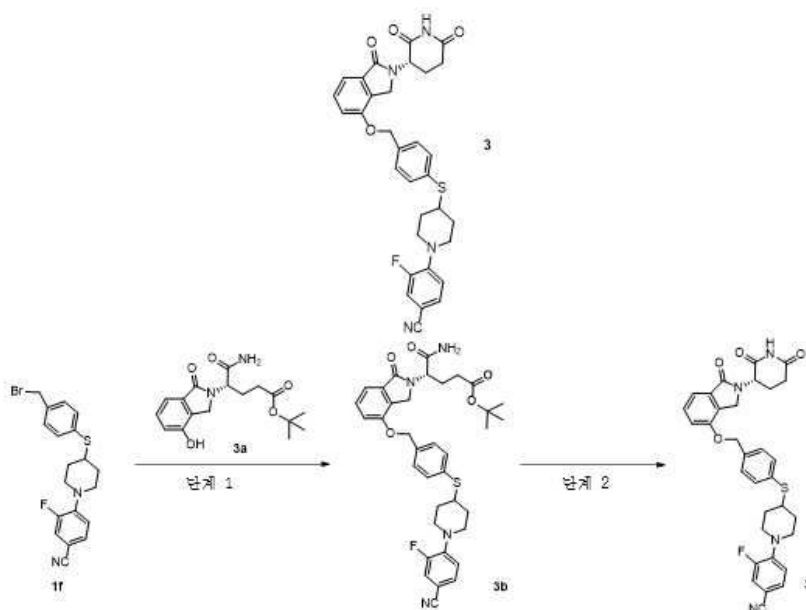
[0527] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-하이드록시이소인돌린-1,3-디온 **2a**(30 mg, 0.113 mmol, Bide Pharmatech Ltd.) 및 무수 탄산칼륨(21 mg, 0.152 mmol)을 *N,N*-디메틸아세트아미드(3 mL)에 첨가한 다음, 화합물 **1f**(30 mg, 0.074 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 여과하고 고성능 액체 크로마토그래피(Waters 2767-SQ Detecor2, 용리 시스템: 10 mmol/L 수성 암모늄 비카르보네이트 용액 및 아세트오니트릴, 아세트오니트릴의 구배: 55%-75%, 유속: 30 mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **2**(30 mg, 수율: 68%)를 수득하였다.

[0528] MS m/z(ESI): 599.1 [M+1].

[0529] ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) 11.13(s, 1H), 7.84(dd, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.60(d, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.53-7.45(m, 5H), 7.13(t, 1H), 5.37(s, 2H), 5.10(dd, 1H), 3.60-3.44(m, 3H), 3.06-2.82(m, 3H), 2.65-2.55(m, 1H), 2.54-2.45(m, 1H), 2.10-1.95(m, 3H), 1.68-1.54(m, 2H).

[0530] 실시예 3

[0531] (S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **3**



[0532]

[0533] 단계 1

[0534] *Tert*-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((4-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 **3b**

[0535] *Tert*-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 **3a**(318 mg, 0.951 mmol, "Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63(13), 6648-6676"에 기재된 알려진 방법으로 제조됨) 및 무수 탄산 칼륨(239 mg, 1.729 mmol)을 *N,N*-디메틸아세트아미드(8 mL)에 첨가한 다음, 화합물 **1f**(350 mg, 0.863 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20 mL)에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(20 mL x 2)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **3b**(500 mg, 수율: 88%)를 수득하였다.

[0536] MS *m/z*(ESI): 659.2 [M+1].

[0537] 단계 2

[0538] (S)-4-(4-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **3**

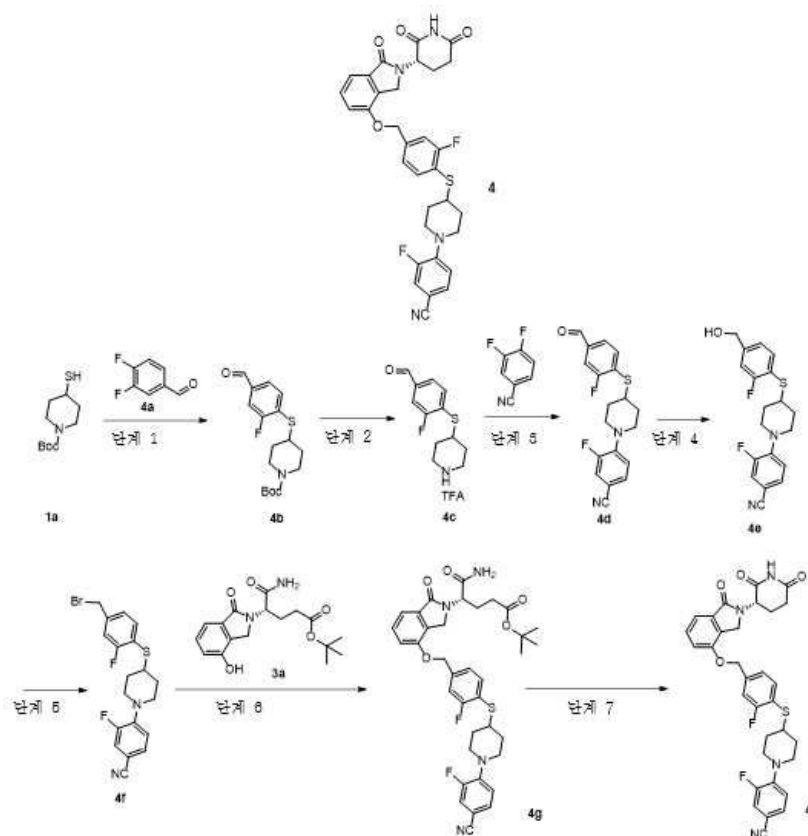
[0539] 화합물 **3b**(500 mg, 0.758 mmol)를 아세트니트릴(30 mL)에 첨가한 다음, *p*-톨루엔설폰산 일수화물(187 mg, 0.983 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 85°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하고, 물(20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 중탄산나트륨 용액(20 mL) 및 포화 염화나트륨 용액(20 mL)으로 순차적으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(Waters 2767-SQ Detecor2, 용리 시스템: 10 mmol/L 수성 암모늄 비카르보네이트 용액 및 아세트니트릴, 아세트니트릴의 구배: 45%-60%, 유속: 30 mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **3**(30 mg, 수율: 7%, ee: 99.6%)을 수득하였다. 키랄 HPLC 분석: 체류 시간 31.81분, 키랄 순도: 99.6%(컬럼: Chiralpak IE 150 x 4.6 mm, 5 μ m; 컬럼 온도: 35°C, 유속: 1.0 mL/분, 이동상: *n*-헥산/에탄올/디에틸아민 = 20/80/0.08(v/v/v)).

[0540] MS *m/z*(ESI): 585.2 [M+1].

[0541] ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) 10.98(s, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.52-7.43(m, 5H), 7.37-7.28(m, 2H), 7.13(t, 1H), 5.25(s, 2H), 5.12(dd, 1H), 4.43(d, 1H), 4.27(d, 1H), 3.58-3.42(m, 3H), 3.05-2.84(m, 3H), 2.63-2.54(m, 1H), 2.48-2.37(m, 1H), 2.06-1.93(m, 3H), 1.68-1.55(m, 2H).

[0542] 실시예 4

[0543] (S)-4-(4-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **4**



[0544]

[0545] 단계 1

[0546] Tert-부틸 4-((2-플루오로-4-포르밀페닐)티오)피페리딘-1-카르복실레이트 **4b**

[0547] 화합물 **1a**(600 mg, 2.76 mmol), 3,4-디플루오로벤즈알데하이드 **4a**(470 mg, 3.3 mmol) 및 탄산칼륨(954 mg, 6.90 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(12 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물(200 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화 나트륨 용액(100 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **4b**(920 mg, 수율: 98 %)를 수득하였다.

