(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0106793
(43) 공개일자 2022년07월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 498/04* (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
*A61K 31/4353* (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
*A61P 25/00* (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)
*A61P 43/00* (2006.01) *C07D 498/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 498/04* (2013.01)
*A61K 31/407* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7021501
(22) 출원일자(국제) 2020년11월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/062320
(87) 국제공개번호 WO 2021/108628
국제공개일자 2021년06월03일
(30) 우선권주장
62/939,825 2019년11월25일 미국(US)
63/030,979 2020년05월28일 미국(US)

(71) 출원인
**알케르메스,인코포레이티드**
미국 매사추세츠 윌덤 윈터 스트리트 852 ( 우:02415)
(72) 발명자
**페닝턴, 루이스 디.**
미국 매사추세츠 02474, 알링턴, 콜롬비아 로드 100
**최영기**
미국 매사추세츠 01775, 스토, 골든 드라이브 37
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**이처영, 장제환**

전체 청구항 수 : 총 67 항

(54) 발명의 명칭 **치환된 마크로사이클릭 화합물 및 관련 치료 방법**

## (57) 요 약

본 발명은 이를 필요로 하는 대상에서 기면증(narcolepsy) 또는 탈력발작(cataplexy)의 치료에 유용한 화합물을 제공한다. 관련된 약제학적 조성물 및 방법이 또한 본원에 제공된다.

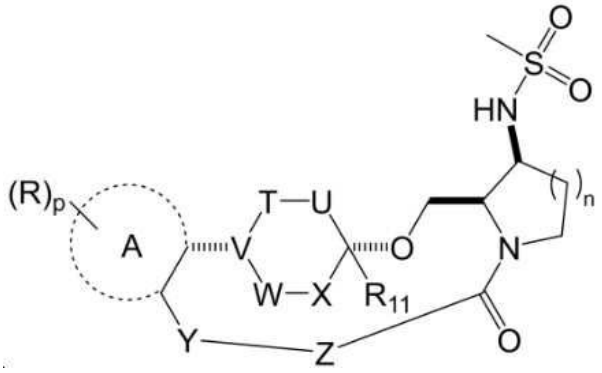
(52) CPC특허분류
*A61K 31/4353* (2013.01)
*A61K 31/55* (2013.01)
*A61P 25/00* (2018.01)
*A61P 25/08* (2018.01)
*A61P 43/00* (2018.01)
*C07D 498/14* (2013.01)
(72) 발명자
**형, 호안**
미국 매사추세츠 02453, 월섬, 피스크 애비뉴 43
**아퀼라, 브라이언 엠.**
미국 매사추세츠 01752, 말버러, 엘름 스트리트 917
**머그, 잉고**
미국 매사추세츠 02451, 월섬, 피스크 애비뉴 59 아파트 1
**후, 위안**
미국 매사추세츠 02451, 월섬, 스턴스 힐 로드 4908
**우즈, 제임스 알.**
미국 매사추세츠 02453, 월섬, 브루스 로드 68
**발리울린, 로만 에이.**
미국 매사추세츠 02140, 캠브리지, 셔먼 스트리트 85 아파트 7
**레이머, 브라이언 케네스**
미국 매사추세츠 01746, 홀리스톤, 필그림 로드 3
**벤지엔, 요르그 마틴**
미국 뉴욕 10603, 화이트 플레인스, 올드 태리타운 로드 66
**헤일, 마이클 알.**
미국 매사추세츠 01730, 베드포드, 선셋 로드 42
**레만, 조나단 워드**
미국 매사추세츠 01803, 버링턴, 7 스프링스 레인 12에이
**마타루, 달지트**
미국 매사추세츠 02421, 렉싱턴, 렉싱턴 리지 드라이브 5131
**카라, 시리니바사**
미국 매사추세츠 02359, 펨브룩, 58 포 윈즈 드라이브

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



(I)

여기서:

링(ring) A는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n은 1, 2 또는 3이며;

T는 $CR_1R_2$ 또는 O이고;

W는 $CR_4R_5$ 또는 O이며;

U는 $CR_6R_7$이고;

X는 $CR_8R_9$이며;

V는 $CR_3$ 또는 N이고;

Y는 $NR_{10}$, O 또는 존재하지 않으며(absent);

Z는 $(CR_{12}R_{13})_m$이고;

R은 할로겐 또는 중수소이며; 및

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

추가로 여기서:

m은 1, 2, 3 또는 4이고;

$R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되며;

또는, 대안적으로, $R_2$ 및 $R_5$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 단일 결합을 형성하고;

$R_3$는 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_1$은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하고;

또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_4$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하며;

$R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군에서 선택되고;

$R_{10}$은 수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및

각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 독립적으로 수소, 할로겐, 중수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 n이 1인 화합물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 n이 2인 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 페닐인 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 피리디닐인 화합물.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y가 O인 화합물.

**청구항 7**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y가 존재하지 않는 화합물.

**청구항 8**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 페닐이고, Y가 O인 화합물.

**청구항 9**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 피리디닐이고, Y가 O인 화합물.

**청구항 10**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 페닐이고, Y가 존재하지 않는 화합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 피리디닐이고, Y가 존재하지 않는 화합물.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T가 $CR_1R_2$인 화합물.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T가 O인 화합물.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 W가 $CR_4R_5$인 화합물.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 W가 O인 화합물.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 V가 $CR_3$인 화합물.

**청구항 17**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T가 $CR_1R_2$이고, W가 $CR_4R_5$이며, V가 $CR_3$인 화합물.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 1 또는 2인 화합물.

**청구항 19**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 3 또는 4인 화합물.

**청구항 20**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 페닐이고, T가 $CR_1R_2$이며, W가 $CR_4R_5$이고, V가 $CR_3$인 화합물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 Y가 존재하지 않는 화합물.

**청구항 22**

제20항에 있어서, 상기 Y가 O인 화합물.

**청구항 23**

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 1 또는 2인 화합물.

**청구항 24**

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 3 또는 4인 화합물.

**청구항 25**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 피리디닐이고, T가 $CR_1R_2$이며, W가 $CR_4R_5$이고, V가 $CR_3$인 화합물.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 상기 Y가 존재하지 않는 화합물.

**청구항 27**

제25항에 있어서, 상기 Y가 O인 화합물.

**청구항 28**

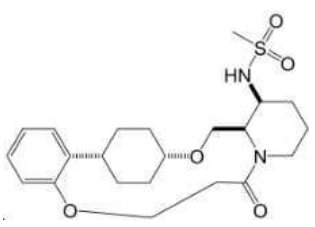
제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 1 또는 2인 화합물.

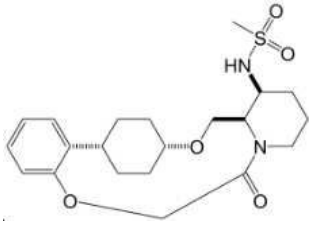
**청구항 29**

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 3 또는 4인 화합물.

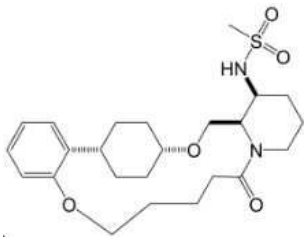
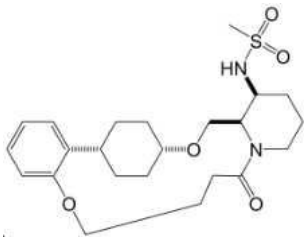
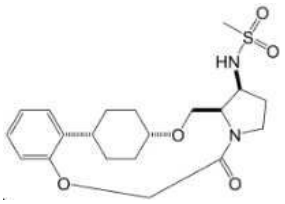
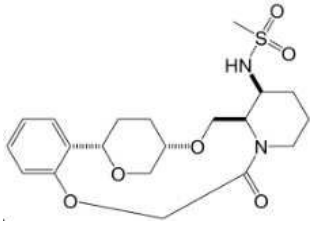
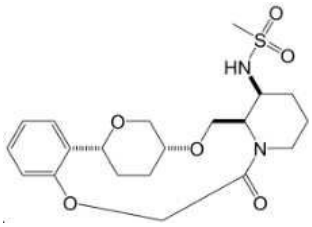
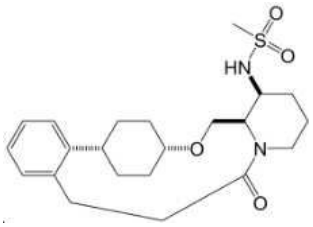
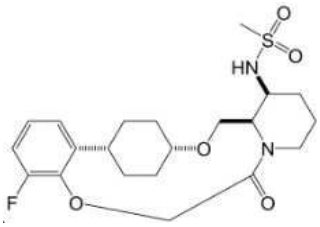
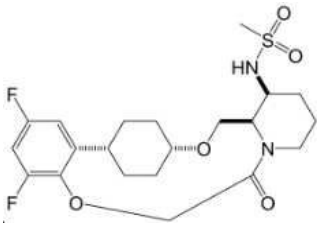
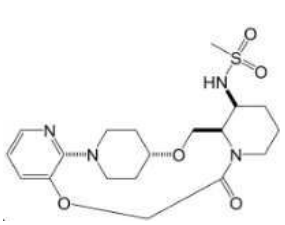
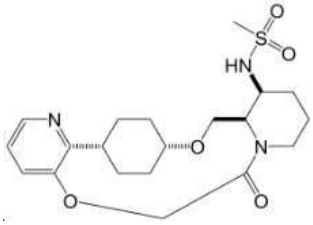
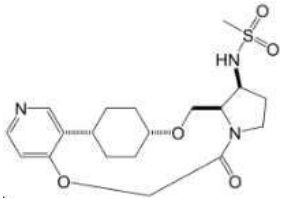
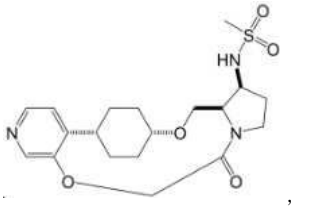
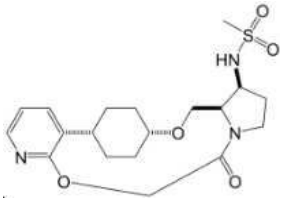
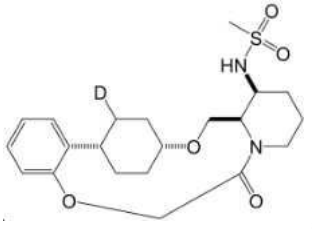
**청구항 30**

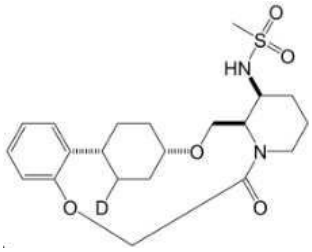
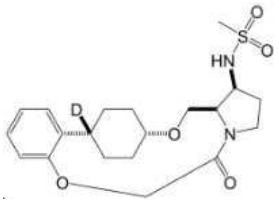
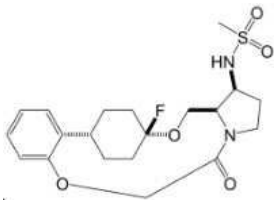
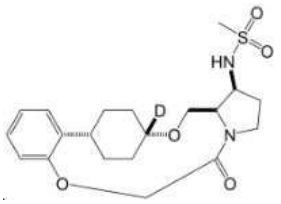
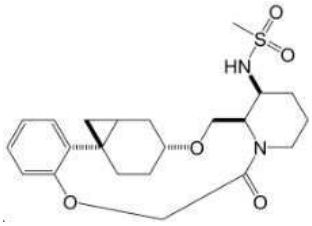
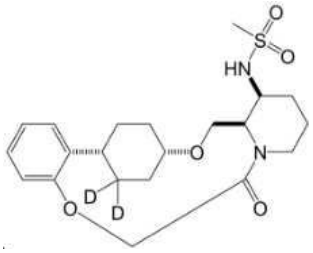
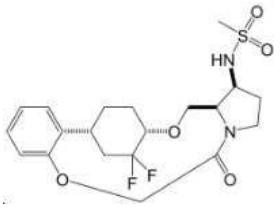
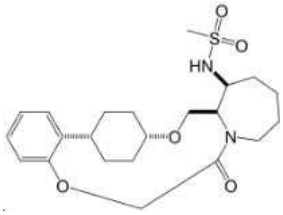
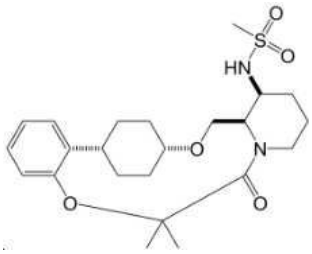
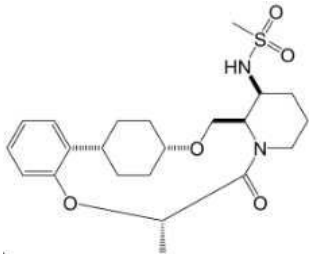
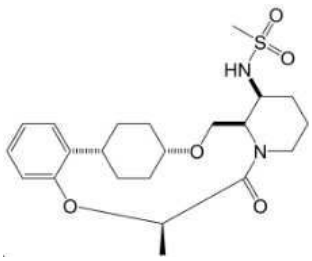
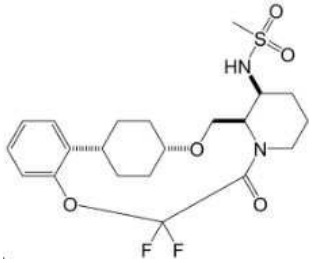
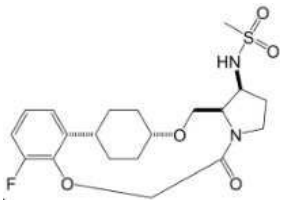
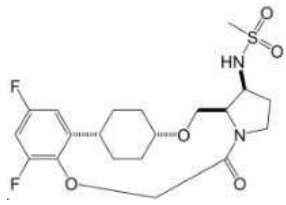
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

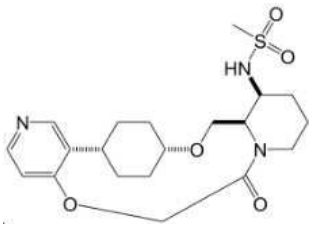
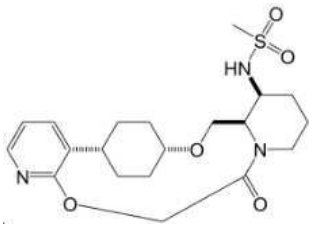
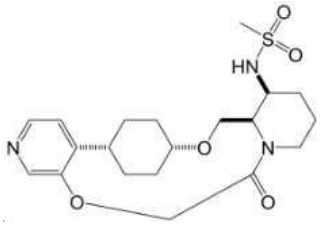
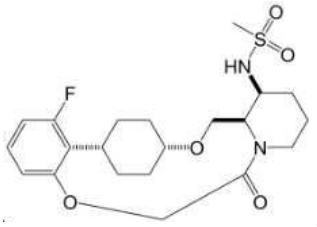
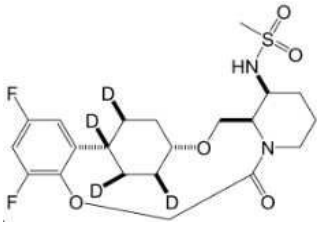
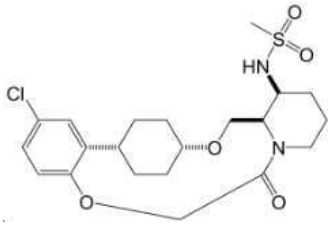
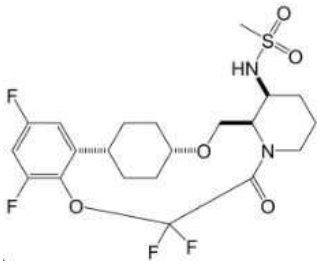
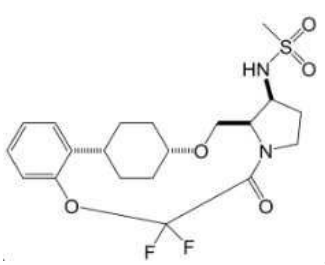
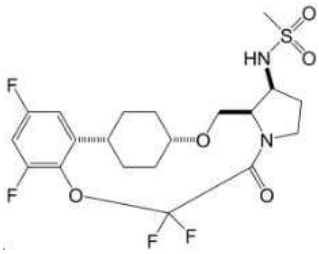
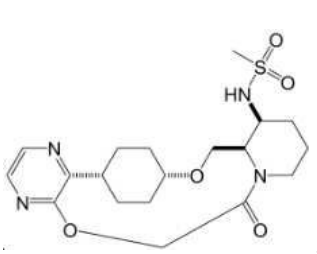
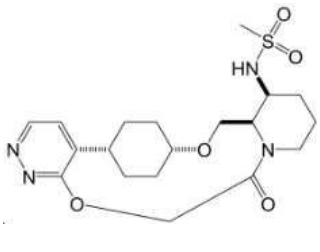
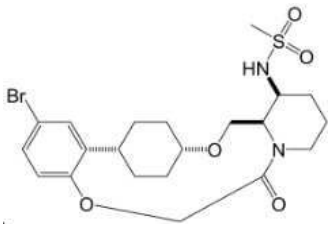
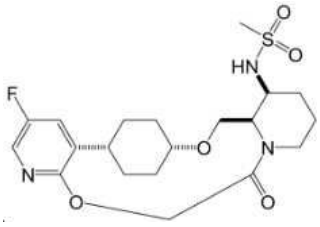
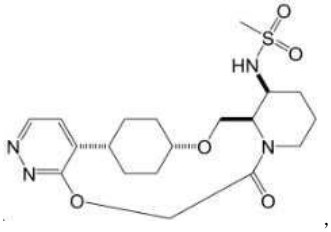


,


,

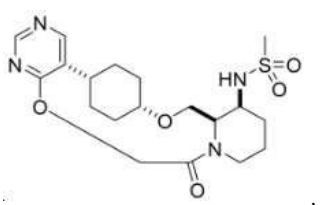
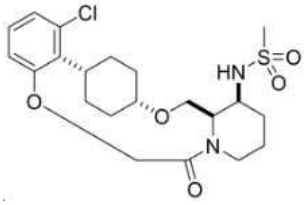
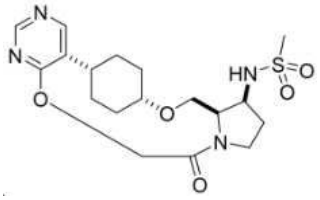
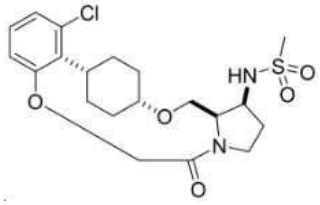
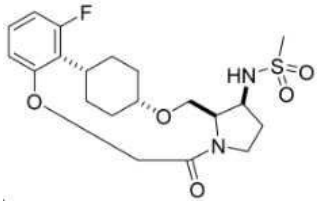
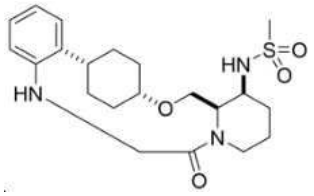
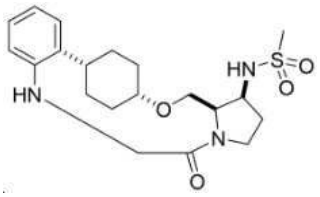
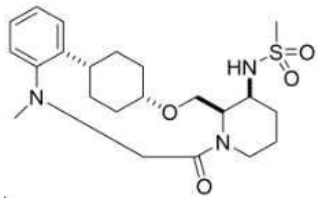
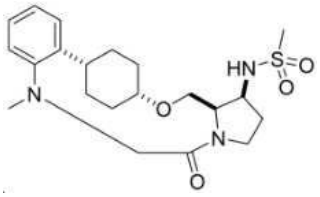
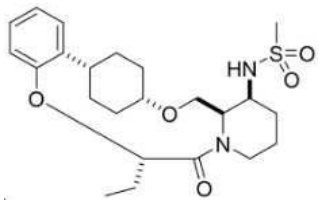
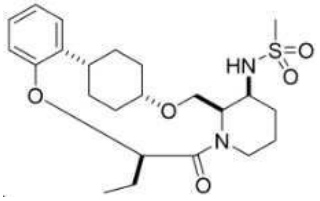
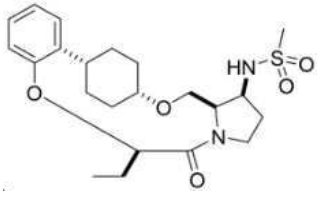

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

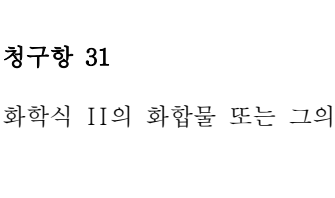
















,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

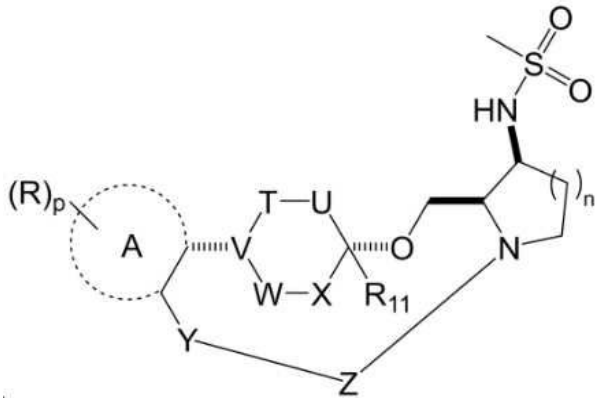
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 및

.

**청구항 31**

화학식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



(II)

여기서:

링 A는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n은 1, 2 또는 3이며;

T는 $CR_1R_2$ 또는 O이고;

W는 $CR_4R_5$ 또는 O이며;

U는 $CR_6R_7$이고;

X는 $CR_8R_9$이며;

V는 $CR_3$ 또는 N이고;

Y는 $NR_{10}$, O 또는 존재하지 않으며(absent);

Z는 $(CR_{12}R_{13})_m$이고;

R은 할로겐 또는 중수소이며; 및

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

추가로 여기서:

Y가 존재하지 않는 경우, m은 2, 3, 4 또는 5이고; 또는

Y가 $NR_{10}$ 또는 O인 경우, m은 1, 2, 3 또는 4이며;

$R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되며;

또는, 대안적으로, $R_2$ 및 $R_5$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 단일 결합을 형성하고;

$R_3$는 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_1$은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하고;

또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_4$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하며;

$R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군에서 선택되고;

$R_{10}$은 수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및

각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 독립적으로 수소, 할로겐, 중수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 상기 n이 1인 화합물.

**청구항 33**

제31항에 있어서, 상기 n이 2인 화합물.

**청구항 34**

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 페닐인 화합물.

**청구항 35**

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 피리디닐인 화합물.

**청구항 36**

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y가 O인 화합물.

**청구항 37**

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y가 존재하지 않는 화합물.

**청구항 38**

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 페닐이고, Y가 O인 화합물.

**청구항 39**

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 피리디닐이고, Y가 O인 화합물.

**청구항 40**

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 페닐이고, Y가 존재하지 않는 화합물.

**청구항 41**

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 피리디닐이고, Y가 존재하지 않는 화합물.

**청구항 42**

제31항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T가 $CR_1R_2$인 화합물.

**청구항 43**

제31항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T가 O인 화합물.

**청구항 44**

제31항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 W가 $CR_4R_5$인 화합물.

**청구항 45**

제31항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 W가 O인 화합물.

**청구항 46**

제31항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 V가 $CR_3$인 화합물.

**청구항 47**

제31항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T가 $CR_1R_2$이고, W가 $CR_4R_5$이며, V가 $CR_3$인 화합물.

**청구항 48**

제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 1 또는 2인 화합물.

**청구항 49**

제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 3 또는 4인 화합물.

**청구항 50**

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 페닐이고, T가 $CR_1R_2$이며, W가 $CR_4R_5$이고, V가 $CR_3$인 화합물.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 상기 Y가 존재하지 않는 화합물.

**청구항 52**

제50항에 있어서, 상기 Y가 O인 화합물.

**청구항 53**

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 1 또는 2인 화합물.

**청구항 54**

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 3 또는 4인 화합물.

**청구항 55**

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링 A가 피리디닐이고, T가 $CR_1R_2$이며, W가 $CR_4R_5$이고, V가 $CR_3$인 화합물.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 상기 Y가 존재하지 않는 화합물.

**청구항 57**

제55항에 있어서, 상기 Y가 O인 화합물.

**청구항 58**

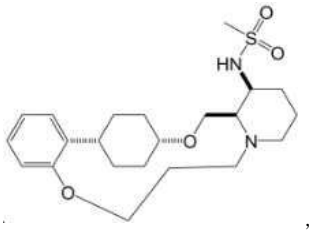
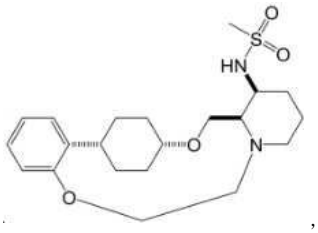
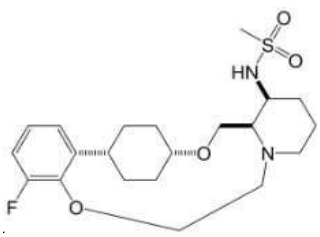
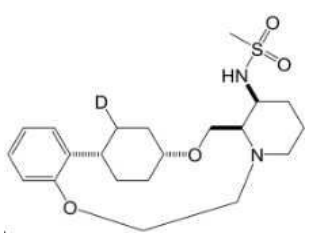
제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 1 또는 2인 화합물.