[0548] MS *m/z*(ESI): 283.9 [M-55].

[0549] 단계 2

[0550] 3-플루오로-4-(피페리딘-4-일티오)벤즈알데하이드 트리플루오로아세테이트 **4c**

[0551] 화합물 **4b**(920 mg, 2.71 mmol)를 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(2 mL)을 빙욕 하에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 농축하고 건조시켜 표제 화합물 **4c**(조질 생성물)를 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0552] MS *m/z*(ESI): 239.9 [M+1].

[0553] 단계 3

[0554] 3-플루오로-4-(4-((2-플루오로-4-포르밀페닐)티오)피페리딘-1-일)벤조니트릴 **4d**

[0555] 화합물 **4c**(960 mg, 2.72 mmol), 3,4-디플루오로벤조니트릴(756 mg, 5.43 mmol; Bide Pharmatech Ltd.) 및 탄산칼륨(1.50 g, 10.86 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(12 mL)에 첨가하고, 혼합물을 80℃로 가열하고 밤새 반응시켰다. 반응 용액에 물(50 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화

염화나트륨 용액(50 mL x 3)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 농축하였다. 생성된 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **4d**(890 mg, 수율: 91%)를 수득하였다.

[0556] MS m/z(ESI): 358.9 [M+1].

[0557] 단계 4

[0558] 3-플루오로-4-(4-((2-플루오로-4-(하이드록시메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)벤조니트릴 **4e**

[0559] 화합물 **4d**(260 mg, 0.725 mmol)를 빙욕 하에 메탄올(8 mL)에 첨가한 다음, 수소화붕소나트륨(55 mg, 1.45 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 빙욕 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액(10 mL)으로 퀀칭하고, 반응 용액을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(30 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **4e**(250 mg, 수율: 96%)를 수득하였다.

[0560] MS m/z(ESI): 360.9 [M+1].

[0561] 단계 5

[0562] 4-(4-((4-(브로모메틸)-2-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **4f**

[0563] 화합물 **4e**(250 mg, 0.694 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 첨가한 다음, 트리페닐포스핀(237 mg, 0.901 mmol) 및 탄소 테트라브로마이드(299 mg, 0.901 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **4f**(130 mg, 수율: 44%)를 수득하였다.

[0564] MS m/z(ESI): 423.0 [M+1]; 425.0 [M+3].

[0565] 단계 6

[0566] *Tert*-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((4-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)-3-플루오로벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 **4g**

[0567] 화합물 **3a**(56 mg, 0.169 mmol) 및 무수 탄산칼륨(42 mg, 0.307 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(3 mL)에 첨가한 다음, 화합물 **4f**(65 mg, 0.153 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(20 mL x 2)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **4g**(95 mg, 수율: 91%)를 수득하였다.

[0568] MS m/z(ESI): 677.0 [M+1].

[0569] 단계 7

[0570] (S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **4**

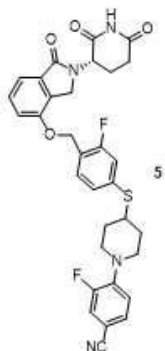
[0571] 화합물 **4g**(50 mg, 0.074 mmol)를 아세트니트릴(6 mL)에 첨가한 다음, 실온에서 벤젠술폰산(17 mg, 0.096 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(Waters 2767-SQ Detecor2, 용리 시스템: 1/1000 부피의 수성 트리플루오로아세트산 용액 및 아세트니트릴, 아세트니트릴의 구배: 50%-67%, 유속: 30 mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **4**(13 mg, 수율: 29%)를 수득하였다.

[0572] MS m/z(ESI): 603.2 [M+1].

[0573] ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99(s, 1H), 7.69(dd, 1H), 7.62-7.53(m, 2H), 7.50(t, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.39-7.27(m, 3H), 7.13(t, 1H), 5.28(s, 2H), 5.13(dd, 1H), 4.46(d, 1H), 4.30(d, 1H), 3.53-3.48(m, 3H), 3.01-2.88(m, 3H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.46-2.41(m, 1H), 2.03-1.96(m, 3H), 1.67-1.57(m, 2H).

[0574] 실시예 5

[0575] (S)-4-(4-(((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-3-플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **5**



[0576]

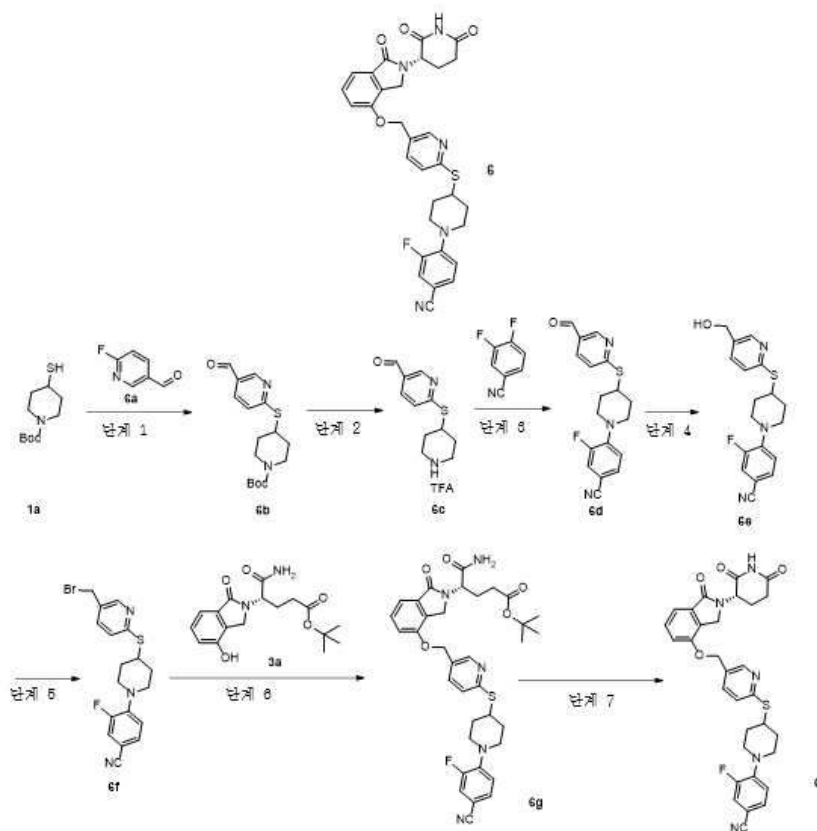
[0577] 출발 화합물 3,4-디플루오로벤즈알데하이드를 출발 화합물 2,4-디플루오로벤즈알데하이드로 대체하여, 실시예 4의 화합물 **4**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **5**(90 mg)를 제조하였다.

[0578] MS m/z(ESI): 603.1 [M+1].

[0579] ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98(s, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.60-7.48(m, 3H), 7.42-7.31(m, 3H), 7.27(dd, 1H), 7.14(t, 1H), 5.27(s, 2H), 5.11(dd, 1H), 4.39(d, 1H), 4.23(d, 1H), 3.68-3.62(m, 1H), 3.56-3.49(m, 2H), 3.01(t, 2H), 2.95-2.87(m, 1H), 2.61-2.54(m, 1H), 2.46-2.41(m, 1H), 2.02-1.94(m, 3H), 1.70-1.59(m, 2H).

[0580] 실시예 6

[0581] (S)-4-(4-(((5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **6**



[0582]

[0583] 단계 1

- [0584] *Tert*-부틸 4-((5-포르밀피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-카르복실레이트 **6b**
- [0585] 화합물 **1a**(700 mg, 3.22 mmol), 6-플루오로피리딘-3-카르발데하이드 **6a**(443 mg, 3.54 mmol) 및 탄산칼륨(1.11 g, 8.05 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물(30 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(100 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **6b**(1.0 g, 수율: 96%)를 수득하였다.
- [0586] MS *m/z*(ESI): 267.1 [M-55].
- [0587] 단계 2
- [0588] 6-(피페리딘-4-일티오)니코틴알데하이드 트리플루오로아세테이트 **6c**
- [0589] 화합물 **6b**(950 mg, 2.95 mmol)를 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(2 mL)을 빙욕 하에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 농축하고 건조시켜 표제 화합물 **6c**(조질 생성물)를 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.
- [0590] MS *m/z*(ESI): 223.1 [M+1].
- [0591] 단계 3
- [0592] 3-플루오로-4-(4-((5-포르밀피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)벤조니트릴 **6d**
- [0593] 화합물 **6c**(760 mg, 2.94 mmol), 3,4-디플루오로벤조니트릴(817 mg, 5.87 mmol) 및 탄산칼륨(1.22 g, 8.81 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(15 mL)에 첨가하고, 혼합물을 80℃로 가열하고 밤새 반응시켰다. 반응 용액에 물(50 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(50 mL x 3)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **6d**(850 mg, 수율: 84%)를 수득하였다.
- [0594] MS *m/z*(ESI): 342.1 [M+1].
- [0595] 단계 4
- [0596] 3-플루오로-4-(4-((5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)벤조니트릴 **6e**
- [0597] 화합물 **6d**(600 mg, 1.76 mmol)를 빙욕 하에 메탄올(10 mL)에 첨가한 다음, 수소화붕소나트륨(133 mg, 3.51 mmol)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 반응시켰다. 반응물을 물(10 mL)로 퀀칭하고, 반응 용액을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(30 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **6e**(580 mg, 수율: 96%)를 수득하였다.
- [0598] MS *m/z*(ESI): 344.1 [M+1].
- [0599] 단계 5
- [0600] 4-(4-((5-(브로모메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **6f**
- [0601] 화합물 **6e**(200 mg, 0.582 mmol)를 디클로로메탄(6 mL)에 첨가한 다음, 트리페닐포스핀(199 mg, 0.757 mmol) 및 탄소 테트라브로마이드(251 mg, 0.757 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **6f**(190 mg, 수율: 80%)를 수득하였다.
- [0602] MS *m/z*(ESI): 406.0 [M+1]; 408.0 [M+3].
- [0603] 단계 6
- [0604] *Tert*-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((6-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)피리딘-3-일)메톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 **6g**
- [0605] 화합물 **3a**(82 mg, 0.246 mmol) 및 무수 탄산칼륨(65 mg, 0.468 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(3 mL)에 첨가한

다음, 화합물 **6f**(95 mg, 0.244 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(10 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(20 mL x 2)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **6g**(145 mg, 수율: 94%)를 수득하였다.

[0606] MS m/z(ESI): 660.2 [M+1].

[0607] 단계 7

[0608] (S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **6**

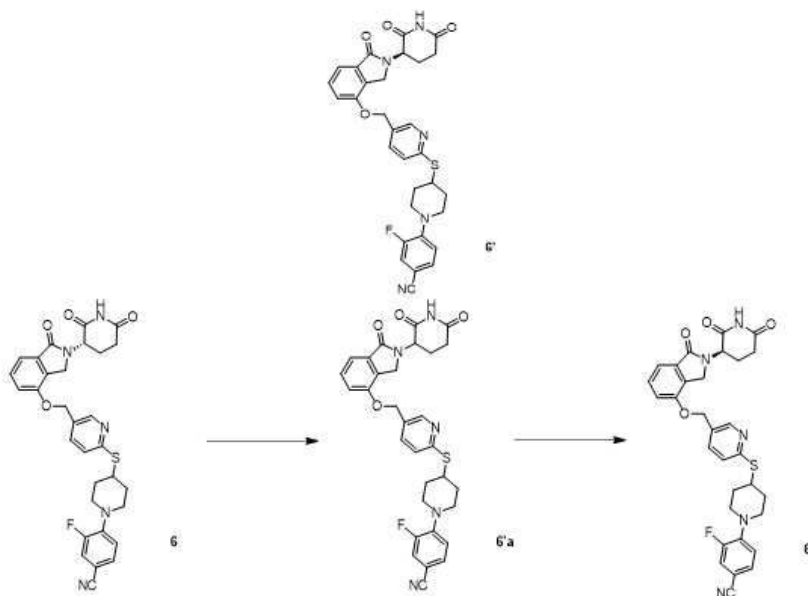
[0609] 화합물 **6g**(60 mg, 0.091 mmol)를 아세트니트릴(5 mL)에 첨가한 다음, 실온에서 벤젠술폰산(16 mg, 0.091 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(Gilson GX-281, 용리 시스템: 10 mmol/L 수성 암모늄 비카르보네이트 용액 및 아세트니트릴, 아세트니트릴의 구배: 60%-80%, 유속: 30 mL/분)에 적용하여 표제 화합물 **6**(42 mg, 수율: 78%)을 수득하였다.

[0610] MS m/z(ESI): 586.4 [M+1].

[0611] ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.98(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.69(dd, 1H), 7.59-7.48(m, 2H), 7.38-7.33(m, 3H), 7.16(t, 1H), 5.24(s, 2H), 5.12(dd, 1H), 4.42(d, 1H), 4.26(d, 1H), 4.07-3.99(m, 1H), 3.56-3.48(m, 2H), 3.13-3.03(m, 2H), 2.96-2.87(m, 1H), 2.63-2.55(m, 1H), 2.46-2.38(m, 1H), 2.21-2.12(m, 2H), 2.02-1.94(m, 1H), 1.82-1.70(m, 2H).

[0612] 실시예 6'

[0613] (R)-4-(4-((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **6'**



[0614]

[0615] 화합물 **6**(500 mg, 0.853 mmol)을 테트라하이드로푸란(30 mL)에 용해시킨 다음, 포화 수성 탄산나트륨 용액(30 mL)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1.5시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 반응 용액을 액체 분리시켰다. 유기 상을 디클로로메탄(120 mL)으로 희석하고, 포화 염화암모늄 용액(20 mL) 및 포화 염화나트륨 용액(20 mL)으로 순차적으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **6'a**(조질 생성물, 키랄 HPLC는 42.8%의 화합물 **6'**의 함량을 나타냄)를 수득하였다.

[0616] 생성된 조질 **6'a**를 분취 키랄 분리시키고(분리 조건: 키랄 분취 컬럼 CHIRALPAK IE 20x250 mm(DaiceI); 이동상: *n*-헥산 및 에탄올, 에탄올의 구배: 80%; 유속: 20 mL/분), 생성된 분취 용액을 20℃ 미만의 수조에서

감압 하에 농축하여 표제 화합물 **6'**(25 mg, 수율: 5.0%)을 수득하였다.

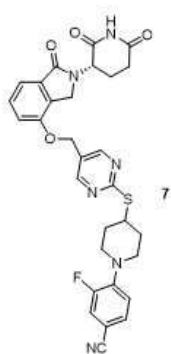
[0617] MS m/z(ESI): 586.1 [M+1].

[0618] 키랄 HPLC 분석: 체류 시간: 24.426분, 키랄 순도: 100%(컬럼: CHIRALPAK IE 150x4.6 mm, 5 μm; 이동상: *n*-헥산/에탄올 = 20/80(v/v))

[0619] ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): 10.97(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.68(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.50(t, 1H), 7.35(t, 3H), 7.15(t, 1H), 5.24(s, 2H), 5.11(dd, 1H), 4.41(d, 1H), 4.25(d, 1H), 4.02(t, 1H), 3.51(d, 2H), 3.07(t, 2H), 2.91(ddd, 1H), 2.60 – 2.55(m, 1H), 2.43(dd, 1H), 2.20 – 2.12(m, 2H), 1.99(s, 1H), 1.76(tt, 2H).