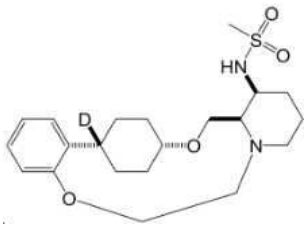
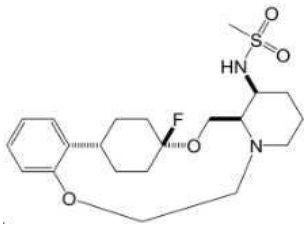
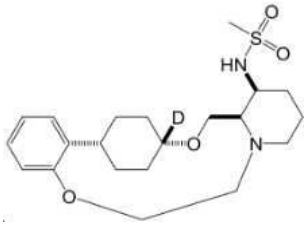
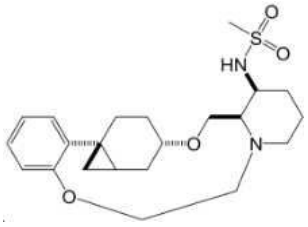
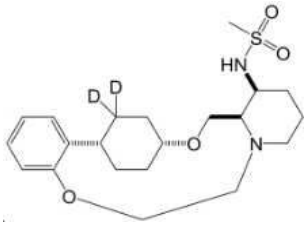
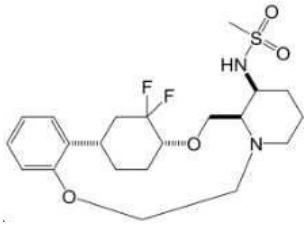
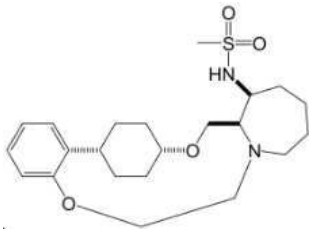
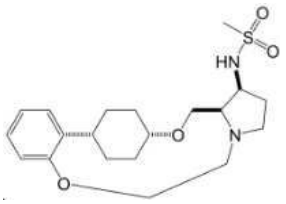
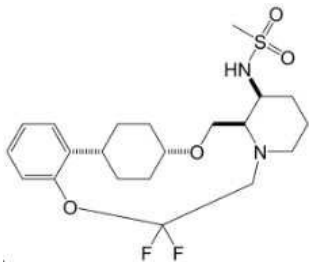
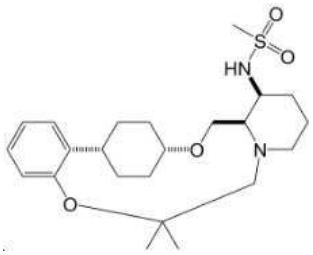
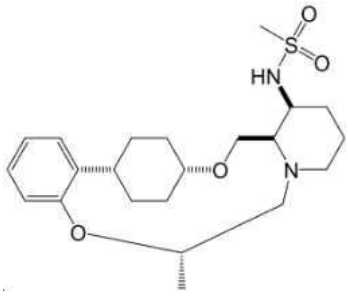
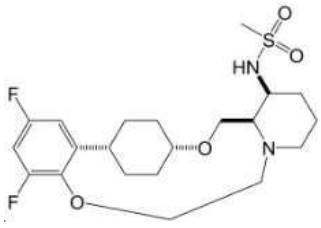
**청구항 59**

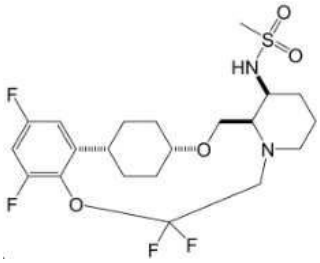
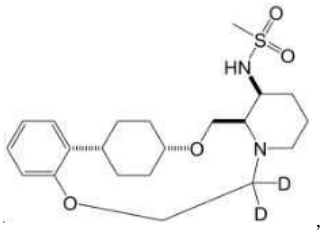
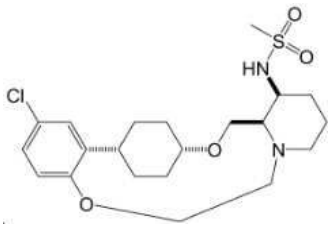
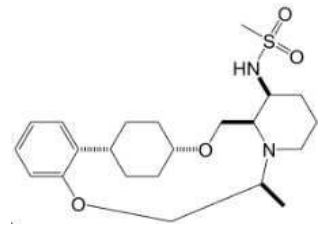
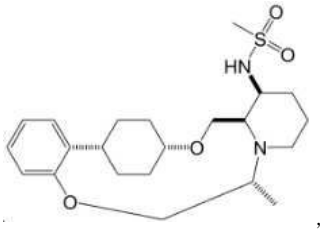
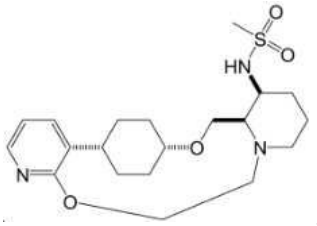
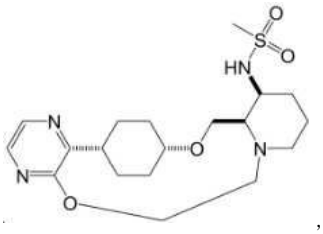
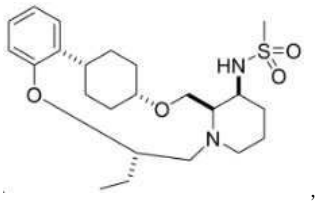
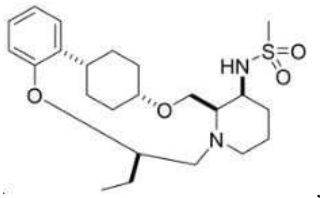
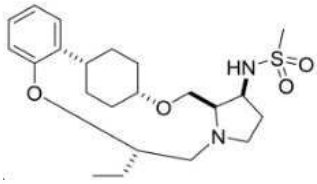
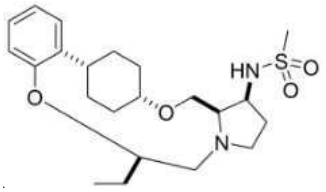
제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 m이 3 또는 4인 화합물.

**청구항 60**

제31항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 및

.

**청구항 61**

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 62**

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제61항에 따른 조성물을

대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 기면증(Narcolepsy)의 치료가 필요한 대상체에서 기면증을 치료하는 방법.

**청구항 63**

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제61항에 따른 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 탈력발작(cataplexy)의 치료가 필요한 대상체에서 탈력발작을 치료하는 방법.

**청구항 64**

기면증용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제61항에 따른 조성물의 용도.

**청구항 65**

탈력발작용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제61항에 따른 조성물의 용도.

**청구항 66**

기면증의 치료가 필요한 대상체에서 기면증을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제61항에 따른 조성물.

**청구항 67**

탈력발작의 치료가 필요한 대상체에게 탈력발작을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제61항에 따른 조성물.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 발명은 치환된 마크로사이클릭 화합물, 특히 작용제 활성을 갖는 치환된 마크로사이클릭 화합물에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0002] 오렉신(Orexin)은 외측 시상하부 및 그 주변 영역 내의 뉴런 소집단에 의해 합성 및 방출되는 신경 펩티드이다. 그것은 오렉신 A와 오렉신 B의 두 가지 하위 유형으로 구성된다. 오렉신 A와 오렉신 B는 오렉신 수용체에 결합한다. 오렉신 수용체는 뇌에서 우선적으로 발현되는 G 단백질-결합 수용체이다. 오렉신 수용체에는 두 가지 하위 유형(타입 1 및 타입 2)이 있다(Cell, Vol. 92, 573-585, 1998). 오렉신 수용체의 활성화는 각성 유지, 에너지 항상성, 보상 처리 및 동기 부여와 같은 다양한 중추 신경계 기능에 중요한 것으로 알려져 있다(Saper et al., TRENDS in Neuroscience 2001; Yamanaka et al., Neuron 2003; Sakurai, Nature Reviews Neuroscience 2014).

[0003] 기면증(Narcolepsy)은 과도한 주간 졸음, 갑작스러운 근육 마비(탈력발작), 및 수면 패턴 방해를 초래하는 신경 질환이다(Mahoney et al., Nature Reviews Neuroscience, 2019). 기면증은 오렉신 뉴런의 퇴화로 인해 발생하는 것으로 알려져 있다. 기면증 증상은 오렉신 뉴런을 퇴화시키도록 조작된 형질전환 마우스에서 모델링될 수 있으며, 이들의 증상은 오렉신 펩티드의 뇌실내(intraventricular) 투여에 의해 역전될 수 있다(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004). 오렉신-2 수용체 녹아웃 마우스에 대한 연구에서는 오렉신-2 수

용체가 각성을 유지하는 데 우선적인 역할을 한다고 제안했다(Cell, Vol. 98, 437-451, 1999, Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003). 이와 같이 오렉신-2 수용체 작용제는 기면증 또는 파킨슨병과 같은 과도한 주간 졸림을 나타내는 기타 장애의 치료제가 될 수 있다(CNS Drugs, Vol. 27, 83-90, 2013; Brain, Vol. 130, 2007, 1586-1595).

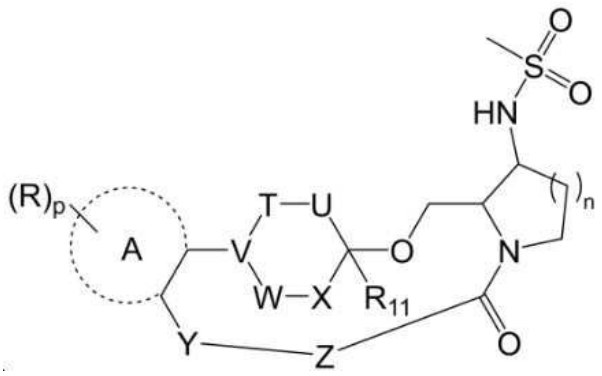
[0004] 오렉신-2 수용체에 작용제 활성을 갖는 화합물은 기면증, 특발성 과수면증, 과수면증, 수면 무호흡증 증후군, 혼수 상태 등의 의식 장애, 기면증 증후군, 과다수면(예를 들어, 파킨슨병, 길랑-바레 증후군 또는 클라인 레빈 증후군에서), 알츠하이머병, 비만, 인슐린 저항성 증후군, 심부전, 골 손실과 관련된 질병, 또는 패혈증 등에 대한 신규 치료제로서 유용할 것으로 가정된다(Cell Metabolism, Vol. 9, 64-76, 2009; Neuroscience, Vol. 121, 855-863, 2003; Respiration, Vol. 71, 575-579, 2004; Peptides, Vol. 23, 1683-1688, 2002; WO 2015/073707; Journal of the American College of Cardiology, Vol. 66, 2015, pages 2522-2533; WO 2015/048091; WO 2015/147240).

[0005] 오렉신-2 수용체 작용제 활성을 갖는 일부 화합물이 보고된 바 있다(U.S. Pat. No. 8,258,163; WO 2015/088000; WO 2014/198880; Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 58, pages 7931-7937; US 201900; US 20170226137). 그러나 이들 화합물은 활성, 약동학, 뇌/중추신경계 투과성 또는 안전성 면에서 만족스럽지 못하다고 판단되어 오렉신-2 수용체 작용제 활성을 갖는 개선된 화합물의 개발이 요구되고 있다.

## *발명의 내용*

[0006] 본 발명은 오렉신-2 수용체 작용제 활성을 갖는 치환된 마크로사이클릭 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0007] 따라서, 일 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I-A로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0008] 

(I-A)

[0009] 여기서:

[0010] 링(ring) A는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0011] n은 1, 2 또는 3이며;

[0012] T는 $CR_1R_2$ 또는 O이고;

[0013] W는 $CR_4R_5$ 또는 O이며;

[0014] U는 $CR_6R_7$이고;

[0015] X는 $CR_8R_9$이며;

[0016] V는 $CR_3$ 또는 N이고;

[0017] Y는 $NR_{10}$, O 또는 존재하지 않으며(absent);

[0018] Z는 $(CR_{12}R_{13})_m$이고;

[0019] R은 할로겐 또는 중수소이며; 및

[0020] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0021] 추가로 여기서:

[0022] m은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0023] $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0024] 또는, 대안적으로, $R_2$ 및 $R_5$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 단일 결합을 형성하고;

[0025] $R_3$는 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0026] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_1$은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하고;

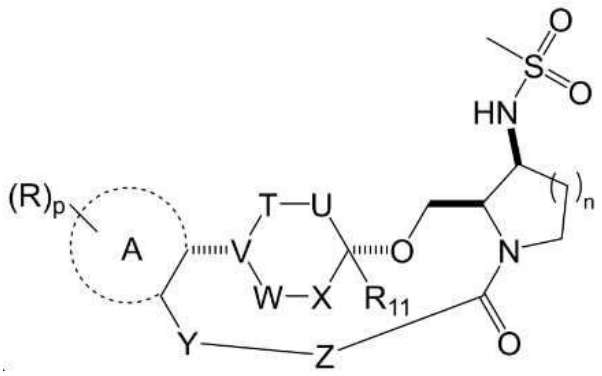
[0027] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_4$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0028] $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군에서 선택되고;

[0029] $R_{10}$은 수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및

[0030] 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 독립적으로 수소, 할로겐, 중수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0031] 일 실시예에서, 화학식 I의 구조를 갖는 화학식 I-A의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 제공된다:

[0032] 

(I)

[0033] 여기서:

[0034] 링 A는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0035] n은 1, 2 또는 3이며;

[0036] T는 $CR_1R_2$ 또는 O이고;

[0037] W는 $CR_4R_5$ 또는 O이며;

[0038] U는 $CR_6R_7$이고;

[0039] X는 $CR_8R_9$이며;

[0040] V는 $CR_3$ 또는 N이고;

[0041] Y는 $NR_{10}$, O 또는 존재하지 않으며(absent);

[0042] Z는 $(CR_{12}R_{13})_m$이고;

[0043] R은 할로겐 또는 중수소이며; 및

[0044] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0045] 추가로 여기서:

[0046] m은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0047] $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0048] 또는, 대안적으로, $R_2$ 및 $R_5$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 단일 결합을 형성하고;

[0049] $R_3$는 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0050] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_1$은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하고;

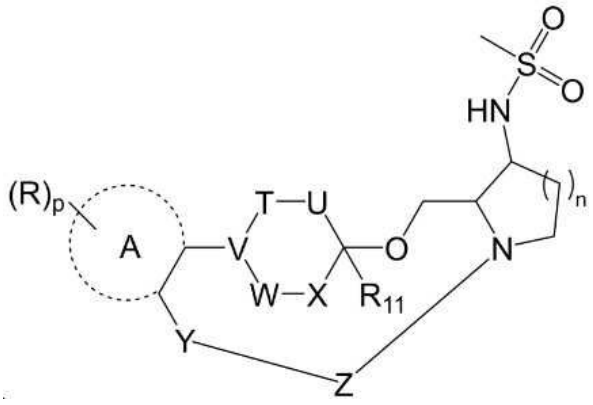
[0051] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_4$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0052] $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군에서 선택되고;

[0053] $R_{10}$은 수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및

[0054] 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 독립적으로 수소, 할로겐, 중수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0055] 또한, 화학식 II-A의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이 또한 본 명세서에 제공된다:

[0056] 

(II-A)

[0057] 여기서:

[0058] 링 A는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0059] n은 1, 2 또는 3이며;

[0060] T는 $CR_1R_2$ 또는 O이고;

[0061] W는 $CR_4R_5$ 또는 O이며;

[0062] U는 $CR_6R_7$이고;

[0063] X는 $CR_8R_9$이며;

[0064] V는 $CR_3$ 또는 N이고;

[0065] Y는 $NR_{10}$, O 또는 존재하지 않으며(absent);

[0066] Z는 $(CR_{12}R_{13})_m$이고;

[0067] R은 할로겐 또는 중수소이며; 및

[0068] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0069] 추가로 여기서:

[0070] Y가 존재하지 않는 경우, m은 2, 3, 4 또는 5이고; 또는

[0071] Y가 $NR_{10}$ 또는 O인 경우, m은 1, 2, 3 또는 4이며;

[0072] $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0073] 또는, 대안적으로, $R_2$ 및 $R_5$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 단일 결합을 형성하고;

[0074] $R_3$는 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0075] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_1$은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하고;

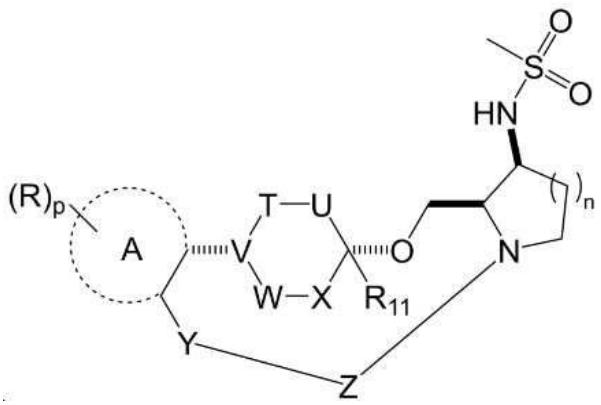
[0076] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_4$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0077] $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군에서 선택되고;

[0078] $R_{10}$은 수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및

[0079] 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 독립적으로 수소, 할로겐, 중수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0080] 일 실시예에서, 화학식 II의 구조를 갖는 화학식 II-A의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 제공된다:

[0081] 

(II)

[0082] 여기서:

[0083] 링 A는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0084] n은 1, 2 또는 3이며;

[0085] T는 $CR_1R_2$ 또는 O이고;

[0086] W는 $CR_4R_5$ 또는 O이며;

[0087] U는 $CR_6R_7$이고;

[0088] X는 $CR_8R_9$이며;

[0089] V는 $CR_3$ 또는 N이고;

[0090] Y는 $NR_{10}$, O 또는 존재하지 않으며(absent);

[0091] Z는 $(CR_{12}R_{13})_m$이고;

[0092] R은 할로겐 또는 중수소이며; 및

[0093] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0094] 추가로 여기서:

[0095] Y가 존재하지 않는 경우, m은 2, 3, 4 또는 5이고; 또는

[0096] Y가 $NR_{10}$ 또는 O인 경우, m은 1, 2, 3 또는 4이며;

[0097] $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0098] 또는, 대안적으로, $R_2$ 및 $R_5$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 단일 결합을 형성하고;

[0099] $R_3$는 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0100] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_1$은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0101] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_4$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0102] $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군에서 선택되고;

[0103] $R_{10}$은 수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및

[0104] 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 독립적으로 수소, 할로겐, 중수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0105] 또한, 화학식 I-A, I, II-A 또는 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본 발명에서 제공된다.

[0106] 또 다른 측면에서, 화학식 I-A, I, II-A, 또는 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 기면증의 치료가 필요한 대상체에서 기면증을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0107] 또 다른 측면에서, 화학식 I-A, I, II-A 또는 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 탈력발작의 치료가 필요한 대상체에서 탈력발작을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0108] **관련 출원**

[0109] 본 출원은 2019년 11월 25일에 출원된 미국 가출원 번호 62/939,825 및 2020년 5월 28일에 출원된 미국 가출원 번호 63/030,979의 이점을 청구한다. 위에서 확인된 출원의 전체 내용은 여기서 참조로 인용된다.

[0110] 대상체에서 기면증 또는 탈력발작의 치료에 유용한 화합물, 예를 들어 화학식 I-A, I, II-A 또는 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이 본 발명에서 제공된다.

[0111] 비제한적인 측면에서, 이들 화합물은 오렉신-2 수용체를 조절할 수 있다. 특정 실시예에서, 본 발명에 제공된 화합물은 오렉신-2 작용제로 간주된다. 이와 같이, 일 측면에서, 본 발명에 제공된 화합물은 오렉신-2 수용체의 작용제로서 활성함으로써 대상체에서 기면증의 치료에 유용하다.

[0112] *정의(Definitions)*

[0113] 본 발명을 설명하는 데 사용되는 다양한 용어의 정의가 아래에 나열되어 있다. 이러한 정의는 특정 경우에 개별적으로 또는 더 큰 그룹의 일부로 달리 제한되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전체에 사용된 용어에 적용된다.

[0114] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 일반적으로 본 발명이 속하는 기술

분야에서 통상의 지식을 가진 자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로, 본 명세서에 사용된 명명법 및 세포 배양, 분자 유전학, 유기 화학 및 펩티드 화학에서의 실험실 절차는 당업계에 널리 공지되고 일반적으로 사용되는 것이다.

[0115] 본 명세서에 사용된 관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)를 지칭한다. 예를 들어, "요소(an element)"는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미한다. 또한, "포함하는(including)"이라는 용어와 "포함하는(include)", "포함하는(includes)" 및 "포함된(included)"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다.

[0116] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 당업자에 의해 이해될 것이고 그것이 사용되는 맥락에 따라 어느 정도 변할 것이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 양, 시간적 지속시간 등과 같은 측정 가능한 값을 언급할 때 용어 "약"은 명시된 값에서 ±5%, ±1%, 및 ±0.1%를 포함하여 ±20% 또는 ±10%의 변동을 포함하는 것을 의미하며, 이러한 변동은 개시된 방법을 수행하는 데 적합하다.

[0117] 본 명세서에 사용된 용어 "EC50"은 화합물의 최대 관찰 효과의 50%인 효과를 달성하는 데 필요한 화합물의 농도를 의미한다.

[0118] 본원에 사용된 용어 "작용제(agonist)"는 관심 표적(예: 오렉신-2 수용체)과 접촉할 때, 작용제가 존재하지 않는 경우 관찰되는 활동 또는 기능의 규모(magnitude)와 비교하여 표적의 특정 활동 또는 기능의 규모를 증가시키는 화합물을 의미한다.

[0119] 용어 "치료하다(treat)", "치료하는(treated)", "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"는 치료되는 상태, 장애 또는 질병과 관련되거나 이에 의해 야기되는 적어도 하나의 증상의 감소 또는 완화를 포함한다. 특정 실시예에서, 치료는 기면증 또는 탈력발작과 관련된 상태에 대해 유효량의 본 발명의 화합물을 오렉신-2 수용체와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0120] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "예방하다(prevent)" 또는 "예방(prevention)"은 아무 장애 또는 질병 발달이 일어나지 않았다면, 또는 장애 또는 질병의 발달이 이미 있었다면 더 이상의 장애 또는 질병 발달이 없음을 의미한다. 또한 장애나 질병과 관련된 증상의 일부 또는 전부를 예방할 수 있는 능력도 고려된다.

[0121] 본 명세서에 사용된 용어 "환자", "개인" 또는 "대상체"는 인간 또는 인간이 아닌 포유동물을 지칭한다. 인간이 아닌 포유동물은 예를 들어 가축 및 애완동물, 예를 들어 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 쥐과 포유동물을 포함한다. 바람직하게는, 환자, 대상체 또는 개인은 인간이다.

[0122] 본 명세서에 사용된 용어 "유효량", "약학적 유효량" 및 "치료 유효량"은 무독성이지만 원하는 생물학적 결과를 제공하기에 충분한 양의 제제를 지칭한다. 그 결과는 질병의 징후, 증상 또는 원인의 감소 또는 완화 또는 생물학적 시스템의 기타 원하는 변경일 수 있습니다. 임의의 개별 경우에 적절한 치료량은 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0123] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"은 담체(carrier) 또는 희석제(diluent)와 같은 물질을 지칭하며, 이는 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 폐기하지 않고 비교적 무독성인 즉, 상기 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키지 않거나 그것이 포함된 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개인에게 투여될 수 있다.

[0124] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 모(parent) 화합물이 기존의 산 또는 염기 부분을 그의 염 형태로 전환시킴으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기산염 또는 유기산염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리염 또는 유기 염; 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어 무독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 무독성 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 염기성 또는 산성 부분을 함유하는 모 화합물로부터 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이러한 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 둘의 혼합물에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있으며; 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. "약제학적으로 허용되는 염"이라는 문구는 모노 또는 1:1 염으로 제한되지 않는다. 예를 들어, "약제학적으로 허용되는 염"은 또한 비스-염산염(bis-hydrochloride salt)과 같은 비스-염을 포함한다. 적합한 염의 목록은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)에 기

재되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0125] 본 명세서에 사용된 용어 "조성물" 또는 "약제학적 조성물"은 본 발명에 유용한 적어도 하나의 화합물과 약학적으로 허용되는 담체의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 환자 또는 대상체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 정맥내, 경구, 에어로졸, 비경구, 안과, 폐 및 국소 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 화합물을 투여하는 다수의 기술이 당업계에 존재한다.

[0126] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체(carrier)"는 의도된 기능을 수행할 수 있도록 환자 내에서 또는 환자에게 본 발명 내에서 유용한 화합물을 운반하거나 수송하는 데 관여하는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 담체, 예를 들어 액체 또는 고체 충전제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 희석제, 부형제, 증점제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 전형적으로, 그러한 구조물은 한 기관(organ) 또는 신체의 일부로부터 다른 기관 또는 신체의 일부로 운반되거나 수송된다. 각 담체는 본 발명 내에서 유용한 화합물을 포함하는 제형의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해를 끼치지 않는다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 약학적으로 허용되는 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부 예로는 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 당(sugar); 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분(starches); 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스(cellulose) 및 그 유도체; 분말 트라가칸트(powdered tragacanth); 맥아(malt); 젤라틴(gelatin); 활석(talc); 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제(excipients); 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일(oils); 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜(glycols); 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올(polyols); 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르(esters); 한천(agar); 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제(buffering agents); 표면 활성제(surface active agents); 알긴산(alginic acid); 주사용 증류수(pyrogen-free water); 등장 식염수(isotonic saline); 링거액(Ringer's solution); 에틸 알코올(ethyl alcohol); 인산염 완충액(phosphate buffer solutions); 및 약제학적 제형에 사용되는 기타 무독성 상용성 물질을 포함한다.

[0127] 본 명세서에 사용된 "약제학적으로 허용되는 담체"는 또한 본 발명 내에서 유용한 화합물의 활성과 양립가능하고 환자에게 생리학적으로 허용되는 임의의 모든 코팅, 항균제 및 항진균제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 또한 보충 활성 화합물이 조성물에 포함될 수 있다. "약제학적으로 허용되는 담체"는 본 발명 내에서 유용한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 실시에 사용되는 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 다른 추가 성분은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 본 명세서에 참고로 포함된 Remington's Pharmaceutical Sciences(Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)에 기재되어 있다.