[0620] 실시예 7

[0621] (S)-4-(4-(((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리미딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **7**



[0622]

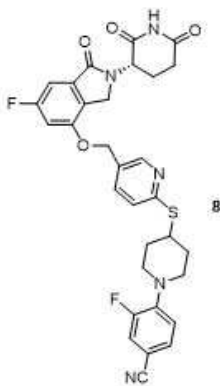
[0623] 출발 화합물 3,4-디플루오로벤즈알데하이드를 출발 화합물 2-클로로피리미딘-5-카르발데하이드로 대체하여, 실시예 4의 화합물 **4**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **7**(38 mg)을 제조하였다.

[0624] MS m/z(ESI): 587.2 [M+1].

[0625] ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.97(s, 1H), 8.82(s, 2H), 7.70(dd, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.53(t, 1H), 7.38(t, 2H), 7.17(t, 1H), 5.26(s, 2H), 5.12(dd, 1H), 4.44(d, 1H), 4.27(d, 1H), 3.99-3.92(m, 1H), 3.58-3.47(m, 2H), 3.14-3.04(m, 2H), 2.96-2.87(m, 1H), 2.64-2.56(m, 1H), 2.44-2.37(m, 1H), 2.26-2.15(m, 2H), 2.03-1.96(m, 1H), 1.85-1.75(m, 2H).

[0626] 실시예 8

[0627] (S)-4-(4-(((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **8**



[0628]

[0629] 출발 화합물 3,4-디플루오로벤즈알데하이드를 출발 화합물 2-플루오로피리딘-5-카르발데하이드로 대체하고 단계 6의 화합물 **3a**를 *tert*-부틸 (S)-5-아미노-4-(6-플루오로-4-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에

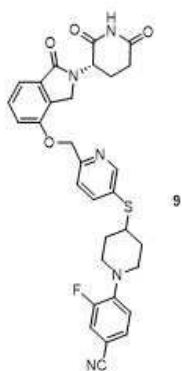
이트("특허 출원 W02019040274A1의 설명 페이지 99의 실시예 7"에 개시된 방법으로 제조됨)로 대체하여, 실시예 4의 화합물 **4**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **8**(33 mg)을 제조하였다.

[0630] MS m/z(ESI): 604.1 [M+1].

[0631] ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.99(s, 1H), 8.60(d, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.39-7.31(m, 2H), 7.20-7.11(m, 2H), 5.25(s, 2H), 5.11(dd, 1H), 4.40(d, 1H), 4.23(d, 1H), 4.09-3.98(m, 1H), 3.58-3.46(m, 2H), 3.13-3.02(m, 2H), 2.96-2.83(m, 1H), 2.63-2.55(m, 1H), 2.46-2.34(m, 1H), 2.21-2.12(m, 2H), 2.04-1.93(m, 1H), 1.82-1.68(m, 2H).

[0632] 실시예 9

[0633] (S)-4-(4-(((6-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-3-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **9**



[0634]

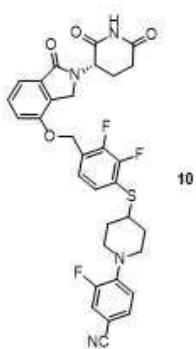
[0635] 출발 화합물 3,4-디플루오로벤즈알데하이드를 출발 화합물 5-플루오로피리딘-2-카르발데하이드로 대체하여, 실시예 4의 화합물 **4**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **9**(45 mg)를 제조하였다.

[0636] MS m/z(ESI): 586.3 [M+1].

[0637] ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.99(s, 1H), 8.63(d, 1H), 7.95(dd, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.61-7.51(m, 2H), 7.49(t, 1H), 7.35(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.13(t, 1H), 5.33(s, 2H), 5.13(dd, 1H), 4.47(d, 1H), 4.32(d, 1H), 3.65-3.45(m, 3H), 3.05-2.85(m, 3H), 2.68-2.55(m, 1H), 2.44-2.35(m, 1H), 2.07-1.93(m, 3H), 1.71-1.55(m, 2H).

[0638] 실시예 10

[0639] (S)-4-(4-(((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2,3-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **10**



[0640]

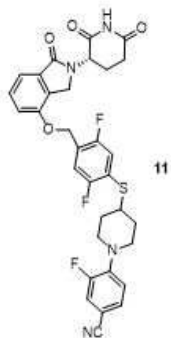
[0641] 출발 화합물 3,4-디플루오로벤즈알데하이드를 출발 화합물 2,3,4-트리플루오로벤즈알데하이드로 대체하여, 실시예 4의 화합물 **4**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **10**(63 mg)을 제조하였다.

[0642] MS m/z(ESI): 621.1 [M+1].

[0643] ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.98(s, 1H), 7.69(dd, 1H), 7.58-7.48(m, 2H), 7.47-7.33(m, 4H), 7.13(t, 1H), 5.35(s, 2H), 5.12(dd, 1H), 4.40(d, 1H), 4.25(d, 1H), 3.67-3.46(m, 3H), 3.06-2.82(m, 3H), 2.64-2.56(m, 1H), 2.46-2.37(m, 1H), 2.07-1.90(m, 3H), 1.73-1.56(m, 2H).

[0644] 실시예 11

[0645] (S)-4-(4-(((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2,5-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **11**



[0646]

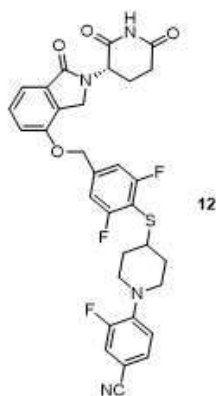
[0647] 출발 화합물 3,4-디플루오로벤즈알데하이드를 출발 화합물 2,4,5-트리플루오로벤즈알데하이드로 대체하여, 실시예 4의 화합물 **4**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **11**(70 mg)을 제조하였다.

[0648] MS m/z (ESI): 621.1 $[M+1]$.

[0649] ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.98(s, 1H), 7.89(dd, 1H), 7.63-7.46(m, 4H), 7.42-7.32(m, 2H), 7.14(t, 1H), 5.27(s, 2H), 5.12(dd, 1H), 4.42(d, 1H), 4.27(d, 1H), 3.72-3.61(m, 1H), 3.58-3.46(m, 2H), 3.07-2.96(m, 2H), 2.95-2.83(m, 1H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.44-2.38(m, 1H), 2.09-1.90(m, 3H), 1.74-1.58(m, 2H).

[0650] 실시예 12

[0651] (S)-4-(4-(((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-2,6-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **12**



[0652]

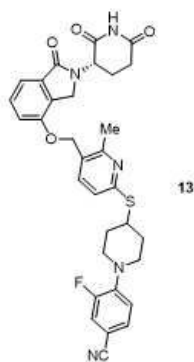
[0653] 출발 화합물 3,4-디플루오로벤즈알데하이드를 출발 화합물 3,4,5-트리플루오로벤즈알데하이드로 대체하여, 실시예 4의 화합물 **4**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **12**(20 mg)를 제조하였다.

[0654] MS m/z (ESI): 621.1 $[M+1]$.

[0655] ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.99(s, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.50(t, 1H), 7.43-7.33(m, 3H), 7.29(d, 1H), 7.11(t, 1H), 5.31(s, 2H), 5.13(dd, 1H), 4.50(d, 1H), 4.34(d, 1H), 3.58-3.42(m, 2H), 3.40-3.34(m, 1H), 3.01-2.84(m, 3H), 2.68-2.55(m, 1H), 2.46-2.35(m, 1H), 2.05-1.85(m, 3H), 1.65-1.52(m, 2H).

[0656] 실시예 13

[0657] (S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-6-메틸피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **13**



[0658]

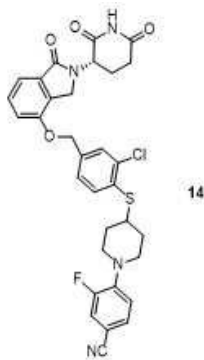
[0659] 출발 화합물 3,4-디플루오로벤즈알데하이드를 출발 화합물 6-플루오로-2-메틸-3-피리딘카르복스알데하이드로 대체하여, 실시예 4의 화합물 **4**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **13**(60 mg)을 제조하였다.

[0660] MS m/z(ESI): 600.2 [M+1].

[0661] ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.97(s, 1H), 7.78-7.63(m, 2H), 7.61-7.47(m, 2H), 7.44-7.30(m, 2H), 7.24-7.07(m, 2H), 5.24(s, 2H), 5.11(dd, 1H), 4.41(d, 1H), 4.25(d, 1H), 4.06-3.92(m, 1H), 3.60-3.43(m, 2H), 3.14-3.02(m, 2H), 2.97-2.83(m, 1H), 2.68-2.56(m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.48-2.37(m, 1H), 2.22-2.11(m, 2H), 2.04-1.93(m, 1H), 1.83-1.68(m, 2H).

[0662] 실시예 14

[0663] (S)-4-(4-((2-클로로-4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **14**



[0664]

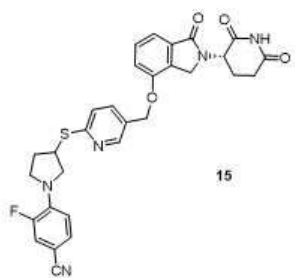
[0665] 출발 화합물 3,4-디플루오로벤즈알데하이드를 출발 3-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드로 대체하여, 실시예 4의 화합물 **4**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **14**(22 mg)를 제조하였다.

[0666] MS m/z(ESI): 618.9 [M+1].

[0667] ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.98(s, 1H), 7.74-7.62(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.53-7.44(m, 2H), 7.35(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.14(t, 1H), 5.25(s, 2H), 5.12(dd, 1H), 4.43(d, 1H), 4.28(d, 1H), 3.71-3.61(m, 1H), 3.58-3.47(m, 2H), 3.08-2.98(m, 2H), 2.96-2.85(m, 1H), 2.66-2.54(m, 1H), 2.46-2.37(m, 1H), 2.12-1.93(m, 3H), 1.75-1.60(m, 2H).

[0668] 실시예 15

[0669] 4-(3-((5-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)티오)피롤리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **15**



[0670]

[0671]

출발 화합물 **1a**(*tert*-부틸 4-메르캅토피페리딘-1-카르복실레이트)를 *tert*-부틸 3-메르캅토피롤리딘-1-카르복실레이트로 대체하고, 출발 화합물 3,4-디플루오로벤즈알데하이드를 출발 화합물 2-플루오로피리딘-5-카르발데하이드로 대체하여, 실시예 4의 화합물 **4**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **15**(39 mg)를 제조하였다.

[0672]

MS m/z (ESI): 572.3 [M+1].

[0673]

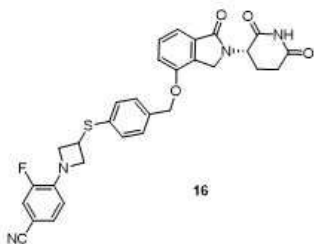
^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.97(s, 1H), 8.81(d, 1H), 7.80(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.52(t, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.42-7.32(m, 3H), 6.79(t, 1H), 5.25(s, 2H), 5.11(dd, 1H), 4.49-4.36(m, 2H), 4.26(d, 1H), 4.12-4.04(m, 1H), 3.68-3.54(m, 2H), 3.52-3.44(m, 1H), 3.00-2.84(m, 1H), 2.64-2.56(m, 1H), 2.44-2.35(m, 2H), 2.10-1.94(m, 2H).

[0674]

실시예 16

[0675]

(*S*)-4-(3-(((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)티오)아제티딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **16**



[0676]

[0677]

출발 화합물 **1a**(*tert*-부틸 4-메르캅토피페리딘-1-카르복실레이트)를 *tert*-부틸 3-메르캅토피롤리딘-1-카르복실레이트로 대체하고 출발 화합물 3,4-디플루오로벤즈알데하이드를 4-플루오로벤즈알데하이드로 대체하여, 실시예 4의 화합물 **4**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **16**(15 mg)을 제조하였다.

[0678]

MS m/z (ESI): 557.0 [M+1].

[0679]

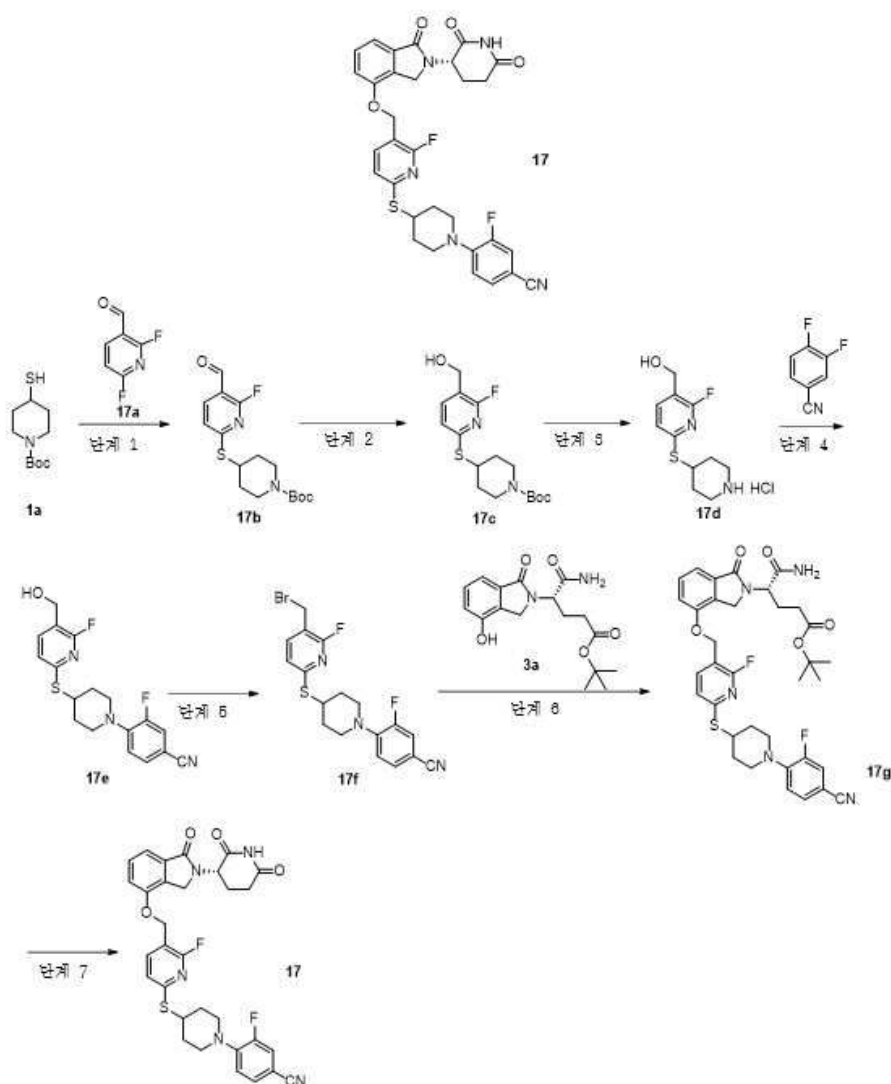
^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.97(s, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.54-7.42(m, 4H), 7.37-7.27(m, 4H), 6.62(t, 1H), 5.24(s, 2H), 5.12(dd, 1H), 4.64-4.54(m, 2H), 4.47-4.35(m, 2H), 4.26(d, 1H), 4.02-3.90(m, 2H), 3.00-2.84(m, 1H), 2.66-2.56(m, 1H), 2.44-2.35(m, 1H), 2.08-1.90(m, 1H).