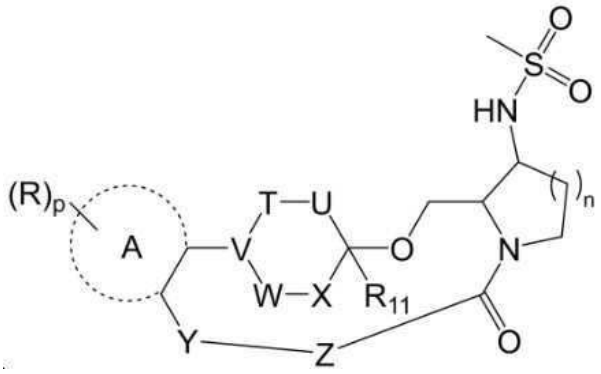
[0128] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 달리 언급되지 않는 한 지정된 탄소 원자 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미하고(즉, $C_1$-$C_6$ 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미), 직쇄(straight chains) 및 분지쇄(branched chains)를 포함한다. 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 네오펜틸 및 헥실을 포함한다. $C_1$-$C_6$-알킬의 다른 예로는 에틸, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, n-펜틸 및 n-헥실을 포함한다.

[0129] 본 명세서에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 불소(fluorine), 염소(chlorine), 브롬(bromine) 또는 요오드(iodine) 원자, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬, 보다 바람직하게는 불소 또는 염소를 의미한다.

[0130] 본 명세서에 사용된 용어 "치환된"은 원자 또는 원자 그룹이 다른 그룹에 부착된 치환기로서 수소를 대체했음을 의미한다.

[0131] *본 발명의 화합물(Compounds of the Invention)*

[0132] 따라서, 일 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I-A로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0133]  (I-A)

[0134] 여기서:

[0135] 링 A는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0136] n은 1, 2 또는 3이며;

[0137] T는 $CR_1R_2$ 또는 O이고;

[0138] W는 $CR_4R_5$ 또는 O이며;

[0139] U는 $CR_6R_7$이고;

[0140] X는 $CR_8R_9$이며;

[0141] V는 $CR_3$ 또는 N이고;

[0142] Y는 $NR_{10}$, O 또는 존재하지 않으며(absent);

[0143] Z는 $(CR_{12}R_{13})_m$이고;

[0144] R은 할로겐 또는 중수소이며; 및

[0145] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0146] 추가로 여기서:

[0147] m은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0148] $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0149] 또는, 대안적으로, $R_2$ 및 $R_5$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 단일 결합을 형성하고;

[0150] $R_3$는 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0151] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_1$은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하고;

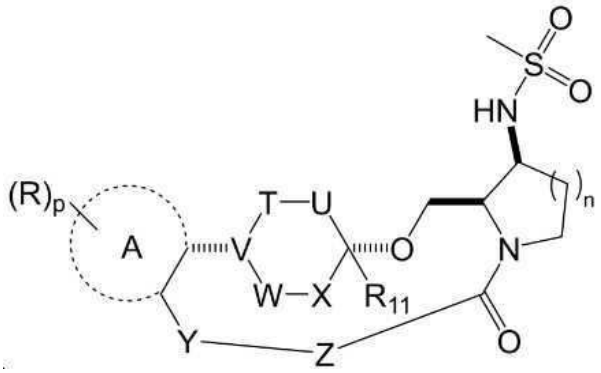
[0152] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_4$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0153] $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군에서 선택되고;

[0154] $R_{10}$은 수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및

[0155] 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 독립적으로 수소, 할로겐, 중수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0156] 일 실시예에서, 화학식 I의 구조를 갖는 화학식 I-A의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 제공된다:

[0157]  (I)

[0158] 여기서:

[0159] 링 A는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0160] n은 1, 2 또는 3이며;

[0161] T는 $CR_1R_2$ 또는 O이고;

[0162] W는 $CR_4R_5$ 또는 O이며;

[0163] U는 $CR_6R_7$이고;

[0164] X는 $CR_8R_9$이며;

[0165] V는 $CR_3$ 또는 N이고;

[0166] Y는 $NR_{10}$, O 또는 존재하지 않으며(absent);

[0167] Z는 $(CR_{12}R_{13})_m$이고;

[0168] R은 할로겐 또는 중수소이며; 및

[0169] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0170] 추가로 여기서:

[0171] m은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0172] $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0173] 또는, 대안적으로, $R_2$ 및 $R_5$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 단일 결합을 형성하고;

[0174] $R_3$는 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0175] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_1$은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0176] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_4$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0177] $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군에서 선택되고;

[0178] $R_{10}$은 수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및

[0179] 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 독립적으로 수소, 할로겐, 중수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0180] 화학식 I의 한 실시예에서, n은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, n은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, n은 3이다.

[0181] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐(phenyl)이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐(pyridinyl)이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐(pyridazinyl)이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐(pyrimidinyl)이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐(pyrazinyl)이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐(triazinyl)이다.

[0182] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고 Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고 Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 Y는 존재하지 않는다.

[0183] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, W는 $CR_4R_5$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, W는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고 W는 $CR_4R_5$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 O이고 W는 $CR_4R_5$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고 W는 O이다.

[0184] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, V는 $CR_3$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, V는 N이다.

[0185] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고 V는 $CR_3$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 O이고 V는 $CR_3$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고 V는 N이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 O이고 V는 N이다.

[0186] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, W는 $CR_4R_5$이고 V는 $CR_3$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, W는 O이고 V는 $CR_3$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, W는 $CR_4R_5$이고 V는 N이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, W는 O이고 V는 N이다.

[0187] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고, W는 O이고, V는 $CR_3$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 N이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고, W는 O이고, V는 N이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, I), T는 O, W는 $CR_4R_5$, V는 $CR_3$이다.

[0188] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, m은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, m은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, m은 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, m은 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, m은 1, 2 또는 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, m은 2, 3, 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, m은 3 또는 4이다.

[0189] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 1, 2 또는 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y 는 O이고 m은 2, 3, 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 3 또는 4이다.

[0190] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고, m은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고, m은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고, m은 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고, m은 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고, m은 1, 2, 또는 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y 는 존재하지 않고, m은 2, 3, 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0191] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 1, 2 또는 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 3 또는 4이다.

[0192] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고 n은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고 n은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 n은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 n은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 n은 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 n은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 n은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 n은 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 n은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 n은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 n은 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 n은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 n은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 n은 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 n은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 n은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 n은 3이다.

[0193] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0194] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0195] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0196] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0197] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0198] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식

I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0199] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0200] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0201] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이며, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0202] 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 다른 실시

예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0203] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0204] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0205] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 CR1R2이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 3이다.

[0206] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는

$CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이다.

[0207] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 2이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 2이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 2이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 2이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이고, m은 3 또는 4이다.

[0208] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 0이고 $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H(수소)이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 0이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 0이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 0이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이고; $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 각각 H이다.

[0209] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 1이고 $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 1이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 1이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 1이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이고; $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 각각 H이다.

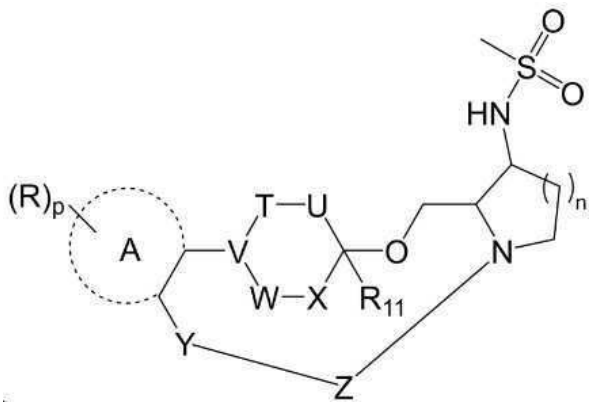
[0210] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 2이고 $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 2이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 2이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 2이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이고; $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 각각 H이다.

[0211] 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는 1, 2, 3 또는 4이고, R은 불소이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, p는

1, 2, 3 또는 4이고 R은 중수소이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$ 중 하나 이상은 불소이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$ 중 하나 이상은 중수소이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$ 중 하나 이상은 불소이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$ 중 하나 이상은 중수소이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$ 중 하나 이상은 불소이다. 화학식 I의 또 다른 실시예에서, 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$ 중 하나 이상은 중수소이다.

[0212] 화학식 I의 화합물과 관련하여 본 명세서에 기재된 각각의 실시예는 화학식 I-A의 화합물에도 적용된다.

[0213] 또한, 화학식 II-A의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이 또한 본 명세서에 제공된다:




[0214] (II-A)

[0215] 여기서:

[0216] 링 A는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0217] n은 1, 2 또는 3이며;

[0218] T는 $CR_1R_2$ 또는 O이고;

[0219] W는 $CR_4R_5$ 또는 O이며;

[0220] U는 $CR_6R_7$이고;

[0221] X는 $CR_8R_9$이며;

[0222] V는 $CR_3$ 또는 N이고;

[0223] Y는 $NR_{10}$, O 또는 존재하지 않으며(absent);

[0224] Z는 $(CR_{12}R_{13})_m$이고;

[0225] R은 할로겐 또는 중수소이며; 및

[0226] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0227] 추가로 여기서:

[0228] Y가 존재하지 않는 경우, m은 2, 3, 4 또는 5이고; 또는

[0229] Y가 $NR_{10}$ 또는 O인 경우, m은 1, 2, 3 또는 4이며;

[0230] $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0231] 또는, 대안적으로, $R_2$ 및 $R_5$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 단일 결합을 형성하고;

[0232] $R_3$는 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0233] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_1$은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하고;

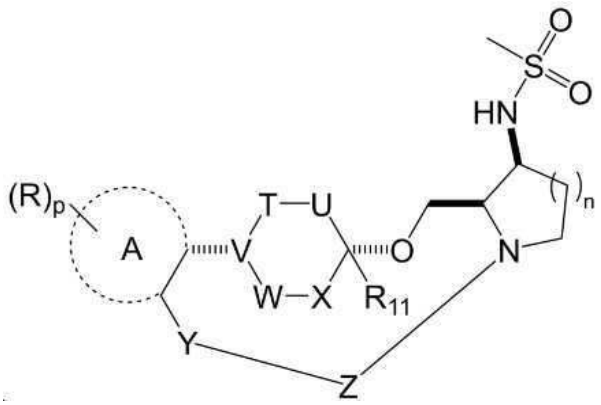
[0234] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_4$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0235] $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군에서 선택되고;

[0236] $R_{10}$은 수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및

[0237] 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 독립적으로 수소, 할로겐, 중수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0238] 일 실시예에서, 화학식 II의 구조를 갖는 화학식 II-A의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 제공된다:

[0239] 

(II)

[0240] 여기서:

[0241] 링 A는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0242] n은 1, 2 또는 3이며;

[0243] T는 $CR_1R_2$ 또는 O이고;

[0244] W는 $CR_4R_5$ 또는 O이며;

[0245] U는 $CR_6R_7$이고;

[0246] X는 $CR_8R_9$이며;

[0247] V는 $CR_3$ 또는 N이고;

[0248] Y는 $NR_{10}$, O 또는 존재하지 않으며(absent);

[0249] Z는 $(CR_{12}R_{13})_m$이고;

[0250] R은 할로겐 또는 중수소이며; 및

[0251] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0252] 추가로 여기서:

[0253] Y가 존재하지 않는 경우, m은 2, 3, 4 또는 5이고; 또는

[0254] Y가 $NR_{10}$ 또는 O인 경우, m은 1, 2, 3 또는 4이며;

[0255] $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0256] 또는, 대안적으로, $R_2$ 및 $R_5$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 단일 결합을 형성하고;

[0257] $R_3$는 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0258] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_1$은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0259] 또는, 대안적으로, $R_3$ 및 $R_4$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 $C_3$-$C_5$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0260] $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 중수소로 이루어진 군에서 선택되고;

[0261] $R_{10}$은 수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 및

[0262] 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 독립적으로 수소, 할로겐, 중수소, 비치환된 $C_1$-$C_3$알킬, 및 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 $C_1$-$C_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0263] 화학식 II의 한 실시예에서, n은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, n은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, n은 3이다.

[0264] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이다.

[0265] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고 Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고 Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 Y는 존재하지 않는다.

[0266] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, W는 $CR_4R_5$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, W는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고 W는 $CR_4R_5$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 O이고 W는 $CR_4R_5$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고 W는 O이다.

[0267] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, V는 $CR_3$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, V는 N이다.

[0268] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고 V는 $CR_3$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 O이고 V는 $CR_3$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고 V는 N이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 O이고 V는 N이다.

[0269] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, W는 $CR_4R_5$이고 V는 $CR_3$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, W는 O이고 V는 $CR_3$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, W는 $CR_4R_5$이고 V는 N이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, W는 O이고 V는 N이다.

[0270] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고, W는 O이고, V는 $CR_3$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 N이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 $CR_1R_2$이고, W는 O이고, V는 N이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, T는 O이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이다.

[0271] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, m은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, m은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, m은 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, m은 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, m은 5이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, m은 1, 2 또는 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, m은 2, 3, 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, m은 3 또는 4이다.

[0272] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 1, 2 또는 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 2, 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 O이고 m은 3 또는 4이다.

[0273] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고 m은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고 m은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고 m은 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고 m은 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고 m은 1, 2 또는 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고 m은 2, 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고 m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 존재하지 않고 m은 3 또는 4이다.

[0274] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 1, 2 또는 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 2, 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, Y는 $NR_{10}$이고 m은 3 또는 4이다.

[0275] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고 n은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고 n은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고 n은 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 n은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 n은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고 n은 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 n은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 n은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고 n은 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 n은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 n은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고 n은 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 n은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 n은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고 n은 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 n은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 n은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고 n은 3이다.

[0276] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0277] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의

또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0278] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0279] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0280] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐

이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0281] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리다지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0282] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0283] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3

또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피리미디닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0284] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0285] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 피라지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0286] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않는다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않는다.

[0287] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n

은 3이고, Y는 $NR_{10}$이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 1이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 2이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 트리아지닐이고, n은 3이고, Y는 존재하지 않고, m은 3 또는 4이다.

[0288] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, n은 3이다.

[0289] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이다.

[0290] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 2이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 2이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이고, m은 1 또는 2이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 O이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이

고, n은 2이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 1이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 2이고, m은 3 또는 4이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 링 A는 페닐이고, p는 0이고, T는 $CR_1R_2$이고, W는 $CR_4R_5$이고, V는 $CR_3$이고, Y는 O이고, n은 3이고, m은 3 또는 4이다.

[0291] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 0이고 $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 0이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 0이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 0이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이고; $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 각각 H이다.

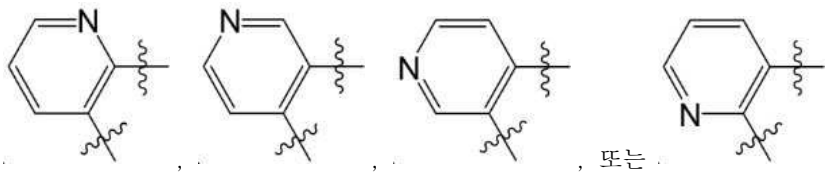
[0292] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 1이고 $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 1이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 1이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 1이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이고; $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 각각 H이다.

[0293] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 2이고 $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 2이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 2이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 2이고; $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$는 각각 H이고; $R_3$은 H이고; $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$은 각각 H이고; $R_{12}$ 및 $R_{13}$은 각각 H이다.

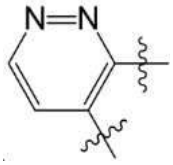
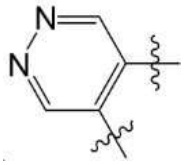
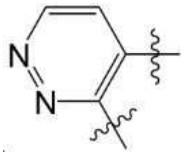
[0294] 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 1, 2, 3 또는 4이고, R은 불소이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, p는 1, 2, 3 또는 4이고 R은 중수소이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$ 중 하나 이상은 불소이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, $R_1$, $R_2$, $R_4$ 및 $R_5$ 중 하나 이상은 중수소이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$ 중 하나 이상은 불소이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, $R_6$, $R_7$, $R_8$, $R_9$ 및 $R_{11}$ 중 하나 이상은 중수소이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$ 중 하나 이상은 불소이다. 화학식 II의 또 다른 실시예에서, 각각의 $R_{12}$ 및 $R_{13}$ 중 하나 이상은 중수소이다.

[0295] 화학식 II의 화합물과 관련하여 본 명세서에 기재된 각각의 실시예는 화학식 II-A의 화합물에도 적용된다.

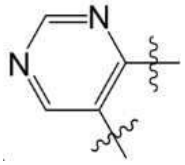
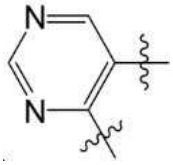
[0296] 본 발명의 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II에 따라, 링 A가 피리디닐인 경우, 피리디닐 N 원자의 위치는 하기에 나타낸 바와 같이 지정된다:

[0297]  , , , 또는  이다.

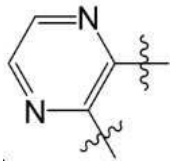
[0298] 또한, 본 발명의 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II에 따라, 링 A가 피리다지닐인 경우, 피리다지닐 N 원자의 위치는 하기에 나타낸 바와 같이 지정된다:

[0299]  ,  , 또는  이다.

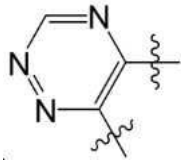
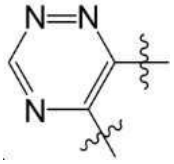
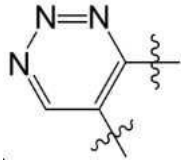
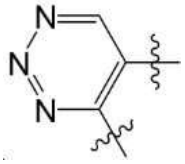
[0300] 또한, 본 발명의 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II에 따라, 링 A가 피리미디닐인 경우, 피리미디닐 N 원자의 위치는 하기에 나타낸 바와 같이 지정된다:

[0301]  또는  이다.

[0302] 또한, 본 발명의 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II에 따라, 링 A가 피라지닐인 경우, 피라지닐 N 원자의 위치는 하기에 나타낸 바와 같이 지정된다:

[0303]  이다.

[0304] 또한, 본 발명의 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II에 따라, 링 A가 트리아지닐인 경우, 트리아지닐 N 원자의 위치는 하기에 나타낸 바와 같이 지정된다:

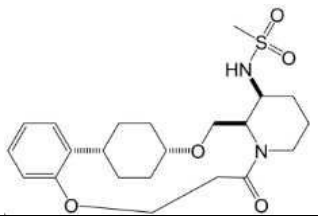
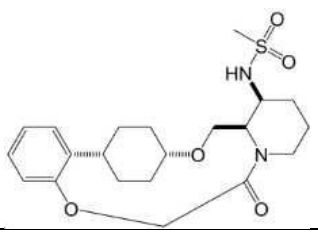
[0305]  ,  ,  , 또는  이다.

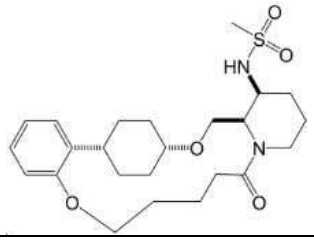
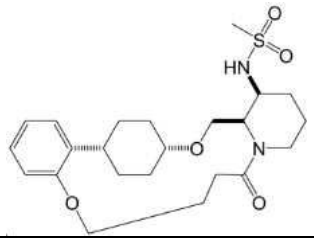
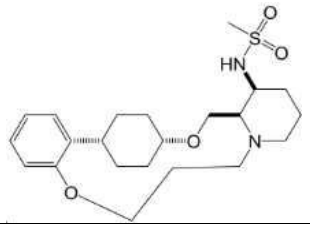
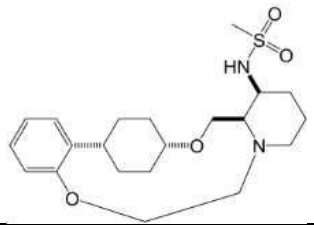
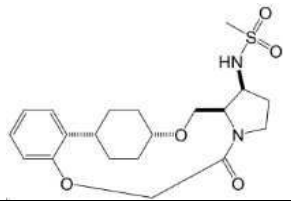
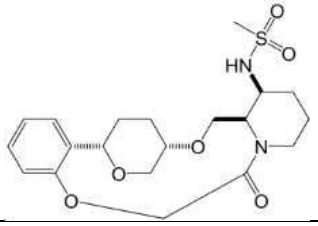
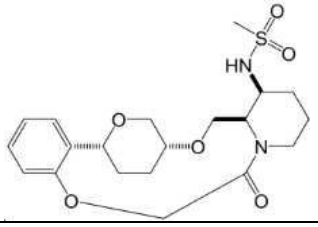
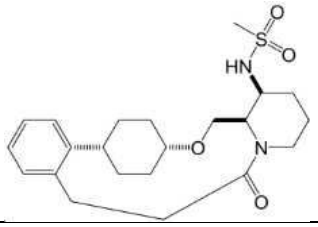
[0306] 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II에 기재된 다른 모든 변수는 위에서 정의한 바와 같다.

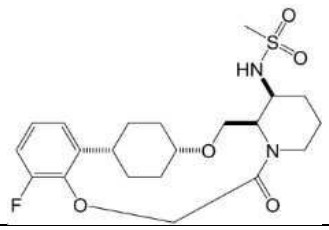
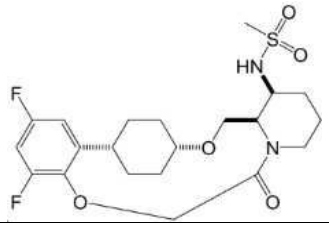
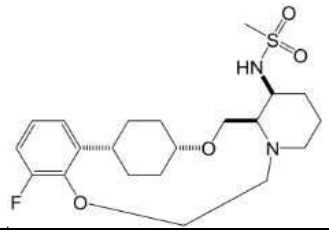
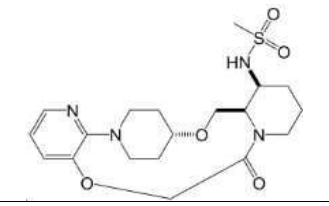
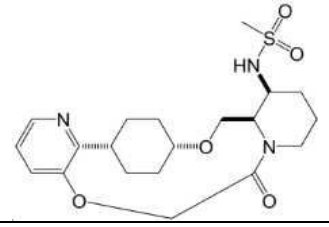
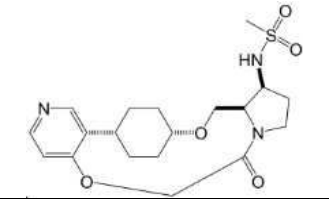
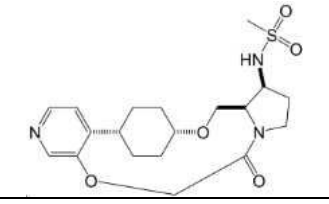
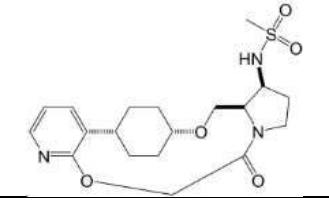
[0307] 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A, 화학식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 특정 실시양태는 하기 표 1에 제시되어 있다. 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A, 화학식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 표 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 집합적으로 또는 개별적으로 때때로 본 명세서에서 "본 발명의 화합물" 또는 "본 명세서에 제공된 화합물"로 지칭된다.