[0680]

실시예 17

[0681]

(*S*)-4-(4-(((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-6-플루오로피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **17**



[0682]

[0683] 단계 1

[0684] *Tert*-부틸 4-((6-플루오로-5-포르밀피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-카르복실레이트 **17b**

[0685] 화합물 **1a**(1.5 g, 6.90 mmol), 2,6-디플루오로피리딘-3-카르발데하이드 **17a**(1.04 g, 7.27 mmol) 및 탄산칼륨(2.4 g, 17.36 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(15 mL)에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물(200 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(100 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **17b**(1.0 g, 수율: 42%)를 수득하였다.

[0686] MS m/z(ESI): 285.0 [M-55].

[0687] 단계 2

[0688] *Tert*-부틸 4-((6-플루오로-5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-카르복실레이트 **17c**

[0689] 화합물 **17b**(1.0 g, 2.94 mmol)를 테트라하이드로퓨란(20 mL) 및 메탄올(2 mL)의 혼합 용매에 용해시킨 다음, 빙 욕 하에 수소화붕소나트륨(223 mg, 5.90 mmol)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 반응시켰다. 반응물을 물(50 mL)로 퀀칭하고, 반응 용액을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **17c**(910 mg, 수율: 90%)를 수득하였다.

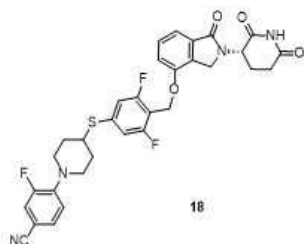
- [0690] MS m/z(ESI): 287.0 [M-55].
- [0691] 단계 3
- [0692] (2-플루오로-6-(피페리딘-4-일술폴닐)피리딘-3-일)메탄올 하이드로클로라이드 **17d**
- [0693] 화합물 **17c**(910 mg, 2.66 mmol)를 디클로로메탄(10 mL)에 용해시킨 다음, 1,4-디옥산(3 mL, 12 mmol) 중 4 M 염화수소의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 농축하고 건조시켜 표제 화합물 **17d**(625 mg)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.
- [0694] MS m/z(ESI): 243.1 [M+1].
- [0695] 단계 4
- [0696] 3-플루오로-4-(4-((6-플루오로-5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)벤조니트릴 **17e**
- [0697] 화합물 **17d**(625 mg, 2.24 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(20 mL)에 첨가한 다음, 3,4-디플루오로벤조니트릴(312 mg, 2.24 mmol) 및 탄산칼륨(930 mg, 6.73 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃로 가열하고 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물(100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(100 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **17e**(400 mg, 수율: 50%)를 수득하였다.
- [0698] MS m/z(ESI): 362.0 [M+1].
- [0699] 단계 5
- [0700] 4-(4-((5-(브로모메틸)-6-플루오로피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **17f**
- [0701] 화합물 **17e**(310 mg, 0.86 mmol)를 디클로로메탄(10 mL)에 첨가한 다음, 트리페닐포스핀(360 mg, 1.37 mmol) 및 탄소 테트라브로마이드(455 mg, 1.37 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고 디클로로메탄(30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **17f**(340 mg, 수율: 93%)를 수득하였다.
- [0702] MS m/z(ESI): 423.9 [M+1].
- [0703] 단계 6
- [0704] *Tert*-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((6-((1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)티오)-2-플루오로피리딘-3-일)메톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 **17g**
- [0705] 화합물 **3a**(268 mg, 0.80 mmol) 및 무수 탄산칼륨(223 mg, 1.61 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL)에 첨가한 다음, 화합물 **17f**(340 mg, 0.80 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(20 mL x 2)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액 시스템 B를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **17g**(540 mg, 수율: 99%)를 수득하였다.
- [0706] MS m/z(ESI): 678.2 [M+1].
- [0707] 단계 7
- [0708] (S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-6-플루오로피리딘-2-일)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **17**
- [0709] 화합물 **17g**(540 mg, 0.80 mmol)를 아세트니트릴(20 mL)에 첨가한 다음, 실온에서 벤젠술폰산(252 mg, 1.59 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(Waters 2545-SQ Detecor2, 용리 시스템: 10 mmol/L 수성 암모늄 비카르보네이트 용액 및 아세트니트릴, 아세트니트릴의 구배: 53%-95%, 유속: 30 mL/분)에 적용하여 표제 화합물 **4**(270 mg, 수율: 56%)를 수득하였다.

[0710] MS m/z(ESI): 604.0 [M+1].

[0711] ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98(s, 1H), 8.01(t, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.52(t, 1H), 7.43-7.30(m, 3H), 7.17(t, 1H), 5.25(s, 2H), 5.12(dd, 1H), 4.39(d, 1H), 4.24(d, 1H), 4.00-3.88(m, 1H), 3.58-3.45(m, 2H), 3.16-3.04(dd, 2H), 2.98-2.84(m, 1H), 2.66-2.55(m, 1H), 2.48-2.35(m, 1H), 2.23-2.12(m, 2H), 2.08-1.92(m, 1H), 1.82-1.70(m, 2H).

[0712] 실시예 18

[0713] (S)-4-(4-(((4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-3,5-디플루오로페닐)티오)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 **18**



[0714]

[0715] 출발 화합물 2,6-디플루오로피리딘-3-카르발데하이드를 출발 화합물 2,4,6-트리플루오로벤즈알데하이드로 대체 하여, 실시예 17의 화합물 **17**에 대한 합성 경로에 따라 표제 화합물 **18**(27 mg)을 제조하였다.

[0716] MS m/z(ESI): 621.0 [M+1].

[0717] ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.95(s, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.59-7.51(m, 2H), 7.45(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.27(d, 2H), 7.16(t, 1H), 5.24(dd, 2H), 5.09(dd, 1H), 4.32(d, 1H), 4.16(d, 1H), 3.86-3.73(m, 1H), 3.60-3.47(m, 2H), 3.13-3.00(m, 2H), 2.96-2.82(m, 1H), 2.62-2.53(m, 1H), 2.44-2.34(m, 1H), 2.17-2.04(m, 2H), 2.01-1.90(m, 1H), 1.75-1.60(m, 2H).

[0718] 생물학적 평가

[0719] 실험예 1. NCI-H929 증식 실험의 생물학적 평가

[0720] 하기 방법을 사용하여 NCI-H929 세포의 증식에 대한 본 개시내용의 화합물의 억제 활성을 결정하였다. 실험 방법을 간략히 설명하면 다음과 같았다.