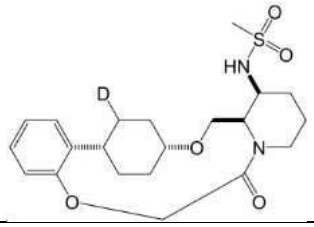
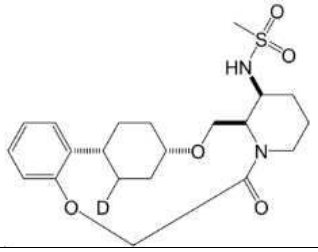
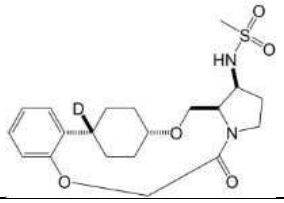
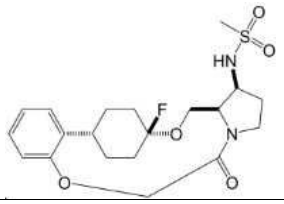
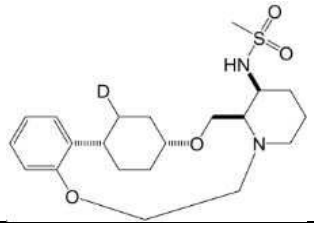
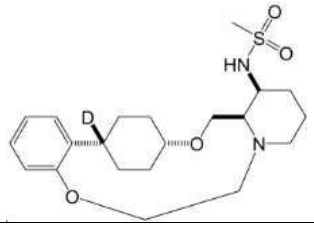
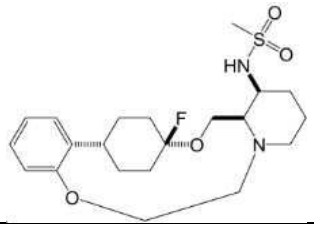
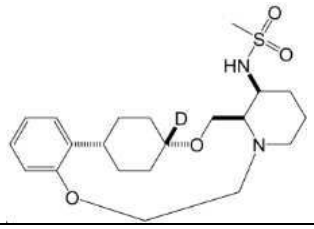
*표 1*

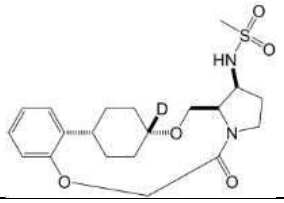
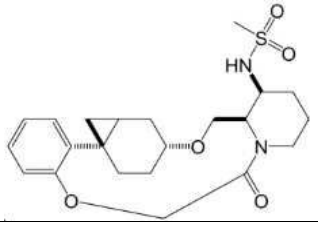
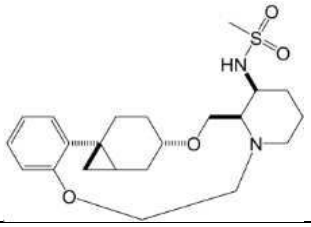
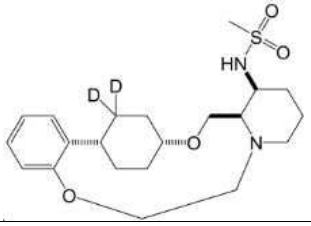
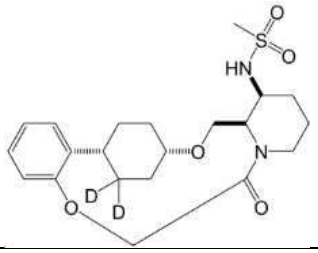
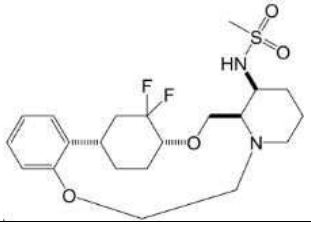
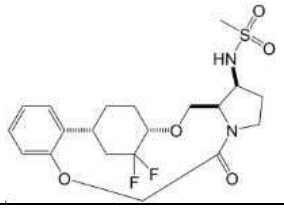
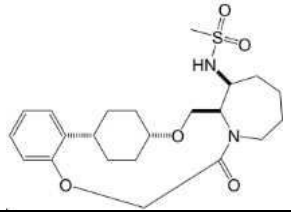
[0308]

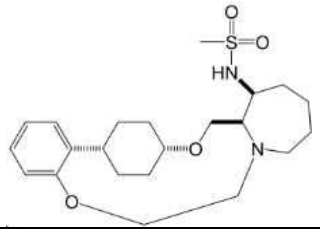
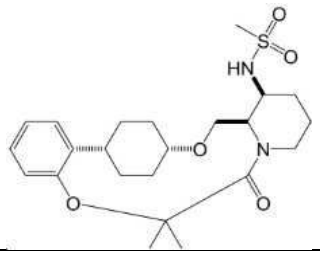
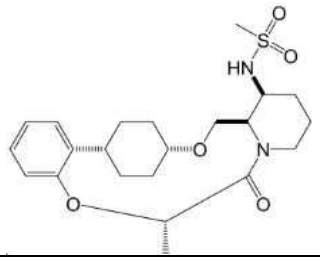
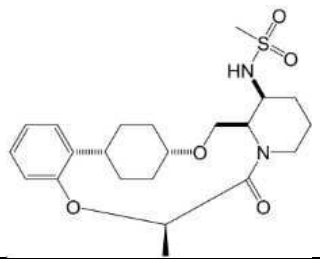
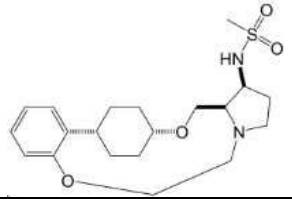
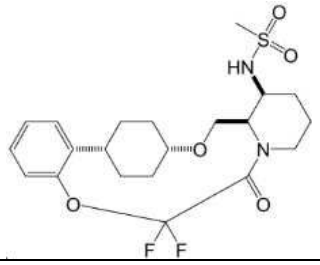
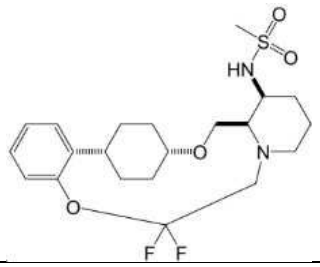
| 구조 | 화합물 No. |
|---|---|
|  | 1 |
|  | 2 |

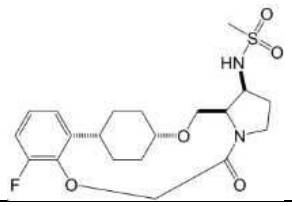
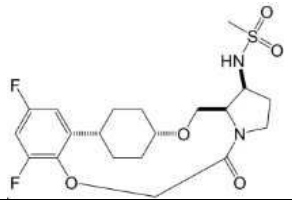
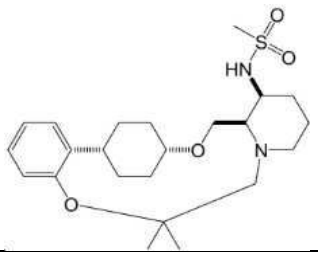
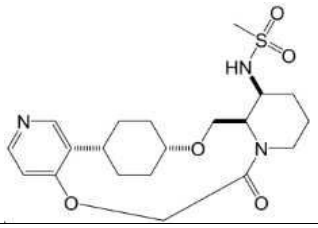
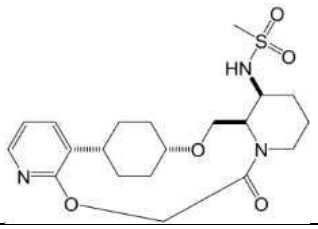
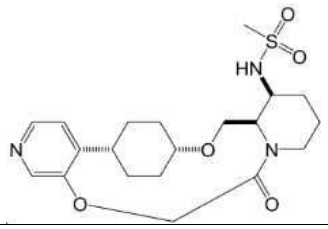
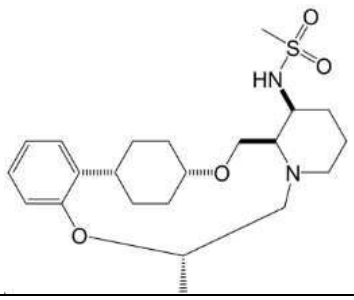
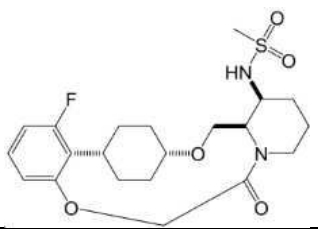
| | |
|---|---|
|  | 3 |
|  | 4 |
|  | 5 |
|  | 6 |
|  | 7 |
|  | 8 |
|  | 9 |
|  | 10 |

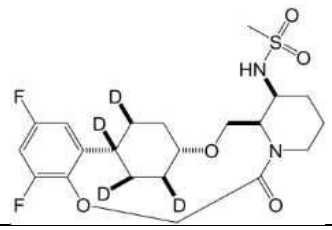
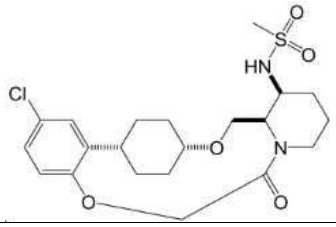
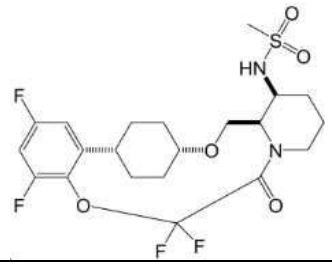
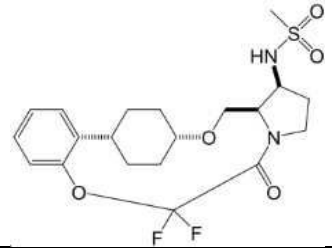
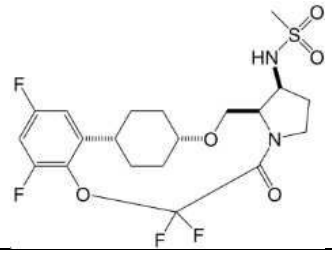
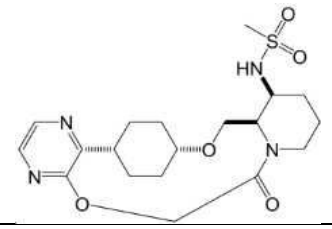
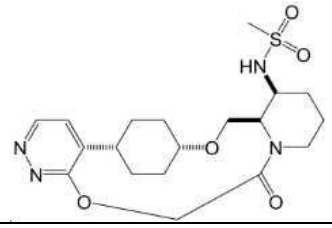
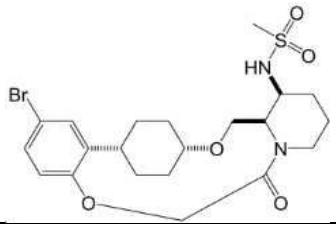
| | |
|---|---|
|  | 11 |
|  | 12 |
|  | 13 |
|  | 14 |
|  | 15 |
|  | 16 |
|  | 17 |
|  | 18 |

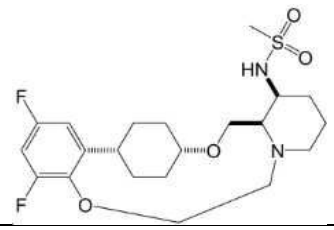
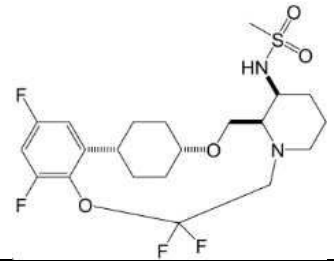
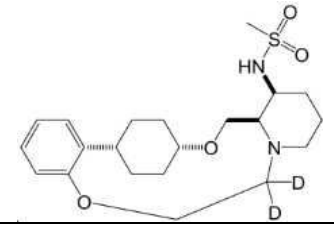
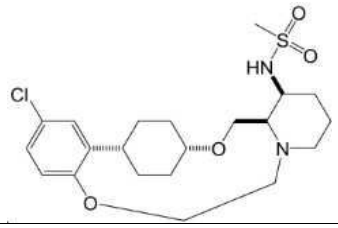
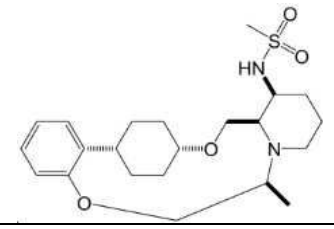
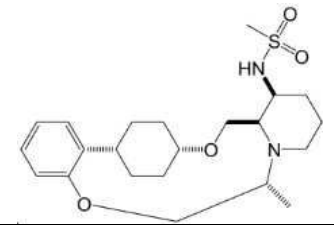
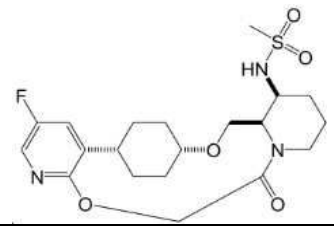
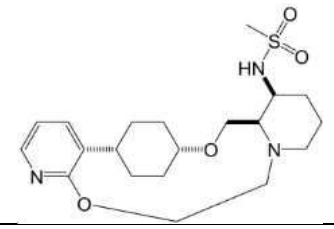
| | |
|---|---|
|  | 19 |
|  | 20 |
|  | 21 |
|  | 22 |
|  | 23 |
|  | 24 |
|  | 25 |
|  | 26 |

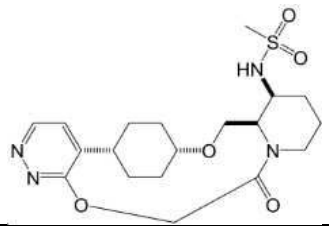
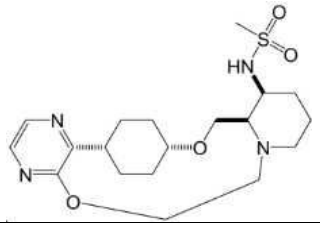
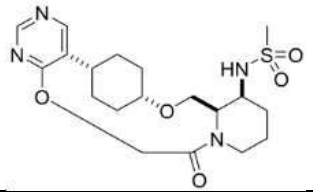
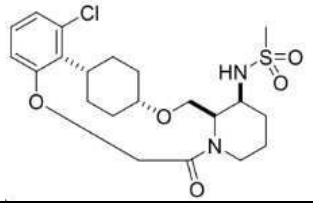
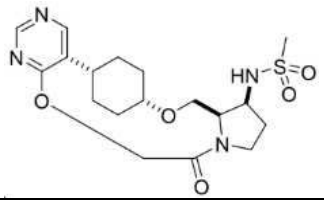
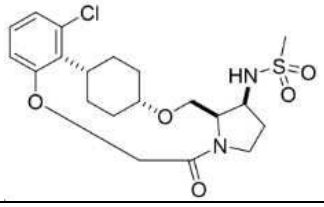
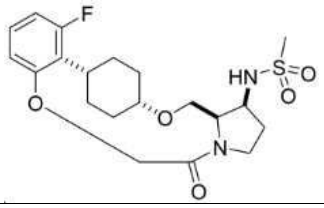
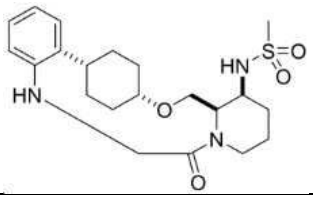
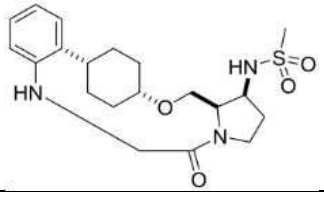
| | |
|---|---|
|  | 27 |
|  | 28 |
|  | 29 |
|  | 30 |
|  | 31 |
|  | 32 |
|  | 33 |
|  | 34 |

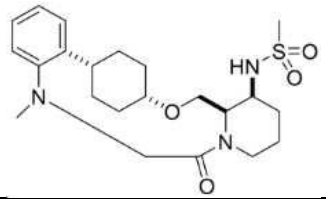
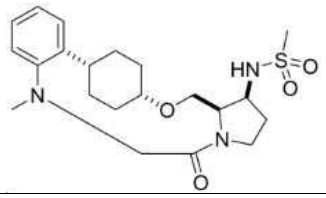
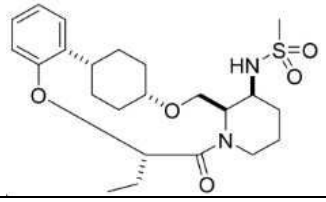
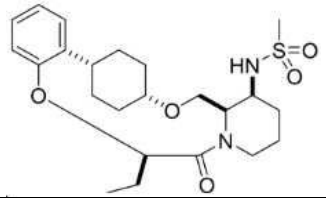
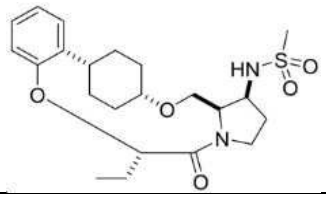
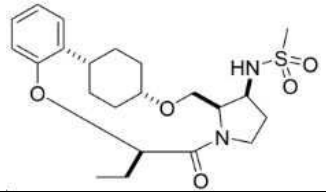
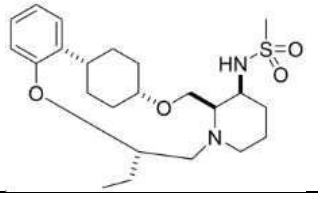
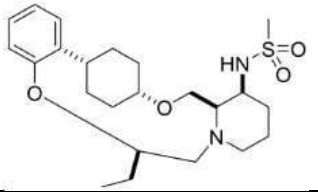
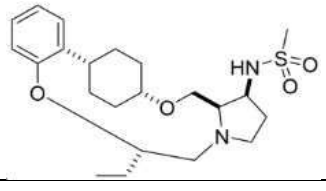
| | |
|---|---|
|  | 35 |
|  | 36 |
|  | 37 |
|  | 38 |
|  | 39 |
|  | 40 |
|  | 41 |

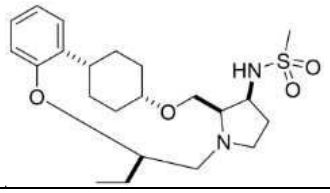
| | |
|---|---|
|  | 42 |
|  | 43 |
|  | 44 |
|  | 45 |
|  | 46 |
|  | 47 |
|  | 48 |
|  | 49 |

| | |
|---|---|
|  | 50 |
|  | 51 |
|  | 52 |
|  | 53 |
|  | 54 |
|  | 55 |
|  | 56 |
|  | 57 |

| | |
|---|---|
|  | 58 |
|  | 59 |
|  | 60 |
|  | 61 |
|  | 62 |
|  | 63 |
|  | 64 |
|  | 65 |

| | |
|---|---|
|  | 66 |
|  | 67 |
|  | 68 |
|  | 69 |
|  | 70 |
|  | 71 |
|  | 72 |
|  | 73 |
|  | 74 |

| | |
|---|---|
|  | 75 |
|  | 76 |
|  | 77 |
|  | 78 |
|  | 79 |
|  | 80 |
|  | 81 |
|  | 82 |
|  | 83 |

| | |
|---|---|
|  | 84 |

[0309] 개시된 화합물은 하나 이상의 입체중심(stereocenters)을 갖고, 각각의 입체중심은 R 또는 S 배열로 독립적으로 존재할 수 있다. 일 실시예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 광학 활성(optically active) 또는 라세미 형태(racemic forms)로 존재한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 본 명세서에 기재된 치료학적으로 유용한 특성을 갖는 라세미, 광학-활성, 위치이성질체(regioisomeric) 및 입체이성질체(stereoisomeric) 형태, 또는 이들의 조합을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0310] 광학 활성 형태의 제조는 비제한적인 예로서, 재결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분리, 광학-활성 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 분리를 포함하는 임의의 적합한 방식으로 달성된다. 일 실시예에서, 2종 이상의 이성질체의 혼합물이 본 명세서에 기재된 개시된 화합물로서 사용된다. 또 다른 실시예에서, 순수한 이성질체가 본 명세서에 기재된 개시된 화합물로서 사용된다. 또 다른 실시예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함한다. 이러한 화합물은 입체선택적(stereoselective) 합성, 거울상선택적(enantioselective) 합성 또는 거울상이성질체(enantiomers) 또는 부분입체이성질체(diastereomers) 혼합물의 분리를 포함하는 임의의 수단에 의해 제조된다. 화합물 및 이의 이성질체의 분해는 비제한적인 예로서 화학 공정, 효소 공정, 분별 결정화, 증류 및 크로마토그래피를 포함하는 임의의 수단에 의해 달성된다.

[0311] 일 실시예에서, 개시된 화합물은 호변이성질체(tautomers)로서 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체는 본 명세서에 제시된 화합물의 범위 내에 포함된다.

[0312] 본 명세서에 기술된 화합물은 또한 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된 동위원소-표지된(isotopically-labeled) 화합물을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물에 포함하기에 적합한 동위원소의 예는 $^{2}H$, $^{3}H$, $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{36}Cl$, $^{18}F$, $^{123}I$, $^{125}I$, $^{13}N$, $^{15}N$, $^{15}O$, $^{17}O$, $^{18}O$, $^{32}P$, 및 $^{35}S$을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일 실시예에서, 동위원소-표지된 화합물은 약물 또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 또 다른 실시예에서, 중수소와 같은 보다 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성을 제공한다(예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여 요구량 감소). 또 다른 실시예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 $^{2}H$(즉, 중수소) 동위원소를 포함한다.

[0313] 또 다른 실시예에서, $^{11}C$, $^{18}F$, $^{15}O$ 및 $^{13}N$과 같은 양전자 방출 동위원소로의 치환은 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 지형(Positron Emission Topography; PET) 연구에서 유용하다. 동위원소로-표지된 화합물은 다른 방식으로 사용되는 표지되지 않은 시약 대신에 적절한 동위원소로 표지된 시약을 사용하는 임의의 적절한 방법 또는 공정에 의해 제조된다.

[0314] 본 명세서에 기재된 특정 화합물, 및 상이한 치환체를 갖는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화학식에 의해 포괄되는 기타 화합물은 본 명세서에 기재된 기술 및 물질을 사용하여 합성되고, 예를 들어 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 및 Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)에 기재된 바와 같이 합성된다(이 모든 것은 이러한 공개를 위해 참조로 포함됨). 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 일반적인 제조 방법은 본 명세서에 제공된 바와 같은 화학식에서 발견되는 다양한 모이어티의 도입을 위해 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 변형된다.

[0315] 본 명세서에 기재된 화합물은 상업적 공급원으로부터 입수가능하거나 본 명세서에 기재된 절차를 사용하여 제조되는 화합물로부터 출발하는 임의의 적합한 절차를 사용하여 합성된다.

[0316] *치료 방법(Methods of Treatment)*

[0317] 본 발명의 화합물은 대상체의 질병 또는 상태를 치료하는 방법에 사용될 수 있으며, 상기 방법은 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법의 일 실시예에서, 대상은 인간이다. 일 측면에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 오렉신-2 수용체의 작용제로서 활성함으로써 질병 또는 상태의 치료에 유용하다.

[0318] 본 발명의 화합물은 이를 필요로 하는 대상에서 기면증(narcolepsy), 탈력발작(cataplexy), 또는 수면과다증(hypersomnia)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 상태를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0319] 한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 기면증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 탈력발작을 치료하는 데 사용될 수 있다. 한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 과수면증을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0320] 오렉신-2 수용체는 광범위한 생물학적 기능에서 중요하다. 이것은 오렉신-2 수용체가 인간이나 다른 종(species)의 다양한 질병 과정에서 역할을 한다는 것을 시사한다. 본 발명의 화합물은 수면/각성 기능의 변경과 관련된 다양한 신경계(neurological) 및 정신(psychiatric) 질환의 하기 증상 또는 질병 중 하나 이상의 위험을 치료, 예방 또는 개선하는데 유용하다. 즉, 기면증, 탈력발작을 동반한 기면증, 특발성 과수면증, 과수면증, 수면 무호흡증 증후군, 기면증 증후군, 과수면을 특징으로 하는 과수면 증후군(예: 클라인 레빈 증후군, 과수면을 동반한 주요 우울증, 루이소체 치매, 진행성 파킨슨핵병, 마비, 프라더-윌리 증후군, 뫼비우스 증후군, 저환기 증후군, 니만-픽병 C형, 뇌 타박상, 뇌경색, 뇌종양, 근이영양증, 다발성 경화증, 다계통 위축, 급성 파종성 뇌척수염, 길랭-바레 증후군, 라스무센 뇌염, 베르니케 뇌염, 변연성 뇌염 또는 하시모토 뇌병증), 혼수, 의식상실, 비만(예: 악성 비만세포증, 외인성 비만, 고인슐린 비만, 과형성 비만, 뇌하수체 비만, 하이포플라스믹(hypoplasmic) 비만, 갑상선 기능 저하증 비만, 시상하부 비만, 증상성 비만, 영아 비만, 상체 비만, 소화기 비만, 생식선 기능 저하증 비만), 전신 비만세포증, 단순 비만 또는 중추 비만), 인슐린 저항성 증후군, 알츠하이머병, 혼수 등의 의식 장애, 마취로 인한 부작용 및 합병증, 수면 장애, 주간 과다 졸음, 수면 장애, 불면증, 간헐적 수면, 야간 간대성 근경련, REM 수면 중단, 시차, 시차증 증후군, 교대근무자의 수면장애, 수면장애, 야간공포증, 우울증, 주요우울증, 몽유병, 야뇨증, 수면장애, 알츠하이머병, 황혼증후군, 생체리듬 관련 질환, 섬유근육통, 수면의 질이 저하되어 발생하는 상태, 과식, 강박 섭식 장애, 비만 관련 질환, 고혈압, 당뇨병, 상승된 혈장 인슐린 농도 및 인슐린 저항성, 고지혈증, 고지혈증, 자궁내막암, 유방암, 전립선암, 결장직장암, 암, 골관절염, 폐쇄성 수면무호흡증, 담석증, 담석, 심장질환, 심장박동 이상, 부정맥, 심근경색증, 울혈성심부전, 심부전, 관상동맥질환, 심혈관질환, 다낭포성증후군, 두개인두종, 프라더-윌리 증후군, 프롤리히 증후군, 성장호르몬 결핍증, 정상 돌연변이 저신장, 터너 증후군, 급성 림프구성 백혈병을 앓고 있는 소아, X 증후군, 생식호르몬 이상, 생식력 저하, 불임, 남성 생식선 기능 저하, 여성 남성 다모증 등의 성 및 생식 기능 장애, 임산부 비만과 관련된 태아 기형, 비만 관련 위식도 역류와 같은 위장 운동 장애, 비만 저환기 증후군(픽윅 증후군), 호흡곤란과 같은 호흡기 질환, 혈관계의 전신 염증과 같은 염증, 동맥경화증, 고콜레스테롤혈증, 고요산혈증, 요통, 담낭 질환, 통풍, 신장암, 좌심실 비대의 위험을 낮추는 것과 같은 비만의 2차적 결과의 위험, 편두통, 두통, 신경병증성 통증, 파킨슨병, 정신병, 자가면역 뇌염, 암 관련 피로(예: 과도한 주간 졸음 또는 암 및/또는 화학요법과 관련된 피로), 암 관련 메스꺼움 및 구토, 피질기저변성, 헌팅턴병, 시신경척수염, 통각, 진행성 핵상 마비, 정신분열증, 전신성 홍반성 루푸스, 외상성 뇌 손상, 안면 홍조, 식은땀, 생식기/비뇨기계 질환, 성기능 또는 생식능력 관련 질환, 기분부전 장애, 양극성 장애, I형 양극성 장애, II형 양극성 장애, 순환성 장애, 급성 스트레스 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 분리 불안 장애, 사회 공포증, 불안 장애, 심장 우회 수술 및 이식 후 뇌 결손과 같은 급성 신경 및 정신 장애, 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중, 뇌허혈, 척수 외상, 두부 외상, 주산기 저산소증, 심정지, 저혈당성 신경 손상, 헌팅턴 무도병, 근위축성 측삭 경화증, 눈 손상, 망막병증, 인지 장애, 근육 경련, 떨림, 간질, 근육 경련과 관련된 장애, 섬망(delirium), 기억상실장애, 연령관련인지저하, 분열정동장애, 망상장애, 약물중독, 운동이상증, 만성피로증후군, 피로, 약물유발성 파킨슨증후군, 질도라투렛 증후군, 무도병, 간대성근경련, 틱, 하지불안증후군 , 근긴장이상, 운동이상증, 주의력결핍 과다행동장애(ADHD), 행동장애, 요실금, 금단증상, 삼차신경통, 난청, 이명, 신경손상, 망막병증, 황반변성, 구토, 뇌부종, 통증, 골통, 관절통, 치통, 탈력발작, 및 외상성 뇌손상(TBI)이다.

[0321] 특히, 본 발명의 화합물은 기면증, 특발성 과수면증, 과수면증, 수면 무호흡증 증후군, 기면증 증후군, 과수면을 특징으로 하는 과수면 증후군(예: 파킨슨병, 길랭-바레 증후군 또는 클라인 레빈 증후군), 알츠하이머병, 비만, 인슐린 저항성 증후군, 심부전, 골소실 관련 질환, 패혈증, 혼수상태 등의 의식장애, 마취 등으로 인한 부

작용 및 합병증, 또는 마취 길항제의 치료 또는 예방 약물로서 유용하다.

[0322] 일 실시예에서, 본 발명의 화합물은 오렉신-2 수용체 작용제 활성을 가지며 기면증의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

[0323] 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 제1형 기면증의 예방 또는 치료제로서 유용하다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 제2형 기면증의 예방 또는 치료제로서 유용하다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 기면증 및 주간과다졸림증(excessive daytime sleepiness)의 예방 또는 치료제로서 유용하다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 기면증, 탈력발작 및 주간과다졸림증의 예방 또는 치료제로서 유용하다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 기면증 및 탈력발작에 대한 예방 또는 치료제로서 유용하다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 주간과다졸림증에 대한 예방 또는 치료제로서 유용하다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 특발성 수면과다증(idiopathic hypersomnia)의 예방 또는 치료제로서 유용하다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea)의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

[0324] 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 오렉신-2 수용체 작용제 활성을 가지며, 파킨슨병에서 과수면증의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

[0325] 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 오렉신-2 수용체 작용제 활성을 가지며, 수면과다증의 예방 또는 치료제로서 유용하다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 오렉신-2 수용체 작용제 활성을 가지며, 파킨슨병과 관련된 주간과다졸림증의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

[0326] 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 오렉신-2 수용체 작용제 활성을 가지며, 암 및/또는 화학요법과 관련된 주간과다졸림증 또는 피로에 대한 예방 또는 치료제로서 유용하다.

[0327] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 기면증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0328] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 제1형 기면증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0329] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 제2형 기면증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0330] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 기면증 및 주간과다졸림증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0331] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 기면증, 탈력발작, 및 주간과다졸림증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0332] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 기면증 및 탈력발작을 치료하는 방법을 제공한다.

[0333] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 주간과다졸림증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0334] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 특발성 수면과다증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0335] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 주간과다졸림증 및 특발성 수면과다증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0336] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 폐쇄성 수면 무호흡증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0337] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 주간과다졸림증 및 폐쇄성 수면 무호흡증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0338] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 대상체는 화학식 I의 화합물이 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 대상체는 화학식 II의 화합물이 투여된다.

[0339] 화학식 I의 화합물의 용도와 관련하여 본 명세서에 기재된 각각의 실시양태는 또한 화학식 I-A의 화합물에 적용된다. 화학식 II의 화합물의 용도와 관련하여 본 명세서에 기재된 각각의 실시양태는 또한 화학식 II-A의 화합물에 적용된다.

[0340] 본 명세서에 기재된 임의의 조성물 또는 방법에서, 화학식 I-A, 화학식 I, 화학식 II-A 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 치료 유효량으로 존재 및/또는 투여된다.

[0341] *투여(Administration) / 복용량(Dosage) / 제제(Formulations)*

[0342] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0343] 본 발명의 약제학적 조성물에서 활성 성분의 실제 복용량 수준은 환자에게 독성이 없이 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대한 원하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 얻도록 다양할 수 있다.

[0344] 특히, 선택된 투여량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 투여 시간, 화합물의 배설 속도, 치료 기간, 화합물과 함께 사용되는 기타 약물, 화합물 또는 물질, 치료받는 환자의 나이, 성별, 체중, 상태, 일반적인 건강 및 이전 병력, 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사한 요인을 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.

[0345] 의학 박사, 예를 들어 의사(physician) 또는 수의사(veterinarian)는 당업자에게 필요한 약제학적 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하고 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키기 위해 필요한 것보다 낮은 수준에서 개시된 화합물을 투여하기 위해 약제학적 조성물의 투여를 시작할 수 있다.

[0346] 특정 실시예에서, 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 화합물을 복용량 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에 사용된 투여량 단위 형태는 치료될 환자를 위한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하고; 각 단위는 필요한 약학적 비히클과 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 개시된 화합물을 포함한다. 본 발명의 투여 단위 형태는 (a) 개시된 화합물의 독특한 특성 및 달성될 특정 치료 효과, 및 (b) 환자의 기면증 또는 탈력발작을 치료하기 위한 이러한 개시된 화합물을 배합/제제 분야에 내재된 제한에 의해 지시되고 이에 직접적으로 의존한다.

[0347] 한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제(excipients) 또는 담체(carriers)를 사용하여 제제화된다. 한 실시예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 치료 유효량의 개시된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

[0348] 일부 실시예에서, 개시된 화합물의 용량(dose)은 약 1 mg 내지 약 1,000 mg이다. 일부 실시예에서, 본 명세서에 기재된 조성물에 사용되는 개시된 화합물의 용량은 약 1,000 mg 미만, 또는 약 800 mg 미만, 또는 약 600 mg 미만, 또는 약 500 mg 미만, 또는 약 300 mg 미만이고, 또는 약 200 mg 미만, 또는 약 100 mg 미만, 또는 약 50 mg 미만, 또는 약 20 mg 미만, 또는 약 10 mg 미만일 수 있다. 예를 들어, 용량은 약 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg, 140 mg, 160 mg, 180 mg, 200 mg, 220 mg, 240 mg, 260 mg, 280 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 또는 약 600 mg이다.

[0349] 본 발명의 임의의 조성물의 투여 경로는 경구, 비강, 직장, 질내, 비경구, 협측, 설하 또는 국소를 포함한다. 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 경구 또는 비경구, 예를 들어, 경피, 경점막(예: 설하, 설측, (경)협측, (경)요도, 질(예: 경질 및 질주위), (내)비강 및 (경)직장), 방광내, 폐내, 십이지장내, 위내, 척추강내, 피하, 근육내, 피내, 동맥내, 정맥내, 기관지내, 흡입 및 국소 투여와 같은 임의의 적합한 경로에 의한 투여를 위해 제제화될 수 있다. 한 실시예에서, 바람직한 투여 경로는 경구이다.

[0350] 적합한 조성물 및 투여 형태는 예를 들어 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 겔 캡, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 시럽, 과립, 비드, 경피 패치, 겔, 분말, 펠렛, 마그마, 로젠지, 크림, 페이스트, 플라스터, 로션, 디스크, 좌약, 비강 또는 경구 투여용 액체 스프레이, 흡입용 건조 분말 또는 에어로졸 제제, 방광내 투여용 조성물 및 제제 등을 포함한다. 본 발명에 유용할 제제 및 조성물은 본 명세서에 기재된 특정 제형 및 조성물로 제한되지 않음을 이해해야 한다.

[0351] 경구 적용을 위해, 정제, 당의정, 액체, 점적제, 좌약 또는 캡슐, 캐플릿 및 젤캡이 특히 적합하다. 경구 사용을 위한 조성물은 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 정제의 제조에 적합한 불활성, 비독성 약학적 부형제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어 락토스와 같은 불활성 희석제; 옥수수 전분과 같은 과립화제 및 붕해제; 전분과 같은 결합제; 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함한다. 정제는 코팅되지 않거나, 품격을 위해 또는 활성 성분의 방출을 지연시키기 위해 공지된 기술로 코팅될 수 있다. 경구용 제제는 활성 성분이 불활성 희석제와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로도 제공될 수 있다.

[0352] 비경구 투여를 위해, 개시된 화합물은 주사 또는 주입, 예를 들어 정맥내, 근육내 또는 피하 주사 또는 주입, 또는 일시 투여 또는 연속 주입 투여를 위해 제제화될 수 있다. 현탁제, 안정화제 또는 분산제와 같은 기타 제제화제를 선택적으로 함유하는 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀젼이 사용될 수 있다.

[0353] 당업자는 일상적인 실험, 본 명세서에 기재된 특정 절차, 실시양태, 청구범위 및 실시예에 대한 수많은 등가물을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되며 여기에 첨부된 청구범위에 의해 보호된다. 예를 들어, 반응 시간, 반응 크기/부피, 및 용매, 촉매, 압력, 대기 조건(예: 질소 분위기) 및 환원/산화제과 같은 실험 시약을 포함하지만 이에 제한되지 않는 반응 조건의 수정은 당업계에서 인정하는 대안을 사용하고 일상적인 실험만 사용하는 것은 본 출원의 범위 내에 있음을 이해해야 한다.

[0354] 값 및 범위가 본원에 제공되는 경우, 이들 값 및 범위에 포함되는 모든 값 및 범위는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 게다가, 이러한 범위 내에 속하는 모든 값, 뿐만 아니라 값 범위의 상한 또는 하한도 본 출원에 의해 고려된다.

[0355] 하기 실시예는 본 발명의 측면을 추가로 예시한다. 그러나, 이들은 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 교시 또는 개시내용을 결코 제한하지 않는다.

[0356] **실시예**

[0357] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가 제한으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실행은 달리 명시되지 않는 한, 당해 기술 분야의 기술 범위 내에 있는 유기 합성, 세포 생물학, 세포 배양, 분자 생물학, 형질전환 생물학, 미생물학 및 면역학의 통상적인 기술을 사용할 것이다.

[0358] *일반 절차*

[0359] *실시예 1: 합성 절차*

[0360] 본 발명의 화합물의 제조를 위한 합성 절차는 통상의 기술자가 용이하게 이용할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 출발 물질은 일반적으로 상업적 출처에서 얻었다.

[0361] 아래의 합성 예에서는 다음 약어가 사용된다.

[0362] AcOH = 아세트산(acetic acid)

[0363] DCM = 디클로로메탄(dichloromethane)

[0364] MsCl = 메탄설포닐 클로라이드(methanesulfonyl chloride)

[0365] SFC = 초임계 유체 크로마토그래피(supercritical fluid chromatography)

[0366] MeOH = 메탄올(methanol)

[0367] DABCO = 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)

[0368] THF = 테트라하이드로푸란(tetrahydrofuran)

[0369] EtOH = 에탄올(ethanol)

[0370] $PtO_2$ = 이산화 백금(platinum dioxide)

[0371] HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate)

[0372] DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민(N,N-diisopropylethylamine)

[0373] ACN or MeCN = 아세토니트릴(acetonitrile)

[0374] $NEt_3$ or TEA = 트리에틸아민(triethylamine)

[0375] PE = 석유 에테르(petroleum ether)

[0376] EtOAc = 에틸 아세테이트(ethyl acetate)

[0377] DMF = 디메틸 포름아미드(dimethyl formamide)

[0378] TFA = 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid)

[0379] EA = 에틸 아세테이트(ethyl acetate)

[0380] $LiOH \cdot H_2O$ = 수산화리튬 일수화물(lithium hydroxide monohydrate)

[0381] NMO = N-메틸모르폴린-N-옥사이드(N-methylmorpholine-N-oxide)

[0382] min = 분(minutes)

[0383] hr = 시간(hours)

[0384] NaH = 수소화나트륨(sodium hydride)

[0385] $Pd_2(dba)_3$ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(tris(dibenzylidene acetone)dipalladium(0))

[0386] MeI = 요오드화 메틸(methyl iodide)

[0387] DMSO = 디메틸 설폭사이드(dimethyl sulfoxide)

[0388] TMSOTf = 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트(trimethylsilyl tri fluoromethanesulfonate)

[0389] i-PrOH = 이소프로판올(isopropanol)

[0390] $PPh_3$ = 트리페닐포스핀(triphenylphosphine)

[0391] DIAD = 디이소프로필 아조디카르복실레이트(diisopropyl azodicarboxylate)

[0392] Pd/C = 팔라듐/탄소(palladium on carbon)

[0393] XantPhos = 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(4,5-bis(diphenyl phosphino)-9,9-dimethylxanthene)

[0394] Boc = tert-부틸옥시카르보닐(tert-butyloxycarbonyl)

[0395] Ms = 메탄술포닐(methanesulfonyl)

[0396] Bn = 벤질(benzyl)

[0397] Cbz = 카르복시벤질(carboxybenzyl)

[0398] TBS = tert-부틸디메틸실릴(tert-butyldimethylsilyl)

[0399] TfO = 트리플루오로메탄술포네이트(trifluoromethanesulfonate)

[0400] KHMDS = 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 용액(Potassium bis(trimethyl silyl)amide solution)

[0401] $BH_3Me_2S$ = 보란 디메틸 설파이드 복합체(borane dimethyl sulfide complex)

[0402] TMSCl = 클로로트리메틸실란(chlorotrimethylsilane)

[0403] DMPU = 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미디논(1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone)

[0404] LDA = 리튬 디이소프로필아미드(lithium diisopropylamide)

[0405] DBU = 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec -7-ene)

[0406] PMB = 파라-메톡시벤지(para-methoxybenzy)

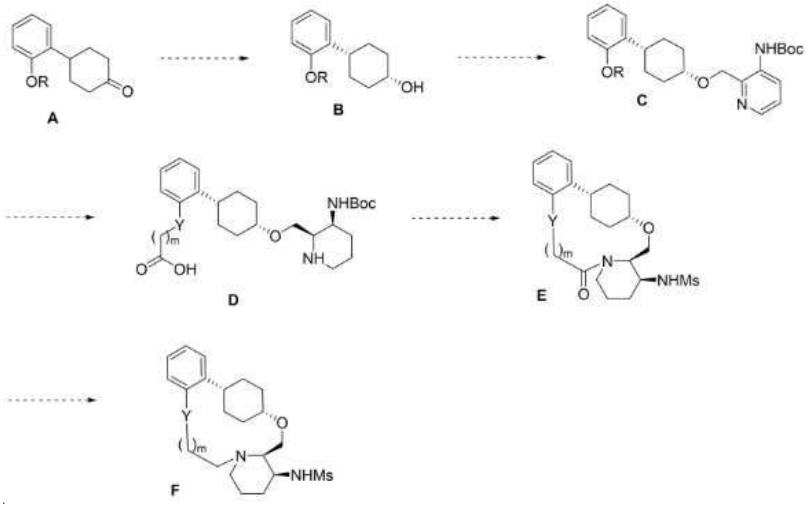
[0407] Et = 에틸(ethyl)

[0408] Me = 메틸(methyl)

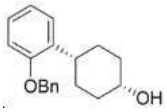
[0409] CMPI = 2-클로로-1-메틸피리디늄 요오다이드(2-chloro-1-methylpyridinium iodide)

[0410] $IrCl(CO)(PPh_3)_2$ = 비스(트리페닐포스핀)이리듐(I) 카르보닐 클로라이드(bis (triphenylphosphine)iridium(I) carbonyl chloride)

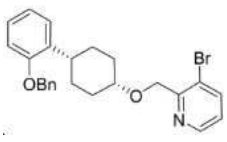
[0411] 반응식 1

[0412] 


[0413] *실시예 1.1*

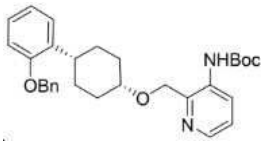
[0414] 


[0415] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 5-L 4구 둥근 바닥 플라스크(round-bottom flask)에 테트라하이드로푸란(2.1 L) 중 4-[2-(벤질옥시)페닐]사이클로헥산-1-온(210 g, 749 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이어서, 0℃에서 교반하면서 L-셀렉트라이드(1 mol/L in THF)(1123 mL, 5257 mmol, 1.50 당량)를 적가하였다. 생성된 용액은 실온(room temperature)에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 물/얼음을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 염수(brine)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100-1:5)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 137 g(64%)의 (1s,4s)-4-[2-(벤질옥시)페닐]시클로헥산-1-올을 고체로서 수득하였다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 - 7.26 (6H, m), 7.16 (1H, dd), 6.98 - 6.90 (2H, m), 5.09 (2H, s), 4.13 (1H, s), 3.12 - 3.02 (1H, m), 1.93 - 1.82 (4H, m), 1.73 - 1.41 (4H, m).

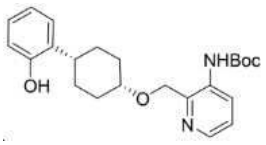
[0416] 


[0417] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 2-L 4구 둥근 바닥 플라스크에 테트라히드로푸란(200 mL)에 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 NaH(60% wt, 26.9 g, 2.00당량)를 넣었다. 이어서, THF(200 mL) 중 (1s,4s)-4-[2-(벤

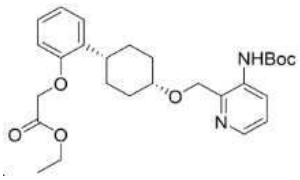
질옥시)페닐]시클로헥산-1-올(95 g, 336 mmol, 1.00 당량)의 용액을 50-55℃에서 교반하면서 적가하였다. 2시간 동안 교반한 다음, 여기에 THF(550mL) 중 3-브로모-2-(브로모메틸)피리딘(143.5 g, 571 mmol, 1.70 당량)의 용액을 50-55℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 50-55℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시켰다. 이어서, 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100-1:2)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 94 g(62%)의 3-브로모-2-([[(1s,4s)-4-[2-(벤질옥시)페닐]시클로헥실]옥시]메틸)피리딘을 고체로서 수득하였다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 7.48 - 7.26 (6H, m), 7.18 - 7.14 (2H, m), 6.98 - 6.91 (2H, m), 5.12 (2H, s), 4.77 (2H, s), 3.86 (1H, s), 3.17 - 3.10 (1H, m), 2.20 - 2.15 (2H, m), 1.98 - 1.88 (2H, m), 1.69 - 1.57 (4H, m).

[0418] 

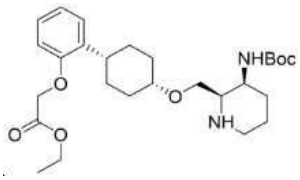

[0419] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 2-L 4구 둥근 바닥 플라스크에 디옥산(840 mL) 중 Xantphos(10.7 g, 18 mmol, 0.10 당량), $Cs_2CO_3$(84 g, 258 mmol, 1.39 당량), 3-브로모-2-([[(1s,4s)-4-[2-(벤질옥시) 페닐]시클로헥실]옥시]메틸)피리딘(84 g, 185 mmol, 1.00 당량), $Pd_2(dba)_3$(8.5 g, 9 mmol, 0.05 당량) 및 tert-부틸 카바메이트(26 g, 222 mmol, 1.20 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여과된 액체(filtrate, 여액)를 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100-1:4)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 74 g(82%)의 tert-부틸 N-[2-([[(1s,4s)- 4-[2-(벤질옥시)페닐]사이클로헥실]옥시]메틸)피리딘-3-일]카바메이트를 고체로서 수득하였다.

[0420] 

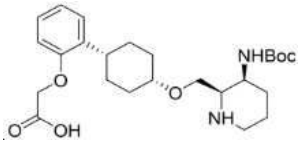

[0421] 2-L 3구 둥근 바닥 플라스크에 에틸 알코올(740 mL) 중 tert-부틸 N-[2-([[(1s,4s)-4-[2-(벤질옥시)페닐]시클로헥실]옥시]메틸)피리딘-3-일]카바메이트(74 g, 151 mmol, 1.00 당량) 및 Pd/C(7.4 g, 10% wt)을 넣은 다음, 수소 기체를 통과시켰다. 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여과된 액체를 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100-1:2)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 51.36 g(85%)의 tert-부틸 N-[2-([[(1s,4s)-4-(2-하이드록시페닐)시클로헥실]옥시]메틸)피리딘-3-일]카르바메이트를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M+H]+ = 399.1; $^1$H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 8.65 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.19 (1H, q), 7.26 - 7.21 (1H, m), 7.09 - 7.03 (1H, m), 6.92 - 6.86 (1H, m), 6.75 (1H, q), 5.77 (1H, s), 4.84 (1H, s), 3.80 (1H, s), 2.94 - 2.93 (1H, m), 2.15 - 2.06 (2H, m), 1.88 - 1.47 (7H, m), 1.45 (9H, s), 1.26 (1H, d).

[0422] 

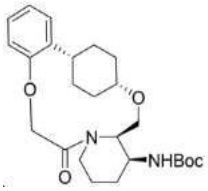

[0423] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 250-mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 N-[2-([[(1s,4s)-4-(2-하이드록시페닐)시클로헥실]옥시]메틸)피리딘-3-일]카바메이트(8 g, 20.075 mmol, 1 당량), $K_2CO_3$(13.97 g, 100.35 mmol, 5 당량), 아세톤(120 mL) 및 에틸 브로모아세테이트(5.03 g, 30.119 mmol, 1.5 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여과된 액체를 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]아세테이트(8.7 g, 89.43%)를 황색(yellow) 오일로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 485.

[0424] 

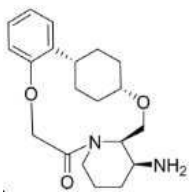
[0425] 수소 분위기 하에 실온에서 MeOH(142 mL) 및 AcOH(15.8 mL) 중 에틸 2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]아세테이트(7.89 g, 16.268 mmol, 1 당량)의 교반된 혼합물에 $PtO_2$(1.85 g, 8.142 mmol, 0.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 감압 하에 농축하였다. 반응물을 0℃에서 sat. $NaHCO_3$(수용성)으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 $CH_2Cl_2$(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 x 200mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체를 감압 하에 농축하여 부분입체이성질체 시스 및 트랜스 혼합물(7 g, 88.7%)을 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 에틸 2-(2-((1S,4s)-4-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)아세테이트의 시스-라세미 혼합물(4.1 g) 및 트랜스-라세미 혼합물(1.7 g)을 수득하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 491.

[0426] 

[0427] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 500-mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 2-(2-((1S,4s)-4-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)아세테이트의 시스-라세미 혼합물(4.1 g, 8.356 mmol, 1 당량), MeOH(30 mL), THF(60 mL), $H_2O$(30 mL) 및 수산화리튬(83 mg, 3.465 mmol, 5 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고 잔류물을 하기 조건에서 역상 플래쉬로 정제한 다음 동결 건조시켜 2-(2-((1s,4s)-4-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)사이클로헥실)페녹시)아세트산(2.35 g, 60.8%)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 463.

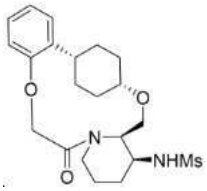
[0428] 

[0429] 2000-mL 둥근 바닥 플라스크에 2-(2-((1s,4s)-4-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)아세트산(100 mg, 0.216 mmol, 1 당량), MeCN(36 mL), DMF(9 mL), HATU(124 mg, 0.326 mmol, 1.51 당량) 및 DIPEA(56 mg, 0.436 mmol, 2.02 당량)을 질소 분위기에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 완전한 전환(full conversation)을 보여주었다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물 tert-부틸 ((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5[3]-일)카바메이트를 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 445.

[0430] 

[0431] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 500-mL 둥근 바닥 플라스크에 조 혼합물 tert-부틸 ((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-

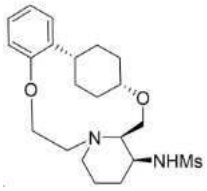
$5^3$-일)카바메이트(2 g, 4.499 mmol, 1 당량), DCM(120 mL), TFA(40 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 완전한 전환을 나타냈다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$5^3$-아미노-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로옥타판-6-온 32.1 g(800 mg, 51.6%)을 고체로서 수득하였다.




[0432] (화합물 2)

[0433] DCM(148 mL) 중 ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$5^3$-아미노-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로옥타판-6-온 32.1 g(900 mg, 2.613 mmol, 1 당량) 및 DIPEA(1.69 g, 13.064 mmol, 5 당량)에 MsCl(900 mg, 7.858 mmol, 3 당량)을 질소 분위기 하에 실온에서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 50 mL를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 생성된 용액을 3 x 200 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 라세미 조 생성물(800 mg, 72.46%)을 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 Prep-SFC로 정제하여 N-(($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤젠나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-일)메탄술폰아미드(270.6 mg, 27.1%)를 고체로서 수득하였고, 그의 거울상 이성질체인 N-(($2^1$R,$2^4$R,$5^2$S,$5^3$R)-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤젠나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-일)메탄술폰아미드(361.4 mg, 36.1%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z calculated for $C_{21}H_{30}N_2O_5S$ $[M+H]^+$ = 423.19, found $[M+H]^+$ = 423.15; $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 14.1, 9.4 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.77 - 2.49 (m, 2H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 2.06 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.82 (m, 2H), 1.68 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.10 - 1.45 (m, 4H).

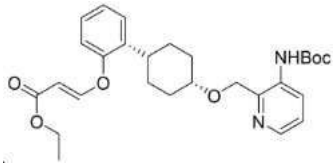
[0434] *실시예 1.2*




[0435] (화합물 6)

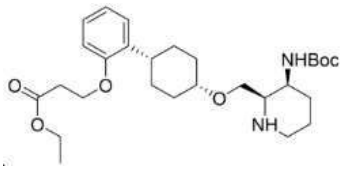
[0436] THF(3.56 mL) 중 (($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤젠나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-일)메탄술폰아미드(185 mg, 0.438 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 보란-메틸 설파이드 복합체(1.095 mL, 2.189 mmol, 5 당량)을 실온에서 적가하였다. 생성된 용액을 90분 동안 교반하였다. 90분 후, MeOH(3.60 mL)를 적가하고 혼합물을 실온에서 30분 더 교반되도록 하였다. 30분 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산(0:1-1:0)을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 123 mg(69%)의 N-(($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-일) 메탄술폰아미드를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 409; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.11 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz 1H), 6.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.78 (dt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.80 (td, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.14 - 2.94 (m, 3H), 2.93 (m, 3H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.63 (qd, J = 12.7, 4.2 Hz, 1H) 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.68 - 1.20 (m, 8H), 1.10 (m, 1H).