[0721] NCI-H929 세포(ATCC, CRL-9068)를 완전 배지(10% 소 태아 혈청(Corning, 35-076-CV) 및 0.05 mM 2-메르캅토에 탄올(Sigma, M3148)을 함유하는 RPMI 1640 배지(Hyclone, SH30809.01))에서 배양하였다. 실험 첫날에, NCI-H929 세포를 96-웰 플레이트에 6000개 세포/웰의 밀도로 완전 배지와 함께 시딩하여 웰당 세포 현탁액 100 μL 을 형성하고, 완전 배지에서 제조되고 구매로 희석된 테스트 화합물 10 μL 를 각 웰에 첨가하였다. 화합물을 먼저 10 mM의 초기 농도로 DMSO에 용해시킨 다음, 100% DMSO의 블랭크 대조군을 포함하여, 총 9개 농도점에 대한 5-배 농도 구매로 연속 희석하였다. DMSO에 용해된 또 다른 화합물 5 μL 를 완전 배지 95 μL 에 첨가하였으며, 즉, 화합물을 완전 배지로 20-배 희석하였다. 마지막으로 10 μL /웰로 완전 배지에서 희석된 화합물을 세포 현탁액에 첨가하였으며, 여기서 화합물의 최종 농도는 50 μM 에서 시작하여 5-배 구매 희석으로 수득된 9개 농도 점이었다. 0.5% DMSO를 함유하는 블랭크 대조군을 설정하였다. 플레이트를 37°C 및 5% CO_2 의 세포 인큐베이터에서 5일 동안 배양하였다. 6일째에, 96-웰 세포 배양 플레이트를 꺼내고, CellTiter-Glo® 발광 세포 활성 검출 시약(Promega, G7573)을 50 μL /웰로 첨가하고, 실온에서 10분 동안 방치시키고, 다중-모드 마이크로플레이트 판독기(PerkinElmer, EnVision 2015)를 사용하여 발광 신호 값을 판독하였다. 화합물의 억제 활성에 대한 IC_{50} 값을 Graphpad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였고, 결과는 표 1에 제시하였다.

[0722] 표 1. 본 개시내용의 화합물에 의한 NCI-H929 세포의 증식 억제에 대한 IC₅₀ 값

화합물	IC ₅₀ (nM)
1	0.34
2	4.36
3	0.10
4	0.17
5	0.08
6	0.02
7	0.13
8	0.28
9	0.90
10	0.18
11	0.22
12	0.61
13	1.78
14	0.27
15	0.75
16	1.13
17	0.21
18	0.34

[0723]

[0724] 결론: 본 개시내용의 화합물은 NCI-H929 세포의 증식에 대해 우수한 억제 활성을 갖는다.

[0725] 실험예 2. 약리학 테스트

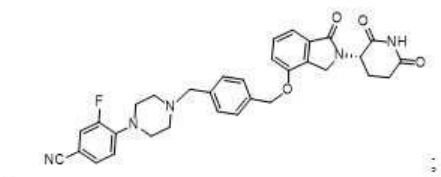
[0726] 1. 목적

[0727] 이 실험은 CB-17 SCID 마우스에서 인간 다발성 골수종 세포 NCI-H929 이종이식편 종양의 성장에 대한 실시예 6의 화합물 및 대조예 CC-92480의 억제 효과를 평가하기 위해 수행하였다.

[0728] 2. 테스트 화합물

[0729] 실시예 6의 화합물;

[0730] 대조예 CC-92480(W02019014100A1의 화합물 2 참조, 여기에 개시된 방법에 따라 합성됨)



[0731]

[0732] 실시예 6의 화합물 및 대조예 CC-92480의 용액을 5% DMSO + 20% PEG400 + 70%(10% TPGS) + 5%(1% HPMC K100LV)로 제조하였다.

[0733] 3. 실험 절차 및 재료

[0734] 3.1 실험 동물 및 사육 조건

[0735] Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.(인증 번호 20170011006049, SCXK(Shanghai) 2017-0011)에서 구입하고, 구입 당시 무게가 약 19 g인 CB-17 SCID 암컷 마우스 30마리를 케이지당 5마리 마우스로 사육하고(12/12시간 명/암 주기, 23 ± 1℃의 일정한 온도 및 50%-60%의 습도) 음식 및 물에 자유롭게 접

근하게 하였다.

3.2 동물 그룹:

사육에 적응시킨 후, CB-17 SCID 마우스를 다음과 같이 그룹화하였다:

그룹	n	투여 경로
비히클 대조군	7	5%DMSO+20%PEG400+70%(10%TPGS) +5%(1%HPMC K100LV)(i.g/qd)
실시예 6	7	1mg/kg(i.g/qd)
CC-92480	7	1mg/kg(i.g/qd)

주석: qd는 1일 1 회를 나타내고; i. g. 는 위내 투여를 나타낸다.

3.3 절차:

대수성장기의 NCI-H929 세포를 30마리 암컷 CB-17 SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 5×10^6 개 세포/마우스/100 μ L(Matrigel 50 μ L 함유)로 피하 접종하였다. 10일 후, 종양-보유 마우스의 종양 부피가 약 200 mm^3 에 도달하였을 때, 마우스를 종양 부피 및 체중에 따라 3개 그룹, 즉, 비히클 대조군 그룹, CC-92480-1 mpk, 실시예 6-1 화합물 mpk로 나누었으며, 각 그룹은 7마리 마우스를 포함하였다. 그룹화 당일을 0일(D0)로 설정하고, 위내 투여를 11일 동안 1일 1 회 수행하였다(표 2). 종양-보유 마우스의 경우, 종양 부피를 버니어 캘리퍼로 측정하고 체중을 주 2 회 저울로 측정하고, 데이터를 기록하였다. 종양-보유 동물은 종양 부피가 2000 mm^3 에 도달하거나 대부분의 종양이 파열을 보이거나 종양-보유 동물이 20% 체중 감소를 보였을 때 실험 종점으로서 안락사시켰다.

3.4 데이터 통계

모든 데이터는 Excel 및 GraphPad Prism 5 소프트웨어를 사용하여 플롯화하고 통계적으로 분석하였다.

종양 부피(V)는 다음과 같이 계산하였다: $V = 1/2 \times a \times b^2$, 여기서 a 및 b는 각각 길이 및 너비를 나타낸다.

상대 종양 증식률 $T/C(\%) = (T - T_0)/(C - C_0) \times 100(\%)$ 이며, 여기서 T 및 C는 실험 종료시 각각 처리군 및 대조군에서의 동물의 종양 부피이고; T_0 및 C_0 는 실험 시작시 각각 처리군 및 대조군에서의 동물의 종양 부피이다.

종양 성장률 $TGI(\%) = 1 - T/C(\%)$ 이며, $TGI(\%)$ 가 100%를 초과하면, 특정 값이 제시되지 않고, > 100%로만 표현된다.

종양 퇴화(%) = $[(T_0 - T)/T_0] \times 100(\%)$.

4. 결과

CB-17 SCID 마우스에서 NCI-H929 이종이식편 종양에 대한 실시예 6의 화합물 및 대조예 CC-92480의 효능에 대한 데이터는 하기 표 2 및 도 1에 제시하였다.

CB-17 SCID 마우스의 체중에 대한 실시예 6의 화합물 및 대조예 CC-92480의 효과는 도 2에 제시하였다.

표 2. CB-17 SCID 마우스에서 NCI-H929 이종이식편 종양에 대한 본 개시내용의 화합물의 효능

그룹	경로	투여	평균 종양 부피(mm ³)				% 종양 퇴화 D11	p (비히클 대조군 대비)	남은 동물 수/ 그룹
			D0	SEM	D11	SEM			
비히클 대조군	qd/11d	po	156.3	15.9	1711.7	190.1	/	/	7/7
실시예 6	qd/11d	po	155.4	16.5	18.6	1.8	88	<0.001	7/7
CC-92480	qd/11d	po	157.2	13.6	103.6	27.1	34	<0.001	7/7

주석: qd는 1일 1 회를 나타내고; po는 경구 투여를 나타낸다.

5. 결론

실시예 6의 화합물을 종양 세포 이식 후 10일부터 시작하여 1일 1 회 투여하였고, 투여 후 11일에 유의한 종양 부피 퇴화가 발생하였다. 계산시, 종양 억제율은 > 100%이고, 종양 퇴화율은 88%이다. 통계적 차이(p < 0.05)는 실험 종점에서 동일한 용량의 CC-92480과 비교하여 수득하고, 투여는 마우스의 체중에 영향을 미치지 않는다. 동일한 조건 하에, 대조에 CC-92480의 종양 퇴화율은 34%이다.