[0437] *실시예 1.3*



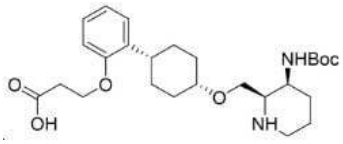

[0438]

[0439] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 THF(11 mL) 중 에틸 프로피올레이트(295.41 mg, 3.011 mmol, 1.20 당량) 및 DABCO(28.15 mg, 0.251 mmol, 0.10 당량)의 용액을 0℃에서 넣었다. 여기에 THF(1 mL) 중 tert-부틸 N-[2-([[(1s,4s)-4-(2-하이드록시페닐)사이클로헥실]옥시]메틸)피리딘-3-일]카바메이트(1.00 g, 2.509 mmol , 1.00 당량)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20 mL의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 3 x 15 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 1 x 20 mL의 염수로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시킨 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(4:1)을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 적용하였다. 이로써 1.1 g(80.25%)의 에틸 (E)-3-(2-((1s,4s)-4-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)아크릴레이트를 담황색(light yellow) 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M+H]+ = 497.



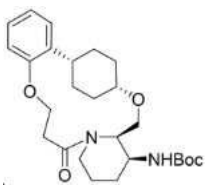

[0440]

[0441] 수소 분위기 하에, 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 (E)-3-(2-((1s,4s)-4-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)아크릴레이트(1.05 g, 2.114 mmol, 1.00 당량), EtOH(9.00 mL, 195.358 mmol, 1.00 당량), AcOH(1.00 mL, 17.452 mmol, 1.00 당량) 및 $PtO_2$(240.07 mg, 1.057 mmol, 0.50 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과된 액체를 수집하고 농축하였다. 생성된 잔류물의 pH 값은 포화 $NaHCO_3$용액(100%)로 8로 조절되었다. 생성된 용액을 3 x 30 mL의 디클로로메탄으로 추출하고 $Na_2SO_4$로 건조시킨 다음 농축하였다. 잔류물을 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 그 결과, 280 mg(18.10%)의 에틸 3-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)프로파노에이트를 담황색 오일로서 생성되었다. LCMS (ESI): m/z [M+H]+ = 505.




[0442]

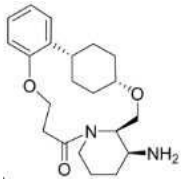
[0443] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 10-mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 3-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)프로파노에이트(200.00 mg, 0.396 mmol, 1.00 당량), THF(1.00 mL), $H_2O$(1.00 mL) 및 수산화 리튬(47.46 mg, 1.982 mmol, 5.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 수득한 잔류물을 Flash-Prep-HPLC로 정제하여 80 mg(42.35%)의 3-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)프로판산을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M+H]+ = 477.



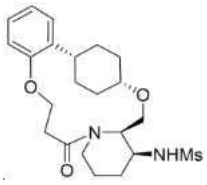

[0444]

[0445] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 40-mL 둥근 바닥 플라스크에 3-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)프로판산(25.00 mg, 0.052 mmol, 1.00 당량),

HATU(29.92 mg, 0.079 mmol, 1.50 당량), DIPEA(13.56 mg, 0.105 mmol, 2.00 당량) 및 ACN(7.00 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 Flash-Prep-HPLC로 정제하여 100 mg(80.31%)의 tert-부틸 ((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,9-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로노나판-5[3]-일)카바메이트를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M+H]+ = 459.

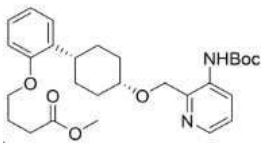
[0446] 

[0447] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 ((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,9-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로노나판-5[3]-일)카바메이트(100.00 mg, 0.218 mmol, 1.00 당량), DCM(7.50 mL) 및 $CF_3COOH$(2.50 mL, 33.658 mmol, 154.35 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 Flash-Prep-HPLC로 정제하여 20 mg(25.59%)의 (2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-5[3]-아미노-3,9-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥사나시클로노나판-6-온의 라세미체(racemate)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 359.

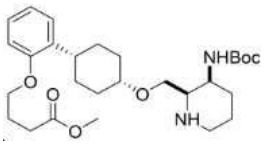
[0448]  (화합물 1)

[0449] 10-mL 둥근 바닥 플라스크에 (2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-5[3]-아미노-3,9-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥사나시클로노나판-6-온(20.00 mg, 0.056 mmol, 1.00 당량), DCM(2.00 mL), $NEt_3$(11.29 mg, 0.112 mmol, 2.00 당량), 및 MsCl(7.67 mg, 0.067 mmol, 1.20 당량)을 0℃에서 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 Flash-Prep-HPLC로 정제하여 5 mg(19.67%)의 N-((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,9-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤젠-2(1,4)-시클로헥산나시클로노나판-5[3]-일)메탄술폰아미드를 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 437; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.70 (m, 2H), 4.57 - 4.11 (m, 3H), 3.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 28.1, 9.6 Hz, 3H), 3.54 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.17 (m, 3H), 1.92 - 1.64 (m, 4H), 1.58 - 0.94 (m, 6H).

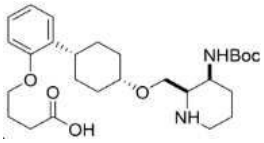
[0450] *실시예 1.4*

[0451] 

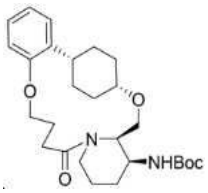
[0452] 아세톤(40.00 mL) 중 tert-부틸 N-[2-([[(1s,4s)-4-(2-히드록시페닐)시클로헥실]옥시]메틸)피리딘-3-일]카바메이트(2.00 g, 5.019 mmol, 1.00 당량) 및 $K_2CO_3$(3.47 g, 25.094 mmol, 5.00 당량)의 교반된 용액에 실온에서 메틸-4-브로모부타노에이트(1.82 g, 10.038 mmol, 2.00 당량)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 PE/EtOAc(5:1)로 용리하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]부타노에이트(1.65 g, 65.93%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 499.

[0453] 

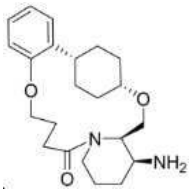
[0454] AcOH/MeOH(20.00 mL/180.00 mL) 중 메틸 4-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]부타노에이트(1.65 g, 3.309 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 $PtO_2$(375.72 mg, 1.655 mmol, 0.50 당량)를 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(3 x 100 mL)로 세척하였다. 여과된 액체를 감압하에 농축하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(aq.)로 pH 7로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 $CH_2Cl_2$(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1 x 100mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체를 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 505.3.

[0455] 

[0456] THF/$H_2O$(30.00 mL/30.00 mL) 중 메틸 4-(2-((1S,4s)-4-((시스-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)부타노에이트(1.65 g, 3.269 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 수산화 리튬(391.52 mg, 16.347 mmol, 5.00 당량)을 질소 분위기 하에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl(1N)로 pH 7로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-((1S,4s)-4-((시스-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)부탄산(800 mg, 49.87%)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 491.3.

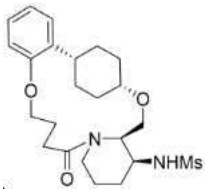
[0457] 

[0458] 아세토니트릴/DMF(80.00 mL/10.00 mL) 중 4-(2-((1S,4s)-4-((시스-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페녹시)부탄산(800.00 mg, 1.631 mmol, 1.00 당량) 및 HATU(1239.94 mg, 3.261 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 DIPEA(632.20 mg, 4.892 mmol, 3.00 당량)을 질소 분위기 하에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 ((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,10-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로데카판-5[3]-일)카바메이트의 라세미체(600 mg, 77.86%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 473.4.

[0459] 

[0460] DCM(6.00 mL) 중 tert-부틸 ((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,10-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로데카판-5[3]-일)카바메이트(200.00 mg, 0.423 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 TFA(2.00 mL)를 상온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(aq.)로 pH 7로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 $CH_2Cl_2$(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체를 감압하에 농축하였

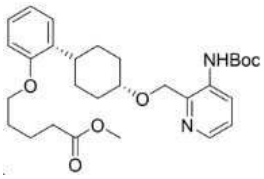
다. 조 생성물을 추가 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 373.2.

[0461] 

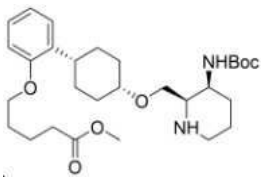
(화합물 4)

[0462] DCM(6.00 mL) 중 ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$5^3$-아미노-3,10-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로데카판-6-온(150.00 mg, 0.403 mmol, 1.00 당량) 및 TEA(81.49 mg, 0.805 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 MsCl(50.74 mg, 0.441 mmol, 1.10 당량)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 생성물의 라세미체(60 mg, 33.07%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M+H]+ = 451.2. 라세미체(60 mg)는 키랄 HPLC로 정제하여 10.8 mg의 N-(($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-6-옥소-3,10-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)시클로헥산나시클로데카판-$5^3$-일)메탄술폰아미드를 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 451.15; $^1$H NMR (300 MHz, methanol-$d_4$): δ 7.20 - 6.99 (m, 2H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 4.68 - 4.47 (m, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 4.07 - 3.62 (m, 4H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.84 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.42 (m, 4H), 2.21 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.79 (m, 3H), 1.69 - 1.29 (m, 6H).

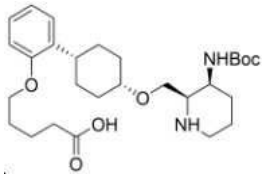
[0463] *실시예 1.5*

[0464] 


[0465] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 40-mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 N-[2-([[(1s,4s)-4-(2-히드록시페닐)시클로헥실]옥시]메틸)피리딘-3-일]카바메이트(200.00 mg, 0.502 mmol, 1.00 당량), 메틸 5-브로모펜타노에이트(587.37 mg, 3.011 mmol, 6 당량), $K_2CO_3$(416.17 mg, 3.011 mmol, 6 당량), 아세톤(50.00 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 50℃에서 밤새 1(일) 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼(EtOAc:PE = 4:1)에 적용하여 240 mg(93.28%)의 메틸 5-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]펜타노에이트를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): $C_{29}H_{40}N_2O_6$ 에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ = 513.3, 실측치 $[M+H]^+$ = 513.4.

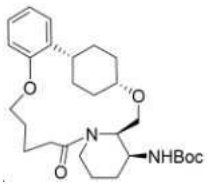
[0466] 


[0467] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 5-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]펜타노에이트(1.10 g, 2.146 mmol, 1.00 당량), MeOH(50.00 mL), AcOH(5.00 mL), $PtO_2$(818.59 mg, 3.605 mmol, 1.68 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 용액의 pH 값을 $NaHCO_3$수용액으로 8로 조정하였다. 생성된 용액을 4 x 50 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 400 mg의 메틸 5-[2-[(1s,4s)-4-[[시스-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시]시클로헥실]페녹시]펜타노에이트를 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS(ESI): $C_{29}H_{46}N_2O_6$에 대해 계산된 m/z [M+H]+ = 519.3, 실측치 [M+H]+ = 519.4.

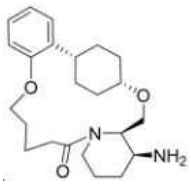
[0468] 

[0469] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 100-mL 둥근 바닥 플라스크에

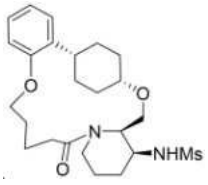
[0470] 메틸 5-[2-[(1s,4s)-4-[[시스-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시]시클로헥실]페녹시]펜타노에이트(265.00 mg, 0.511 mmol, 1.00 당량), LiOH·$H_2O$(107.20 mg, 2.554 mmol, 5.00 당량), $H_2O$(10.00 mL), THF(25.00 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 조생성물을 역상 HPLC로 정제하여 260 mg(99.67%)의 리티오 5-[2-[(1s,4s)-4-[[시스-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2 -일]메톡시]시클로헥실]페녹시]펜타노에이트를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): $C_{28}H_{44}N_2O_6$에 대해 계산된 m/z, $[M+H]^+$ = 505.3, 실측치 $[M+H]^+$ = 505.4.

[0471] 

[0472] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 리티오 5-[2-[(1s,4s)-4-[시스-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시]사이클로헥실]페녹시]펜타노에이트(250.00 mg, 0.490 mmol, 1.00 당량), HATU(279.25 mg, 0.734 mmol, 1.50 당량), DIPEA(148.63 mg, 1.469 mmol, 3.00 당량), DMF(10 mL), MeCN(20 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 210 mg(88.13%)의 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-6-옥소-3,11-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로운데카판-5$^3$-일)카바메이트를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): $C_{28}H_{42}N_2O_5$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ = 487.3, 실측치 $[M+H]^+$ = 487.3.

[0473] 

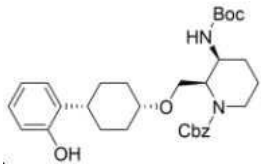
[0474] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-6-옥소-3,11-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로운데카판-5$^3$-일)카바메이트(라세미체, 210.00 mg, 0.432 mmol, 1.00 당량), TFA(10.00 mL), DCM(30 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 용액의 pH 값을 $NaHCO_3$(1 mol/L)로 8로 조정하였다. 생성된 용액을 3 x 50 mL의 디클로로메탄으로 추출하여 165 mg(98.92%)의 (2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-5$^3$-아미노-3,11-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로운데카판-6-온을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): $C_{23}H_{34}N_2O_3$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ = 387.3, 실측치 $[M+H]^+$ = 387.4.

[0475]  (화합물 3)

[0476] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 (2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-5$^3$-아미노-3,11-디옥

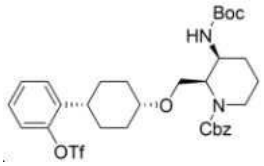
사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로운데카판-6-온(라세미체, 100.00 mg, 0.259 mmol, 1.00 당량), DIPEA(78.54 mg, 0.776 mmol, 3 당량), MsCl(59.27 mg, 0.517 mmol, 2 당량), DCM(20.00 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이어서, 물 50 mL를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 생성된 용액을 3 x 50 mL의 디클로로메탄으로 추출한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 역상 컬럼(MeCN/$H_2O$ = 1:1, 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)으로 정제하였다. 이어서, 라세미 생성물을 키랄-HPLC에 의해 정제하여 50 mg(41.60%)의 N-((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,11-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로운데카판-5[3]-일)메탄설폰아마이드를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): $C_{24}H_{36}N_2O_5S$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ = 465.2, 실측치 $[M+H]^+$ = 465.2; 1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.57 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.20 (m, 6H), 2.13 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.57 - 1.36 (m, 5H).

[0477] *실시예 1.6*



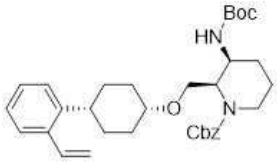

[0478]

[0479] THF(130 mL) 중 tert-부틸 ((2R,3S)-2-((((1s,4S)-4-(2-히드록시페닐)시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-3-일)카르바메이트(8.03 g, 19.85 mmol) 및 탄산 칼륨(8.23 g, 59.5 mmol)의 교반 현탁액에 벤질 클로로포르메이트(3.40 mL, 23.82 mmol)를 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 추가로 벤질 클로로포르메이트 1 당량을 첨가하고 반응물을 50℃에서 4시간 동안 가열하였고, 이 시점에서 LC-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc(300 mL)로 희석하고, 물(300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하고, 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 0-60% EtOAc)에 의해 정제하여 벤질 (2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((((1s,4S)-4-(2-히드록시페닐)시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(9.00 g, 16.71 mmol, 84% 수율)를 고체로서 수득하였다. (ESI): $C_{31}H_{42}N_2O_6$에 대한 m/z $[M-H]^-$ = 537.4.



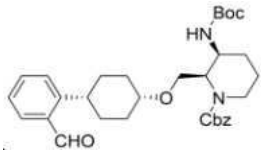

[0480]

[0481] 벤질 (2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((((1s,4S)-4-(2-히드록시페닐)시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(8.96 g, 16.63 mmol)을 DMF(95mL)에 용해시킨 다음, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술폰아미드(8.02 g, 22.45 mmol) 및 탄산칼륨(3.10 g, 22.45 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 이 시점에서 LC-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 물(400 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 수성 층을 EtOAc(3 x 1200 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 $(MgSO)_4$로 건조, 여과 및 농축하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0-60% EtOAc)로 정제하여 벤질 (2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((((1s,4S)-4-(2-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)페닐)시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(8.40 g, 12.52 mmol, 75% 수율)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M-H]^-$ $C_{32}H_{41}F_3N_2O_8S$ = 669.4.



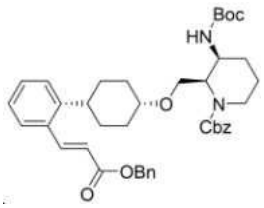
[0482]

[0483] 건조 n-프로판올(35 mL) 중 벤질 (2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((((1s,4S)-4-(2-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)페닐)시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.90 g, 2.83 mmol), 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(0.46 g, 3.40 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착체(1.85 g, 2.27 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.40 mL, 2.83 mmol)을 첨가하고 시스템을 배기시키고 질소로 3회 퍼징하였다. 반응 혼합물을 교반하고 90℃에서 2시간 동안 가열한 후, LC-MS가 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0-60% EtOAc)로 정제하여 벤질 (2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((((1s,4S)-4-(2-비닐페닐)사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1 카복실레이트(1.08 g, 1.97 mmol, 70% 수율)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): $C_{33}H_{44}N_2O_5$에 대한 m/z $[M-H]^-$ = 547.4.



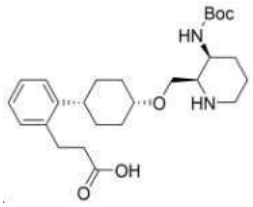
[0484]

[0485] THF(8 mL), 아세톤(8 mL) 및 물(1.5 mL) 중 벤질 (2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((((1s,4S)-4-(2-비닐페닐)시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(0.82 g, 1.50 mmol)의 용액에 NMO(0.21 g, 1.80 mmol) 및 사산화오스뮴(0.12 mL, 0.015 mmol)을 첨가하였다. 3시간 후, LC-MS는 디올로의 완전한 전환을 나타내었다. 반응물을 고체 $NaHSO_3$로 켄칭하고, EtOAc(8 mL)로 희석하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 디올을 THF(8 mL) 및 물(4 mL)에 용해시킨 다음, 과요오드산나트륨(0.37 g, 1.71 mmol)으로 직접 처리하고 반응물을 1시간 동안 교반하도록 하고, 이 시점에서 LC-MS는 원하는 알데히드로의 완전한 전환을 확인하였다. 반응물을 $H_2O$(4 mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하고, $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 벤질 (2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((((1s,4S)-4-(2-포르밀페닐)사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.69 g, 1.25 mmol, 83% 수율)를 수득하였다. LCMS(ESI): $C_{32}H_{42}N_2O_6$에 대한 m/z $[M-H]^-$ = 549.4.



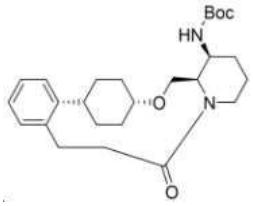
[0486]

[0487] 벤질 (2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((((1s,4S)-4-(2-포르밀페닐)사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(1.40 g, 2.54 mmol) 및 (2-(벤질옥시)-2-옥소에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드(2.50 g, 5.08 mmol)를 DCM(15 mL)에 용해시켰다. 이어서, 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(0.96 mL, 7.63 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반되도록 두었다. LC-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 수성 포화 $NH_4Cl$(35 mL)로 켄칭하고 상을 분리하였다. 수성 층을 DCM(3 x 45 mL)으로 추출하고, 합한 유기물을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0-60% EtOAc)로 정제하여 벤질 (2R,3S)-2-((((1s,4S)-4-(2-((E)-3-(벤질옥시)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)시클로헥실)옥시)메틸)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(1.27 g, 1.86 mmol, 73% 수율)를 고체로서 수득하였다. LC-MS는 E 대 Z 이성질체의 비율이 98:2임을 나타낸다. LCMS(ESI): $C_{41}H_{50}N_2O_7$에 대한 m/z $[M-Boc+2H]^+$ = 583.4.



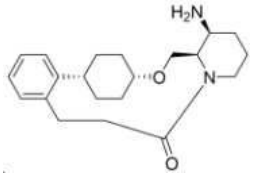
[0488]

[0489] 벤질 (2R,3S)-2-((((1s,4S)-4-(2-((E)-3-(벤질옥시)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)시클로헥실)옥시)메틸)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(1.26 g, 1.85 mmol)를 에탄올(22 mL)에 용해시켰다. 이어서, 탄소 상의 수산화팔라듐(20 중량%, 0.19 g, 0.28 mmol)을 첨가한 다음 포름산암모늄(0.58 g, 9.23 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 30분 동안 가열하였고, 이 시점에서 LC-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고 진공에서 농축하여 조 생성물을 수득하고 이를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM 중 0-40% MeOH)로 정제하여 3-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페닐)프로판산(0.58 g, 1.26 mmol, 68% 수율)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): $C_{26}H_{40}N_2O_5$에 대한 m/z $[M+H]^+$ = 461.4.



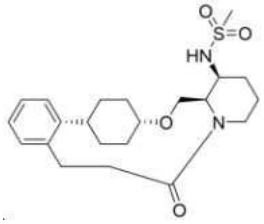
[0490]

[0491] MeCN(220 mL) 중 3-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)페닐)프로판산(0.037 g, 0.08 mmol)의 교반된 혼합물에 HATU(0.046 g, 0.12 mmol) 및 DIPEA(0.028 mL, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반되도록 놔두었고, 이 시점에서 LC-MS는 원하는 단량체의 ~40% 형성을 나타내었고 나머지는 이량체(dimeric) 생성물 및 약간의 미량 불순물이었다. 과량의 DIPEA를 몇 방울의 1M HCl로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 조 물질을 Gilson prep HPLC(($H_2O$ 중 0.2% $NH_4OH$) 중 10-95% 아세토니트릴)로 정제하여 tert-부틸((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-6-옥소-3-옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(0.0068 g, 0.015 mmol, 19% 수율)를 동결 건조 후 고체로서 수득하였다. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.31 (br d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.16 (apparent dd, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 2H), 3.54 (d, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 3H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.71 (m, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 4H), 1.43 - 1.24 (m, 12H); LCMS (ESI): $C_{26}H_{38}N_2O_4$ 에 대한 m/z $[M+H]^+$ = 443.4.



[0492]

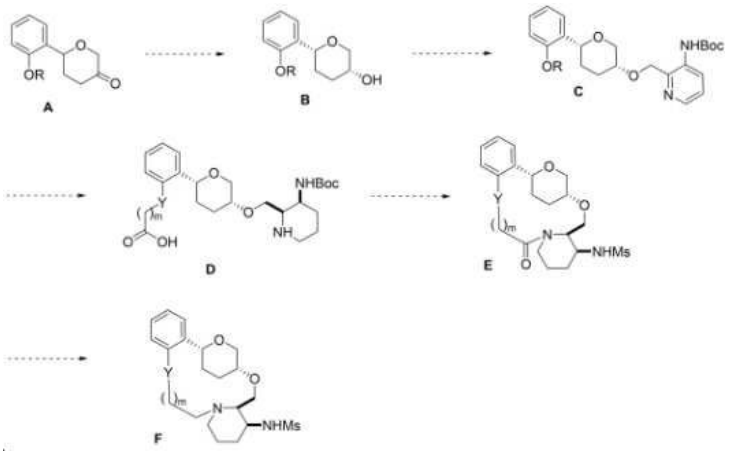
[0493] DCM(1.60 mL) 중 tert-부틸((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-6-옥소-3-옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(0.028 g, 0.063 mmol)의 교반된 혼합물에 TFA(0.32 mL)를 첨가하였다. 반응물을 45분 동안 교반되도록 놔두었고, 이 시점에서 LC-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 중성 pH에 도달할 때까지 반응물을 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하였다. 수성 층을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기물을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 (2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-5$^3$-아미노-3-옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤젠-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-6-온(0.019 g, 0.055 mmol, 88% 수율)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): $C_{21}H_{30}N_2O_2$에 대한 m/z $[M+H]^+$ = 343.3.



[0494] (화합물 10)

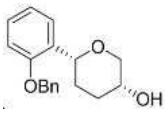
[0495] DCM(2.6 ml) 중 ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$5^3$-아미노-3-옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤젠-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-6-온(0.016 g, 0.047 mmol)의 교반된 혼합물에 DIPEA(0.041 mL, 0.23 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(10.92 μL, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이 시점에서 LC-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 물(1 mL)로 켄칭하고 수성 층을 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하고 이를 Gilson prep HPLC($H_2O$ 중 0.2% $NH_4OH$) 중 10-95% 아세토니트릴)로 정제하여 N-(($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-6-옥소-3-옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-일)메탄술폰아미드(0.0123 g, 0.029 mmol, 63% 수율)를 동결건조 후 고체로서 수득하였다. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.45 (br d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.87 - 2.65 (m, 4H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.30 (m, 4H); LCMS (ESI): $C_{22}H_{32}N_2O_4S$에 대한 m/z $[M+H]^+$ = 421.3. 라세미체의 두 거울상 이성질체는 키랄 SFC 분리에 의해 > 99% ee로 수득하였다.

[0496] 반응식 2




[0497]

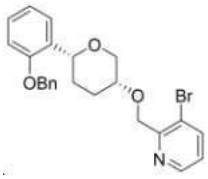
[0498] *실시예 1.7*




[0499]

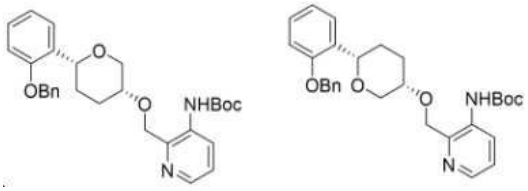
[0500] 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 6-[2-(벤질옥시)페닐]옥산-3-온(1.478 g, 5.235 mmol, 1 당량) 및 THF(15 mL) 및 L-셀렉트라이드(15.7 mL, 15.700 mmol, 3 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. $H_2O$(9.43 mg, 0.523 mmol, 0.1 당량) 및 EtOH(4.82 mg, 0.105 mmol, 0.02 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 30분 동안 교반한 다음, $H_2O_2$(30%)(2 mL, 85.845 mmol, 16.4 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 2 x 100 mL의 물로 세척하였다. 잔류물을 PE/EtOAc(4:1)로 용리하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-[2-(벤질옥시)페닐]옥산-3-올(960 mg, 64.5%)을 밝은 노란색(light yellow) 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 285.25; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.49 - 7.28 (m, 6H), 7.27 - 7.17

(m, 1H), 7.03 (dd, J = 1.1, 8.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.70 - 4.53 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 1.80 - 1.59 (m, 4H).



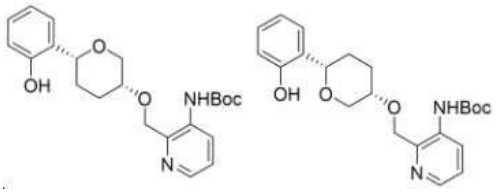
[0501]

[0502] THF(15 mL) 중 6-[2-(벤질옥시)페닐]옥산-3-올(0.96 g, 3.376 mmol, 1 당량) 및 NaH(0.68 g, 17.002 mmol, 5.04 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 3-브로모-2-(브로모메틸)피리딘(1.03 g, 4.085 mmol, 1.21 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. 0℃에서 물(10 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 물(20mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체를 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EtOAc(3:1)로 용리하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 Prep-키랄 HPLC로 정제하여 2-([[(3S,6S)-6-[2-(벤질옥시)페닐]옥산-3-일]옥시]메틸)-3-브로모피리딘(460 mg, 30%)을 밝은 노란색(light yellow) 오일, 및 2-([[(3R,6R)-6-[2-(벤질옥시)페닐]옥산-3-일]옥시]메틸)-3-브로모피리딘(464 mg, 30.3 %)을 밝은 노란색(light yellow) 오일로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 475.3.



[0503]

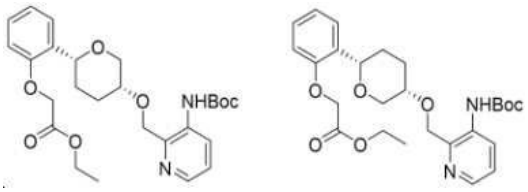
[0504] 디옥산(5 mL) 중 2-([[(3R,6R)-6-[2-(벤질옥시)페닐]옥산-3-일]옥시]메틸)-3-브로모피리딘(520 mg, 1.144 mmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 카바메이트(268 mg, 2.289 mmol, 2 당량)의 용액에 $Cs_2CO_3$(1.12 g, 3.433 mmol, 3 당량), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$(118 mg, 0.114 mmol, 0.1 당량), 및 XantPhos(132 mg, 0.229 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 PE/EtOAc(10:1)로 용리하는 Prep-TLC로 정제하여 tert-부틸 N-[2-([[(3R,6R)-6-[2-(벤질옥시)페닐]옥산-3-일]옥시]메틸)피리딘-3-일]카바메이트(500 mg, 89.1%)를 밝은 노란색(light yellow) 오일로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 491.3. 동일한 방법을 사용하여 상응하는 거울상 이성질체를 제조하여 tert-부틸 N-[2-([[(3S,6S)-6-[2-(벤질옥시)페닐]옥산-3-일]옥시]메틸)피리딘- 3-일]카바메이트(500 mg, 84.2%)를 고체로서 수득하였다.



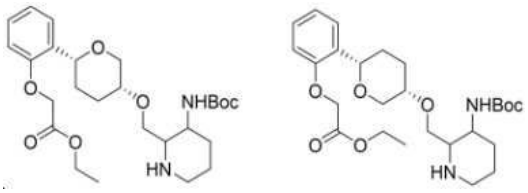
[0505]

[0506] MeOH(10 mL) 중 tert-부틸 N-[2-([[(3R,6R)-6-[2-(벤질옥시)페닐]옥산-3-일]옥시]메틸)피리딘-3-일]카바메이트(706 mg, 1.439 mmol, 1 당량) 및 Pd/C(153 mg)의 교반된 혼합물에 수소 대기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고 MeOH(3 x 3 mL)로 세척하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 N-[2-([[(3R,6R)-6-(2-히드록시페닐)옥산-3-일]옥시]메틸)피리딘-3-일]카바메이트(467 mg, 66.2%)를 고체로서 수득하였다. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.36 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 1.5, 4.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.7, 8.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.75 (t, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 4.86 - 4.74 (m, 2H), 4.60 (dd, J = 2.8, 10.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.02 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.81 (t, J = 14.3, 14.3 Hz, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.37 (d, J = 1.0 Hz, 9H). 동일한 방법을 사용하여 상응하는 거울상 이성질체를 제조하여 tert-부틸 N-[2-([[(3S,6S)-6-(2-히드록시페닐)

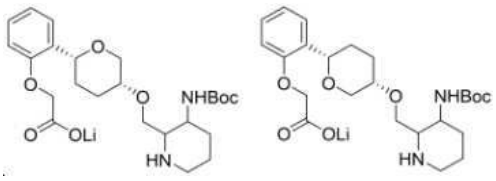
옥산-3-일]옥시]메틸)피리딘-3-일]카바메이트(446 mg, 64.1%)를 밝은 노란색 오일(light yellow)로서 수득하였다.

[0507] 

[0508] 아세톤(8 mL) 중 tert-부틸 N-[2-([[(3R,6R)-6-(2-히드록시페닐)옥산-3-일]옥시]메틸)피리딘-3-일]카바메이트(446 mg, 1.114 mmol, 1 당량) 및 $K_2CO_3$(770 mg, 5.568 mmol, 5 당량)의 혼합물에 에틸 브로모아세테이트(279 mg, 1.671 mmol, 1.5 당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 용액은 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여과된 액체를 진공하에 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC(PE/EtOAc = 3:1)로 정제하여 에틸 2-[2-[(2R,5R)-5-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)옥산-2-일]페녹시]아세테이트(461 mg, 85.1%)를 밝은 노란색 오일로서 수득하였다. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.63 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 1.5, 4.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 3.2, 7.9, 12.9 Hz, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 4H), 4.69 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 3.63 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.03 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 487.3. 동일한 방법을 사용하여 상응하는 거울상 이성질체를 제조하여 에틸 2-[2-[(2S,5S)-5-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)옥산-2-일]페녹시]아세테이트(490 mg, 86.4%)는 밝은 노란색 오일로서 수득하였다.

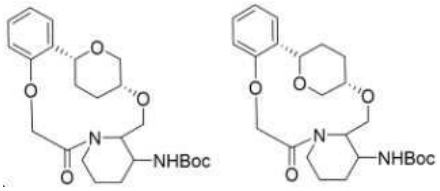
[0509] 

[0510] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 2-[2-[(2R,5R)-5-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)옥산-2-일]페녹시]아세테이트(461 mg, 0.947 mmol, 1 당량), AcOH(1 mL), MeOH(9 mL) 및 $PtO_2$(108 mg, 0.474 mmol, 0.5 당량)를 H2 분위기 하에 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여과된 액체를 진공하에 농축하였다. 잔류물을 20 mL의 포화 $NaHCO_3$로 희석하였다. 생성된 용액을 3 x 30 mL DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 30 mL로 세척하였다. 무수 $Na_2SO_4$로 건조하고 농축하였다. 이로써 에틸 2-[2-[(2R,5R)-5-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)옥산-2-일]페녹시]아세테이트(390 mg, 83.6%)를 황록색 오일(yellow green)로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 493.4. 동일한 방법을 사용하여 상응하는 거울상 이성질체를 제조하여 에틸 2-[2-[(2S,5S)-5-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)옥산-2-일]페녹시]아세테이트(407 mg, 81.9%)를 황록색 오일(yellow green)로서 수득하였다.

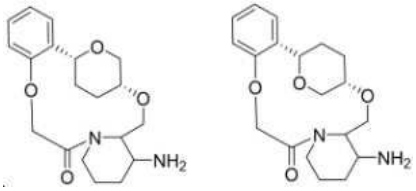
[0511] 

[0512] MeOH(1 mL)/THF(2 mL)/$H_2O$(1 mL) 중 에틸 2-[2-[(2R,5R)-5-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)옥산-2-일]페녹시]아세테이트(390 mg , 0.792 mmol, 1 당량) 및 $LiOH \cdot H_2O$(95 mg, 3.959 mmol, 5 당량)를 실온에서 공기 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC로 정제하여 리튬 2-(2-((2R,5R)-5-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)테트라히드로-2H-피란-2-일)페녹시)아세테이트(167 mg, 45.4%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 465.1. 동일한 방법을 사용하여 상응하는 거울상 이성질체를 제조하여 리튬 2-(2-((2S,5S)-5-((3-((tert-부톡시

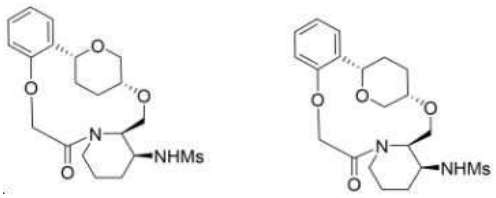
카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)테트라히드로-2H-피란-2-일)페녹시)아세테이트(160 mg, 42.4%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z [M+H]+ = 465.2.

[0513] 

[0514] 실온에서 DMF(3 mL), MeCN(15 mL) 중 리튬 2-(2-((2R,5R)-5-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)테트라히드로-2H-피란-2-일)페녹시)아세테이트(31 mg, 0.0668 mmol, 1 당량) 및 HATU(39mg, 0.100mmol, 1.5당량)의 혼합물에 DIEA(17 mg, 0.133 mmol, 2 당량)를 질소 대기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다. 동일한 방법을 사용하여 상응하는 거울상 이성질체를 제조하여 조 생성물을 수득하였으며, 이는 추가 정제 없이 직접 다음 단계에서 사용하였다.

[0515] 

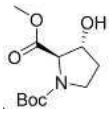
[0516] DCM(1mL) 중 tert-부틸 N-[(1R,19R)-10-옥소-8,18,21-트리옥사-11-아자테트라시클로[17.2.2.0^[2,7].0^[11,16]]트리코사-2,4,6-트리엔-15-일]카바메이트의 교반된 용액에 TFA(0.30 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 조 생성물(mg)을 Prep-HPLC로 정제하여 (1R,19R)-15-아미노-8,18,21-트리옥사-11-아자테트라시클로[17.2.2.0^[2,7].0^[11,16]]트리코사-2,4,6-트리엔-10-온(60 mg, 44.2%)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 347.1. 동일한 방법을 사용하여 상응하는 거울상 이성질체를 제조하여 (1S,19S)-15-아미노-8,18,21-트리옥사-11-아자테트라시클로[17.2.2.0^[2,7].0^[11,16]]트리코사-2,4,6-트리엔-10-온(54.5 mg, 43.9%)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 347.1.

[0517] 

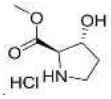
[0518] (화합물 9) (화합물 8)

[0519] DCM(10 mL) 중 (1R,19R)-15-아미노-8,18,21-트리옥사-11-아자테트라시클로[17.2.2.0^[2,7].0^[11,16]]트리코사-2,4,6-트리엔-10-온(60 mg, 0.173 mmol, 1 당량) 및 DIPEA(112 mg, 0.866 mmol, 5 당량)의 용액에 MsCl(60 mg, 0.520 mmol, 3 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 잔류물로 농축하여 65 mg의 조 생성물을 수득하고 이를 키랄 Prep-HPLC로 정제하여 10.2 mg의 N-((2$^2$R,2$^5$R,5$^2$R,5$^3$S)-6-옥소-2$^3$,2$^4$,2$^5$,2$^6$-테트라히드로-2$^2$H-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-2(2,5)-피라나-1(1,2)-벤제나시클로옥타판-5$^3$-일)메탄술폰아미드를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 425.1. 동일한 방법을 사용하여 상응하는 거울상이성질체를 제조하여 6.8 mg의 N-((2$^2$S,2$^5$S,5$^2$S,5$^3$R)-6-옥소-2$^3$,2$^4$,2$^5$,2$^6$-테트라히드로-2$^2$H-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-2(2,5)-피라나-1(1,2)-벤제나시클로옥타판-5$^3$-일)메탄술폰아미드를 고체로서 수득하였다.

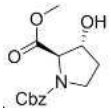
[0520] *실시예 1.8*

[0521] 

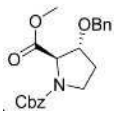
[0522] DMF(300mL) 중 (2R,3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피롤리딘-2-카르복실산(20.0 g, 86.487 mmol, 1.00 당량) 및 $K_2CO_3$(19.12 g, 138.380 mmol, 1.6 당량)의 교반된 혼합물에 MeI(14.85 g, 104.65 mmol, 1.21 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석한 다음, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체를 감압하에 농축하였다. 그 결과, 1-(tert-부틸) 2-메틸(2R,3R)-3-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(21 g, 99.00%)를 무색 오일로 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 246; 1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 4.45 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 47.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 - 3.46 (m, 2H), 2.14 (ddd, J = 13.7, 9.0, 4.9 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 22.4 Hz, 9H).

[0523] 

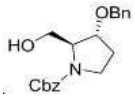
[0524] 1,4-디옥산(300.0 mL) 중 1-(tert-부틸) 2-메틸(2R,3R)-3-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(21 g, 85.618 mmol, 1.00 당량) 및 HCl(기체)(4N)의 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고 에틸 에테르로 세척하였다. 그 결과, 메틸 (2R,3R)-3-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트 하이드로클로라이드(14.4 g, 92.60%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 146.

[0525] 

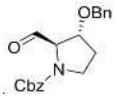
[0526] DCM(300.00 mL) 중 메틸(2R,3R)-3-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트 하이드로클로라이드(14.40 g, 79.286 mmol, 1.00 당량) 및 DIEA(25.62 g, 198.216 mmol, 2.50 당량)의 교반된 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 벤질 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 카보네이트(19.76 g, 79.286 mmol, 1.00 당량)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄(300 mL)으로 희석하였다. 생성된 혼합물을 2N HCl(수성)(500 mL x 3)로 세척하였다. 생성된 유기층을 염수로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체를 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EtOAc(2:3)로 용리하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-벤질 2-메틸(2R,3R)-3-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(18 g, 81.29%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 280; $^1H$ NMR(400MHz, CDCl3): δ 7.45 - 7.21(m, 5H), 5.31 - 4.96(m, 2H), 4.54 - 4.24(m, 2H), 3.88 - 3.53(m, 5H), 2 1H), 2.11(dd, J = 13.8, 4.6Hz, 1H), 1.95(dtt, J = 13.7, 6.7, 3.6Hz, 1H).

[0527] 

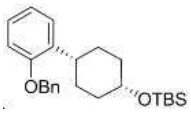
[0528] DCM(360.00 mL) 중 1-벤질 2-메틸(2R,3R)-3-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(18.00 g, 64.449 mmol, 1.00 당량) 및 벤질 브로마이드(16.53 g, 96.673 mmol, 1.5 당량)의 교반된 용액에 $Ag_2O$(44.81 g, 193.346 mmol, 3 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물은 주석 호일로 빛을 가리고 실온에서 2일 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM으로 세척하였다. 여과된 액체를 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EtOAc(5:1)로 용리하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-벤질 2-메틸(2R,3R)-3-(벤질옥시)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(17.2 g, 72.24%)를 무색 오일로 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 370; $^1H$ NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7.36 (dq, J = 16.0, 8.4, 7.1 Hz, 10H), 5.36 - 4.95 (m, 2H), 4.83 - 4.42 (m, 3H), 4.18 (q, J = 3.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.56 (m, 5H), 2.10 (dq, J = 8.1, 4.1 Hz, 2H).

[0529] 

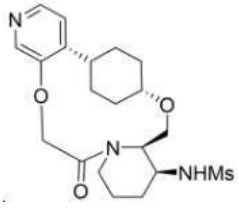
[0530] THF(400.00 mL) 중 1-벤질 2-메틸(2R,3R)-3-(벤질옥시)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(17.20 g, 46.560 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 $NaBH_4$(17.61 g, 465.598 mmol, 10.00 당량) 및 LiCl(19.74 g, 465.598 mmol, 10.00 당량)을 질소 분위기 하에 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각되도록 하였다. 0℃에서 포화 $NH_4Cl$(수성)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체를 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EtOAc(1:2)로 용리하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 (2S,3R)-3-(벤질옥시)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(15 g, 94.36%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 342; $^1H$ NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7.36 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 10H), 5.28 - 5.04 (m, 2H), 4.71 - 4.41 (m, 2H), 4.13 (q, J = 6.4, 5.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 27.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.43 (m, 5H), 2.04 (ddd, J = 11.3, 7.1, 3.5 Hz, 2H).

[0531] 

[0532] DCM(300.00 mL) 중 $(COCl)_2$(6.69 g, 52.723 mmol, 1.20 당량)의 교반된 용액에 DCM(50.00 mL) 중 DMSO(8.24 g, 105.446 mmol, 2.40 당량)의 용액을 질소 분위기 하에 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. DCM(50.00 mL) 중 벤질 (2S,3R)-3-(벤질옥시)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(15.00 g, 43.936 mmol, 1.00 당량)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, TEA(22.23 g, 219.679 mmol, 5.00 당량)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 $CH_2Cl_2$로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체를 감압하에 농축하였다. 잔류물을 헥산/EtOAc(3:1)로 용리하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 (2R,3R)-3-(벤질옥시)-2-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트(13.8 g, 80.71%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 340; $^1H$ NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.60 (d, J = 41.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 10H), 5.26 - 5.06 (m, 2H), 4.71 - 4.33 (m, 3H), 4.23 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.71 (ddt, J = 14.9, 10.1, 5.4 Hz, 2H), 2.14 (dt, J = 12.7, 4.4 Hz, 1H), 1.91 (dqd, J = 13.6, 8.8, 4.7 Hz, 1H).

[0533] 

[0534] DCM(150.00 mL) 중 (1s,4s)-4-[2-(벤질옥시)페닐]시클로헥산-1-올(8.00 g, 28.330 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 tert-부틸디메틸클로로실란(4.70 g, 31.163 mmol, 1.1 당량) 및 이미다졸(3.86 g, 56.661 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체를 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE로 용리시킨 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (((1s,4s)-4-(2-(벤질옥시)페닐)시클로헥실)옥시)(tert-부틸)디메틸실란(10 g, 88.99%)을 고체로서 수득하였다.

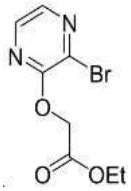
[0535]  (화합물 47)

[0536] HCl(기체) 중 tert-부틸 ((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(4,3)-피리디나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이

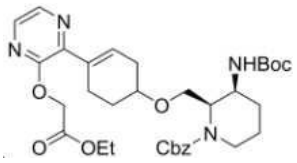
클로헥산나사이클로옥타판-5[3]-일)카바메이트(15.0 mg, 1.0 당량, 0.034 mmol)의 교반된 용액에 1,4-디옥산(5.0 mL)을 공기 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 공기 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 303.2.

[0537] 디클로로메탄(5.0 mL) 중 조(crude) 아민(15.0 mg, 1.0 당량, 0.043 mmol) 및 트리에틸아민(22.0 mg, 5.0 당량, 0.217 mmol)의 교반된 용액에 MsCl(24.9 mg, 5.0 당량, 0.21 mmol)을 공기 분위기 하에 실온에서 적가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 N-((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(4,3)-피리디나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-5[3]-일)메탄술폰아미드(1.0 mg, 5.0%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 423.2; $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.17 - 8.07 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.27 - 5.20 (m, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.58 - 3.56 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.20 (d, 2H), 1.90 (s, 4H), 1.74 (d, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.31 (s, 1H).

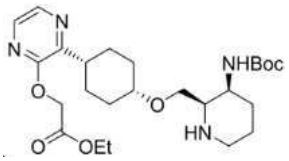
[0538] *실시예 1.10*

[0539] 

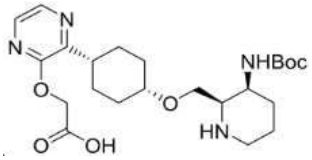

[0540] DMF(80 mL) 중 2-브로모-3-플루오로피라진(2.00 g, 1.0 당량, 11.3 mmol), $K_2CO_3$(3.12 g, 2.0 당량, 22.6 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-하이드록시아세테이트(0.94 g, 0.8 당량, 9.04mmol)를 공기 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(500 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고 무수 $Na_2SO_4$로 건조하였다. 여과 후 여과된 액체를 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-[(3-브로모피라진-2-일)옥시]아세테이트(1.70 g, 57.6%)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 262; $^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.00 (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 1.28 (t, 3H).

[0541] 

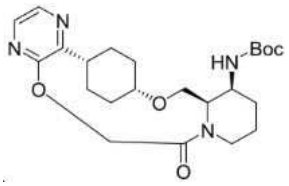

[0542] 디옥산(48 mL) 및 물(12 mL) 중 에틸 2-[(3-브로모피라진-2-일)옥시]아세테이트(1.60 g, 1.2 당량, 6.31 mmol) 및 벤질 3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-([[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔-1-일]옥시]메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(3.00 g, 1.0 당량, 5.26 mmol)의 교반된 용액에 $Na_2CO_3$(1.67 g, 3.0 당량, 15.8 mmol) 및 Pd(dppf)$Cl_2$(384 mg, 0.1 당량, 0.526 mmol)를 질소 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[([4-[3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피라진-2-일]시클로헥스-3-엔-1-일]옥시)메틸]피페리딘-1-카복실레이트(2.70 g, 82.2%)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 626; $^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.16 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.26 - 5.05 (m, 2H), 4.94 (t, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.06 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.96 - 2.71 (m, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.31 (d, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.72 (d, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.42 (d, 9H), 1.32 - 1.27 (m, 4H).

[0543] 

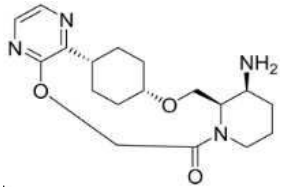
[0544] i-PrOH(300 mL) 중 벤질 3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[([4-[3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피라진-2-일]시클로헥스-3-엔-1-일]옥시)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(4.00 g, 1.0 당량, 6.40 mmol) 및 Pd/C(1.36 g, 2.0 당량, 12.8 mmol)의 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 i-PrOH로 세척하고 농축하여 잔류물을 수득하고 이를 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-((3-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)피라진-2-일)옥시)아세테이트(1.20 g, 38.1%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 494; $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.09 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 3.81 (q, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 2H), 2.70 (td, 1H), 2.08 (dd, 2H), 1.97 (td, 2H), 1.85 (dd, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 6H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (m, 3H).

[0545] 

[0546] 물(3 mL) 및 i-PrOH(20 mL) 중 에틸 2-([3-[4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]피라진-2-일]옥시)아세테이트(900 mg, 1.0 량, 1.83 mol)의 교반된 용액에 수산화 리튬(87.5 mg, 2.0 당량, 3.65 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. HCl(3.7 mL, 1M)을 첨가한 다음 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-((3-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)피라진-2-일)옥시)아세트산(600 mg, 70.7%)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 466.

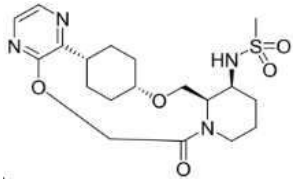
[0547] 

[0548] MeCN(500 mL) 중 2-((3-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)피라진-2-일)옥시)아세트산(500 mg, 1.0 당량, 1.08 mmol) 및 HATU(614 mg, 1.5 당량, 1.61 mmol)의 교반된 용액에 디이소프로필에틸아민(417 mg, 3.0 당량, 3.23 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과된 액체을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(2,3)-피라지나-5(2,1)- 피페리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(200 mg, 42.1%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 448; $^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.06 - 7.93 (m, 2H), 5.56 - 5.18 (m, 2H), 5.03 - 4.59 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.78 - 3.61 (m, 2H), 3.50 (td, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.62 (d, 1H), 2.38 - 2.05 (m, 3H), 2.03 - 1.78 (m, 4H), 1.76 - 1.55 (m, 5H), 1.40 (s, 13H).

[0549] 

[0550] 다이클로로메탄(10 mL) 중 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(2,3)-피라지나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(300 mg)의 교반된 용액에 TFA(2.00 mL)를 실온에서 첨

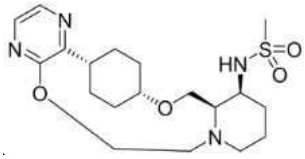
가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 수득하였고, 이를 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$5^3$-아미노-3,8-디옥사-1(2,3)-피라지나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-6-온(220 mg, 94.5%)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 347.



[0551] (화합물 55)

[0552] 디클로로메탄(8 mL) 중 ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$5^3$-아미노-3,8-디옥사-1(2,3)-피라지나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-6-온(260 mg, 1.0 당량, 0.751 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(484 mg, 5.0 당량, 3.75 mmol)의 교반된 용액에 MsCl(257.9 mg, 3.0 당량, 2.25 mmol)을 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 수득하였고, 이를 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-(($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(2,3)-피라지나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-일)메탄술폰아미드(260 mg, 81.6%)를 오일로서 수득하였다. 라세미 생성물을 키랄-Prep-HPLC에 의해 분리하여 순수한 거울상 이성질체(97.6 mg, 37.5%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 426; $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.08 - 7.96 (m, 2H), 5.37 (d, 1H), 5.25 (dt, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.12 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.48 (d, 1H), 3.04 (s, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 3H), 2.66 (d, 1H), 2.44 - 2.17 (m, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 3H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.64 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.27 (m, 2H).