실험예 3. 약동학 평가

1. 개요

실시예 6의 화합물 및 대조에 CC-92480의 위내 투여 후 상이한 시점에서 테스트 동물(마우스)의 혈장 내 약물 농도를 LC/MS/MS 방법으로 결정하였다. 마우스에서 본 개시내용의 화합물의 약동학 거동을 연구하고 그의 약동학 프로파일을 평가하였다.

2. 테스트 프로토콜

2.1 테스트 화합물

실시예 6의 화합물 및 대조에 CC-92480.

2.2 테스트 동물

동물 생산 허가 번호 SCXK(Shanghai) 2017-0005로 Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.에서 구입한 암컷 마우스 18마리.

2.3 화합물 용액의 제조

일정량의 실시예 6의 화합물을 칭량하고, 5 부피%의 DMSO 및 5% Tween 80(Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.)을 첨가하여 용해시킨 다음, 90% 식염수를 첨가하여 0.1 mg/mL 투명 용액으로 제조하였다.

일정량의 대조에 CC-92480을 칭량하고, 5 부피%의 DMSO 및 5% Tween 80(Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.)을 첨가하여 용해시킨 다음, 90% 식염수를 첨가하여 0.1 mg/mL 투명 용액으로 제조하였다.

2.4 투여

9마리의 마우스에게 실시예 6의 화합물을 2 mg/kg의 용량 및 0.2 mL/10 g의 부피로 위내 투여하였다.

9마리의 마우스에게 대조에 CC-92480을 2 mg/kg의 용량 및 0.2 mL/10 g의 부피로 위내 투여하였다.

3. 절차

마우스에게 실시예 6의 화합물 및 대조에 CC-92480을 위내 투여하고, 혈액 0.2 mL를 투여 전 및 투여 후 0.25시간, 0.5시간, 1.0시간, 2.0시간, 4.0시간, 6.0시간, 8.0시간, 11.0시간 및 24.0시간에 수집하고(각 시점에서 3 마리 동물), EDTA-K2 항응고 튜브에 넣고, 10,000 rpm에서 1분(4℃) 동안 원심분리하였다. 혈장을 1시간 이내에 분리하고, 테스트를 위해 -20℃에서 보관하였다. 혈액 수집에서 원심분리까지의 과정은 빙욕 하에 수행하였다.

[0772] 투여 후 마우스 혈장 내 상이한 농도에서 테스트 화합물의 함량을 결정하였다: 투여 후 각 시점에서 마우스 혈장 25 μL 를 내부 표준 용액 캄토테신(National Institutes for Drug Control) 50 μL (100 ng/mL) 및 아세토니트릴 175 μL 와 혼합하였다. 혼합물을 5분 동안 볼텍싱하고 10분 동안 원심분리하고(3700 rpm/분), 혈장 샘플의 상청액 1 μL 를 LC/MS/MS 검정(API4000 삼중 사극자 탠덤 질량 분광기, Applied Biosystems, 미국 소재; Shimadzu, LC-30AD 초고성능 액체 크로마토그래피 시스템, Shimadzu, 일본 소재)을 위해 취하였다.

[0773] 4. 약동학 매개변수

[0774] 본 개시내용의 화합물에 대한 약동학 매개변수는 하기 표 3에 제시하였다.

[0775] 표 3. 본 개시내용의 화합물의 약동학 매개변수

번호	약동학 실험(2 mg/kg)					
	혈장 농도	곡선하 면적	반감기	체류 시간	제거율	결보기 분포량
	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL/F (mL/분/kg)	V _z /F (mL/kg)
실시예 6	799	4686	2.9	4.6	7.1	1785
CC-92480	692	1937	1.3	2.3	17.2	1961

[0776] .

[0777] 결론: 본 개시내용의 화합물은 우수한 흡수 프로파일을 입증하고 유의한 약동학 이점을 갖는다.

[0778] 실험예 4. 본 개시내용의 화합물의 혈장 안정성 평가

[0779] 1. 요약

[0780] 37°C에서 0분, 15분, 30분, 60분, 120분, 180분 및 240분 동안 동결건조된 원숭이 혈장에서 배양 후 실시예 6의 화합물 및 대조에 CC-92480의 안정성을 LC-MS/MS에 의해 정량적으로 결정하였다.

[0781] 2. 테스트 프로토콜

[0782] 2.1 테스트 화합물

[0783] 실시예 6의 화합물 및 대조에 CC-92480.

[0784] 2.2 테스트 혈장

[0785] 원숭이 혈장은 Shanghai Medicilon Inc.에서 구입하였다.

[0786] 2.3 화합물 용액의 제조

[0787] 일정량의 실시예 6의 화합물을 칭량하고 DMSO로 제조하여 30 mM 스톡 용액을 수득하였다. 일정 부피의 스톡 용액을 DMSO와 함께 1600 μM 의 농도로 용액 I로 희석하고; 1600 μM 의 일정 부피의 용액 I을 50% 메탄올로 희석하여 16 μM 농도의 작동 용액 II를 수득하였다. CC-92480의 30 mM 스톡 용액, 1600 μM 용액 I', 및 16 μM 작동 용액 II'을 상술된 바와 같이 제조하였다.

[0788] 2.4 샘플 배양

[0789] 16 μM 의 실시예 6의 화합물 및 대조에 CC-92480의 작동 용액 5 μL 를 각각 혈장 75 μL 에 첨가하여 1 μM 의 최종 화합물 농도를 만들었다. 샘플을 37°C 수조 하에 0분, 15분, 30분, 60분, 90분, 120분, 및 180분 동안 배양하였다. 배양 후, 내부 표준을 함유하는 아세토니트릴 240 μL 를 첨가하고, 플레이트를 셰이커에서 800 rpm으로 10분 동안 흔들고 4°C에서 3700 rpm으로 20분 동안 원심분리기에서 원심분리하였다. 상청액을 2 μL 의 샘플 주입 부피로 LC-MS에 의해 분석하였다.

[0790] 3. 결과

[0791] 원숭이 혈장에서 본 개시내용의 화합물의 전환은 하기 표 4에 제시하였다.

[0792] 표 4. 원숭이 혈장에서 본 개시내용의 화합물의 안정성 데이터

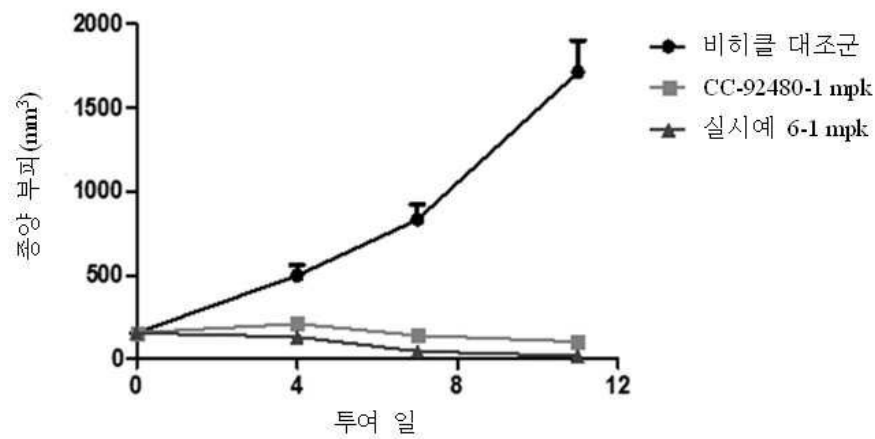
번호	T _{1/2} (분) 원숭이
실시예 6	806
CC-92480	199

[0793]

[0794] 결론: 본 개시내용의 화합물은 원숭이 혈장에서 안정성 이점을 갖는다.

도면

도면1



도면2