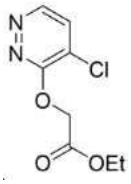
[0553] *실시예 1.11*



[0554] (화합물 67)

[0555] THF(2 mL) 중 N-(($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(2,3)-피라지나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로옥타판-$5^3$-일)메탄설폰아미드(10.00 mg, 1.0 당량, 0.024 mmol)의 교반된 용액에 $BH_3Me_2S$(8.95 mg, 5.0 당량, 0.118 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 Prep-HPLC로 정제하여 N-(($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-3,8-디옥사-1(2,3)-피라지나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-일)메탄술폰아미드(7.4 mg, 76.5%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 411.5; $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.01 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.93 (d, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.27 (t, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.28 (d, 1H), 3.00 (s, 7H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.04 (d, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.74 (d, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.50 (dd, 3H), 1.40 - 1.30 (m, 1H).

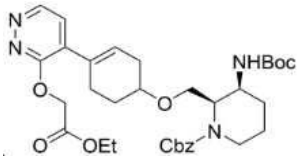
[0556] *실시예 1.12*



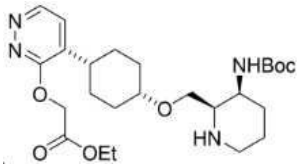
[0557]

[0558] $CH_2Cl_2$(25 mL) 중 4-클로로피리다진-3(2H)-온(5.00 g, 1.0 당량, 38.3 mmol) 및 디아세톡시로듐(1.69 g, 0.1 당량, 3.83 mmol)의 용액에 $CH_2Cl_2$(40 mL) 중 에틸 2-디아조아세테이트(4.37 g, 1.0 당량, 38.3 mmol)를 5시간에

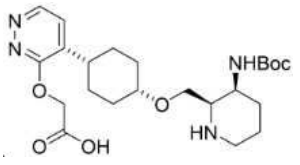
걸쳐 45℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 45℃에서 추가로 6시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC에 의해 정제하여 에틸 2-((4-클로로피리다진-3-일)옥시)아세테이트(1 g)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 217; $^1$H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

[0559] 


[0560] 1,4-디옥산(50 mL) 및 물(10 mL) 중 에틸 2-((4-클로로피리다진-3-일)옥시)아세테이트(1.00 g, 1.0 당량, 4.62 mmol) 및 벤질 (2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔-1-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(2.64 g, 1.0 당량, 4.62 mmol)의 용액에 탄산세슘(3.10 g, 1.0 당량, 9.23 mmol) 및 $Pd(Ph_3P)_4$(1.10 g, 0.2 당량, 923.3 μmol)를 첨가하였다. 질소 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 $H_2O$(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 벤질 (2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((4-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피리다진-4)-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(1.21 g, 38.0%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 625; $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 2.8 Hz, 5H), 7.23 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.29 - 4.97 (m, 4H), 4.61 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.85-3.87 (m, 2H), 3.69 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 1.67 - 2.05 (m, 6H), 1.40-1.42 (m, 10H), 1.29-1.31 (m, 4H).

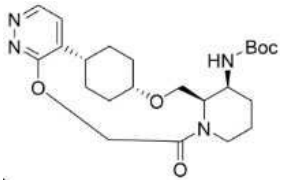
[0561] 


[0562] i-프로판올(100 mL) 중 벤질 (2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((4-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피리다진-4-일)시클로헥스-3-엔-1-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(1.21 g, 1.0 당량, 1.94 mmol)의 용액에 Pd/C(1.10 g, 10% Wt, 0.5 당량, 968.4 μmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 벌룬을 사용하여 수소 분위기 하에 실온에서 4시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-((4-((1R,4r)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)피리다진-3-일)옥시)아세테이트(270.0 mg)를 고체로서 수득하고, 에틸 2-((4-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)피리다진-3-일)옥시)아세테이트(410.0 mg)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 493; $^1$H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.53 (d, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.13 -2.01 (m, 2H), 1.92 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.73 (s, 5H), 1.59-1.61 (m, 10H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.31 (m, 4H).

[0563] 

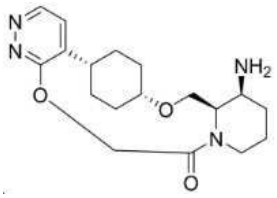

[0564] MeOH(10 mL) 중 에틸 2-((4-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)피리다진-3-일)옥시)아세테이트(400.0 mg, 1.0 당량, 812.0 μmol)의 용액에 물(3 mL) 중 수산화리튬(59.0 mg, 3.0 당량, 2.44 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-((4-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시) 시클로헥실)피리다진-3-일)옥시)아세트산(355.0 mg, 85%)을 고체

로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 465; $^1$H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.15-3.17 (m, 6H), 2.88 (s, 2H), 2.65 (s, 1H), 1.97-1.99 (m, 2H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.61-1,63 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).



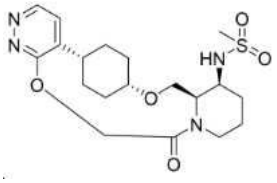
[0565]

[0566] MeCN(800 mL) 중 2-((4-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)시클로헥실)피리다진-3-일)옥시)아세트산(350.0 mg, 1.0 당량, 0.753 mmol) 및 HATU(344.0 mg, 1.2 당량, 0.904 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(146 mg, 1.5 당량, 1.13 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(4,3)-피리다지나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(283.0 mg, 76%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 447.



[0567]

[0568] 디클로로메탄(5 mL) 중 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(4,3)-피리다지나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(270.0 mg, 1.0 당량, 0.605 mmol)를 TFA(1 mL)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $Na_2CO_3$(aq. 10 mL)로 pH 8로 염기성화하였다. 생성된 혼합물을 $CH_2Cl_2$(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-5$^3$-아미노-3,8-디옥사-1(4,3)-피리다지나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로옥타판-6-온(140.0 mg, 60%)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 347.

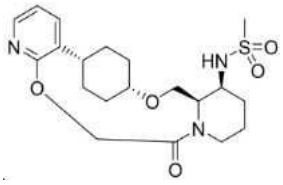


[0569] (화합물 56)

[0570] 디클로로메탄(2 mL) 중 (2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-5$^3$-아미노-3,8-디옥사-1(4,3)-피리다지나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로옥타판-6-온(50.0 mg, 1.0 당량, 0.14 mmol)의 용액에 MsCl(25.0 mg, 1.5 당량, 0.22 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 혼합물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(4,3)-피리다지나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-5$^3$-일)메탄술폰아미드(44.0 mg, 0.10 mmol, 72 %)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 425; 라세미 혼합물(44.0 mg)을 Prep-키랄 HPLC로 분리하여 순수한 거울상 이성질체를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 425: $^1$H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.70 (td, 1H), 7.44 (td, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 5.52 (dt, J = 12.2, 2.6 Hz, 1H), 5.26 (dt, J = 10.5, 4.7 Hz, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.67 - 4.39 (m, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.66 (dt, J = 6.6, 3.9 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 9.3, 4.1, 1.5 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.00 - 3.02 (m, 3H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.22 (d, 1H),

1.88 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.80 - 1.54 (m, 2H), 1.52 - 1.35 (m, 3H), 1.34 - 1.25 (m, 1H).

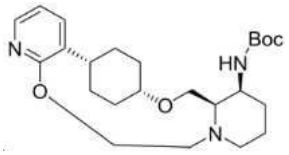
[0571] *실시예 1.13*



[0572] (화합물 46)

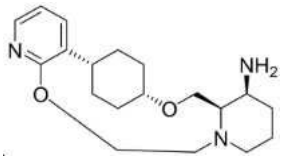
[0573] 디클로로메탄(20 mL) 중 ($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-$5^3$-아미노-3,8-디옥사-1(3,2)-피리디나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-시클로헥사나시클로옥타판-6-온(338 mg, 1.0 당량, 0.98 mmol)의 용액에 TEA(297 mg, 1.0 당량, 2.94 mmol) 및 MsCl(561 mg, 5.0 당량, 4.90 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-(($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-6-옥소-3,8-디옥사-1(3,2)-피리디나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-$5^3$-일)메탄설폰아마이드(300 mg, 72.3%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 424: $^1H$ NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.97 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 12.6, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 13.8, 7.1, 5.1 Hz, 1H), 5.33-5.35 (m, 1H), 5.24 (dt, J = 10.3, 4.7 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.91 (m, 2H), 3.65 (dt, J = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.14 - 2.42 (m, 2H), 1.80 - 1.99 (m, 3H), 1.62 - 1.80 (m, 2H), 1.36 - 1.60 (m, 3H), 1.22 - 1.36 (m, 1H).

[0574] *실시예 1.14*



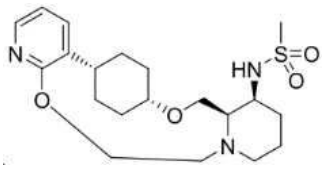
[0575]

[0576] THF(10 mL) 중 tert-부틸 (($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-6-옥소-3,8-디옥사-1(3,2)-피리디나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-$5^3$-일)카바메이트(250 mg, 1.0 당량, 0.561 mmol)의 용액에 $BH_3Me_2S$(213 mg, 5.0 당량, 2.81 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 켄칭하였다. 생성된 용액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-3,8-디옥사-1(3,2)-피리디나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-$5^3$-일)카바메이트(160 mg, 66.1%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 432.



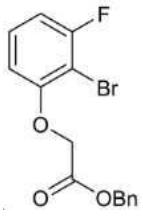
[0577]

[0578] 디클로로메탄(5 mL) 중 tert-부틸 (($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-3,8-디옥사-1(3,2)-피리디나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-$5^3$-일)카바메이트(160 mg, 1.0 당량, 0.371 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 ($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-3,8-디옥사-1(3,2)-피리디나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-아민(120 mg, 72.7%)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 332.

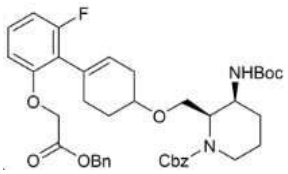
[0579]  (화합물 65)

[0580] 1,2-디클로로에탄(4 mL) 중 ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-3,8-디옥사-1(3,2)-피리디나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-아민(60 mg, 1.0 당량, 0.18 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(62 mg, 1.0 당량, 0.54 mmol) 및 트리에틸아민(92 mg, 5.0 당량, 0.91 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-(($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-3,8-디옥사-1(3,2)-피리디나-5(2,1)-피페리디나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-일)메탄술폰아미드(50 mg, 67%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 410. $^1$H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.94 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.37 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.94 (s, 1H), 2.84 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.98 - 2.12 (m, 2H),1.89 (s, 1H), 1.79 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.58 - 1.73 (m, 2H), 1.43 - 1.53 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

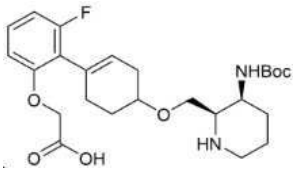
[0581] *실시예 1.15*

[0582] 

[0583] 아세토니트릴(45.0 mL) 중 2-브로모-3-플루오로페놀(3.00 g, 1.0 당량, 15.7 mmol), 벤질 2-브로모아세테이트(4.32 g, 1.2 당량, 18.9 mmol) 및 $K_3PO_4$(6.67 g, 2.0 당량, 31.4 mmol)의 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 물로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압 하에 농축하여 벤질 2-(2-브로모-3-플루오로페녹시)아세테이트(5.3 g, 99.5%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 340; $^1$H-NMR(300MHz, DMSO-d6): δ 7.35 -7.40(5H, m), 7.31 - 7.35(1H, m), 7.00(1H, td), 6.91(1H, dt), 5.21(2H, ), 5.06(2H, s).

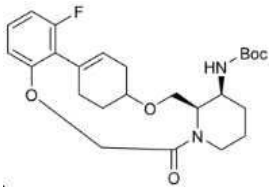
[0584] 

[0585] 1,4-디옥산(8.0 mL) 및 H2O(2.0 mL) 중 벤질 (2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-([[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일))사이클로헥스-3-엔-1-일]옥시]메틸)피페리딘-1-카복실레이트(500.0 mg, 1.0 당량, 0.876 mmol), 벤질 2-(2-브로모-3-플루오로페녹시)아세테이트(386.4 mg, 1.3 당량, 1.14 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(142.8 mg, 0.2 당량, 0.175 mmol) 및 $K_2CO_3$(302.8 mg, 2.5 당량, 2.19 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온에서 물로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC에 의해 정제하여 벤질 2-[[(4-[2-[2-(벤질옥시)-2-옥소에톡시]-6-플루오로페닐]사이클로헥스-3-엔-1-일)옥시]메틸]-3-[(tert-부톡시카보닐)아미노]피페리딘-1-카복실레이트(470 mg, 76.3%)를 오일로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 704.



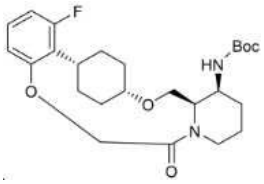
[0586]

[0587] i-PrOH(6.0 mL) 중 벤질 2-[[(4-[2-[2-(벤질옥시)-2-옥소에톡시]-6-플루오로페닐]시클로헥스-3-엔-1-일)옥시]메틸]-3-[(tert-부톡시카보닐)아미노]피페리딘-1-카복실레이트(100.0 mg, 1.0 당량, 0.142 mmol) 및 Pd/C(30.3 mg, 2.0 당량, 0.285 mmol) 혼합물을 수소 분위기 하에 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 i-PrOH(3x3 mL)로 세척하였다. 여과된 액체을 감압 하에 농축하여 2-[4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)시클로헥스-1-엔-1-일]-3-플루오로페녹시아세트산(58.0 mg, 85.2%)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 480.



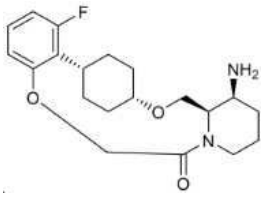
[0588]

[0589] 아세토니트릴(53 mL) 중 2-((4'-(((2R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-2-일)메톡시)-6-플루오로-2',3',4',5'-테트라하이드로-[1,1'-비페닐]-2-일)옥시)아세트산(53.0 mg, 1.0 당량, 0.11 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(43 mg, 3.0 당량, 0.33 mmol)의 용액에 HATU(63.0 mg, 1.5 당량, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 질소 분위기 하에서 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 ((5$^2$R,5$^3$S,E)-1$^6$-플루오로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2))-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-2$^1$-엔-5$^3$-일)카바메이트(36.0 mg, 71%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 462.



[0590]

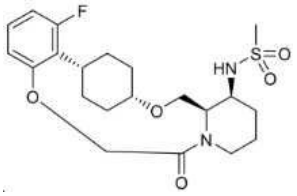
[0591] MeOH(6 mL) 중 tert-부틸 ((5$^2$R,5$^3$S,E)-1$^6$-플루오로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2))-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-2$^1$-엔-5$^3$-일)카바메이트(30.0 mg, 1.0 당량, 65 μmol) 및 Pd/C(6.9 mg, 1 당량, 65 μmol)의 용액에. 수소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(3x3 mL)로 세척하였다. 여과된 액체을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-1$^6$-플루오로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤젠-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(28.0 mg, 93%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 463.6.



[0592]

[0593] TFA(1.25 mL) 및 디클로로메탄(5 mL) 중 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-1$^6$-플루오로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤젠-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(28.0 mg, 1.0 당량, 61 μmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하여 (2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-5$^3$-아

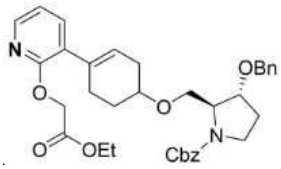
미노-$1^6$-플루오로-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥사나시클로옥타판-6-온(20.0 mg, 91%)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 363.5.



[0594] (화합물 49)

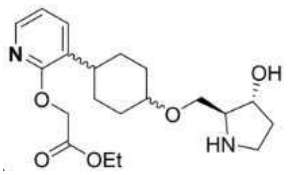
[0595] 디클로로메탄(3 mL) 중 ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$5^3$-아미노-$1^6$-플루오로-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥사나시클로옥타판-6-온(15.0 mg, 1.0 당량, 41 μmol) 및 디이소프로필에틸아민(11.0 mg, 2.0 당량, 83 μmol)의 용액에 MsCl(5.7 mg, 1.2 당량, 50 μmol)을 첨가하였다. 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-((($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$1^6$-플루오로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-$5^3$-일)메탄설폰아마이드(18.0 mg, 99%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 441.4; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.15 (td, J = 8.2, 6.4 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.23 (dt, J = 10.5, 4.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.89 (m, 1H), 4.14 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.0, 9.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.84 (m, 2H), 3.64 (dt, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.59 (m, 2H), 3.16 (tt, J = 12.2, 5.6 Hz, 1H), 3.00-3.03 (m, 3H), 2.61 - 2.77 (m, 1H), 2.24 - 2.36 (m, 1H), 2.19 - 2.21 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.81 - 1.96 (m, 3H), 1.71 (q, J = 9.7, 8.1 Hz, 2H), 1.50 (ddd, J = 14.7, 12.9, 5.2 Hz, 1H), 1.41 (dq, J = 11.4, 6.4, 4.6 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 13.4 Hz, 1H).

[0596] *실시예 1.16*



[0597]

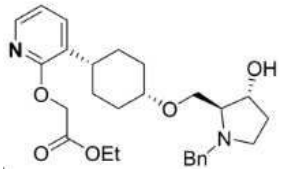
[0598] 1,4-디옥산(200 mL) 및 $H_2O$(20.0 mL)중 벤질 (2S,3R)-3-(벤질옥시)-2-([[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔-1-일]옥시]메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(11.2 g, 1.0 당량, 20.5 mmol) 및 $Na_2CO_3$(4.34 g, 2.0 당량, 0.041 mmol)의 교반된 용액에 Pd(dppf)$Cl_2$(2.99 g, 0.2 당량, 0.004 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응을 실온에서 물로 켄칭하고 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 혼합물을 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC로 정제하여 벤질 (2S,3R)-3-(벤질옥시)-2-[([4-[2-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피리딘-3-일]사이클로헥스-3-엔-1-일]옥시)메틸]피롤리딘-1-카복실레이트(8.3 g, 67.5%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 601.5; $^1$H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.99 (dd, J = 4.9, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 10H), 6.88 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.06 - 5.35 (m, 2H), 4.93 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.48 - 4.66 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 - 4.11 (m, 2H), 3.61 - 3.83 (m, 2H), 3.28 - 3.60 (m, 3H), 2.43 - 2.48 (m, 3H), 1.86 - 2.25 (m, 4H), 1.62 - 1.83 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



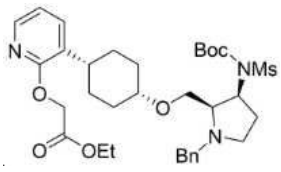
[0599]

[0600] i-PrOH(200 mL) 중 벤질 (2S,3R)-3-(벤질옥시)-2-[([4-[2-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피리딘-3-일]사이클로헥스-

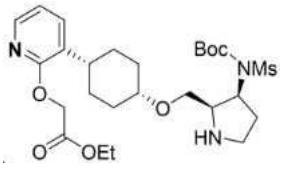
3-엔-1-일]옥시)메틸]피롤리딘-1-카복실레이트(8.30 g, 1.0 당량, 13.8 mmol) 및 $HCOONH_4$(8.71 g, 10.0 당량, 138 mmol)의 교반된 용액에 $Pd(OH)_2/C$(1.94 g, 0.014 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 i-PrOH(2 x 100 mL)로 세척하였다. 여과된 액체을 감압 하에 농축하여 에틸 2-[[3-(4-[[(2S,3R)-3-히드록시피롤리딘-2-일]메톡시]시클로헥실)피리딘-2-일]옥시]아세테이트(4.2 g, 80.3%) 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ =379.3; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 - 8.00 (m, 1H), 7.58 (ddd, J =9.7, 7.4, 1.9 Hz,1H), 6.97 (dt, J = 7.3, 5.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.92 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.32 - 3.42 (m, 2H), 3.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.74 - 3.00 (m, 4H), 2.04 -2.18 (m, 1H), 1.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.76 - 1.91 (m, 2H), 1.69 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.44 - 1.63 (m, 4H), 1.26 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0601] 

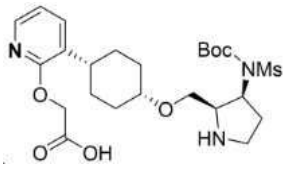

[0602] 디클로로메탄(500 mL) 중 에틸 2-[[3-(4-[[(2S,3R)-3-히드록시피롤리딘-2-일]메톡시]시클로헥실)피리딘-2-일]옥시]아세테이트(7.50 g, 1.0 당량, 19.8 mmol) 및 $MgSO_4$(2.39 g, 1.0 당량, 0.020 mmol)의 교반된 용액에 벤즈알데히드(3.15 g, 1.5 당량, 0.030 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(8.40 g, 2.0 당량, 0.040 mmol) 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 8시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 Prep-키랄 HPLC에 의해 정제하여 에틸 2-((3-((1R,4s)-4-(((2S,3R)-1-벤질-3-히드록시피롤리딘-2-일)메톡시)사이클로헥실)피리딘-2-일)옥시)아세테이트(3.0 g, 32.3%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 469.5; $^1H$ NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.94 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 4H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.84 (m, 2H), 3.65 (dt, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.45 (t, J =8.4 Hz, 1H), 2.92 - 2.97 (m, 2H), 2.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.62 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 1.98 - 2.12 (m, 2H), 1.84 - 1.94 (m, 2H), 1.74 (ddd, J = 10.4, 9.9, 3.1 Hz, 4H), 1.53 - 1.66 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0603] 

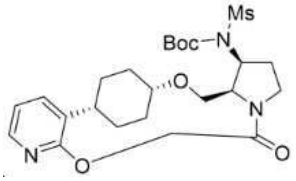

[0604] THF(50.0 mL) 중 에틸 2-[[3-(4-[[(2S,3R)-1-벤질-3-하이드록시피롤리딘-2-일]메톡시]사이클로헥실)피리딘-2-일]옥시]아세테이트(620.0 mg, 1.0 당량, 1.32 mmol) 및 tert-부틸 N-메탄설포닐카바메이트(516.6 mg, 2.0 당량, 2.65 mmol)의 교반된 용액에 $PPh_3$(694.1 mg, 2.0 당량, 2.65 mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트(535.1 mg, 2.0 당량, 2.65 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC로 정제하여 에틸 2-([3-[(1s,4s)-4-[[(2R,3S)-1-벤질-3-[N-(tert-부톡시카르보닐)메탄술폰아미도]피롤리딘-2-일]메톡시]사이클로헥실]피리딘-2-일]옥시)아세테이트(420.0 mg, 49.2%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 646.25; $^1H$ NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.94 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 4H), 7.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 3H), 4.09 - 4.30 (m, 3H), 3.71 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.99 (t, J = 8.3 Hz,2H), 2.80 - 2.90 (m, 1H), 2.52 - 2.66 (m, 1H), 2.15 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 2.00 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[0605] 

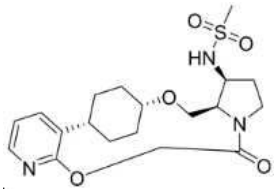
[0606] i-PrOH(20.0 mL) 중 에틸 2-([3-[(1s,4s)-4-[[(2R,3S)-1-벤질-3-[N-(tert-부톡시카르보닐)메탄술폰아미도]피롤리딘-2-일]메톡시]사이클로헥실]피리딘-2-일]옥시)아세테이트(360.8 mg, 1.0 당량, 0.650 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$(18.3 mg, 0.2 당량, 0.130 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 수소 벌룬을 사용하여 수소 분위기 하에 실온에서 24시간 동안 수소화하고, 셀라이트 패드(Celite pad)를 통해 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 i-PrOH(2 x 20 mL)로 세척하였다. 여과된 액체을 감압 하에 농축하여 에틸 2-([3-[(1s,4s)-4-[[(2R,3S)-3-[N-(tert-부톡시카르보닐)메탄술폰아미도]피롤리딘-2-일]메톡시]시클로헥실]피리딘-2-일]옥시)아세테이트(200.0 mg, 55.3%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 556.5.

[0607] 

[0608] i-PrOH(5.0 mL) 중 에틸 2-([3-[(1s,4s)-4-[[(2R,3S)-3-[N-(tert-부톡시카르보닐)메탄술폰아미도]피롤리딘-2-일]메톡시]시클로헥실]피리딘-2-일]옥시)아세테이트(200.0 mg, 1.0 당량, 0.360 mmol)의 교반된 용액에 LiOH(10.3 mg, 1.2 당량, 0.432 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 ([3-[(1s,4s)-4-[[(2R,3S)-3-[N-(tert-부톡시카르보닐)메탄술폰아미도]피롤리딘-2-일]메톡시]사이클로헥실]피리딘-2-일]옥시)아세트산(100.0 mg, 52.7 %)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 528.5; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 3.86 - 3.93 (m, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 3H), 3.60 (d, J = 9.7Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.77 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.80 - 2.20 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (q, J = 11.1, 10.5 Hz, 2H).

[0609] 

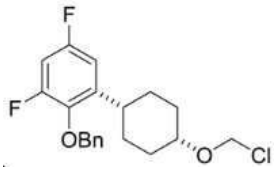
[0610] 아세토니트릴(10.0 mL) 중 ([3-[(1s,4s)-4-[[(2R,3S)-3-[N-(tert-부톡시카르보닐)메탄술폰아미도]피롤리딘-2-일]메톡시]시클로헥실]피리딘-2-일]옥시)아세트산(50.0 mg, 1.0 당량, 0.095 mmol) 및 HATU(72.1 mg, 2.0 당량, 0.190 mmol)의 교반된 용액에 디이소프로필에틸아민(24.5 mg, 2.0 당량, 190 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (메틸술포닐)((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(3,2)-피리디나-5(2,1)-피롤리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5[3]-일)카바메이트(20.0 mg, 41.4%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 510.5.

[0611]  (화합물 18)

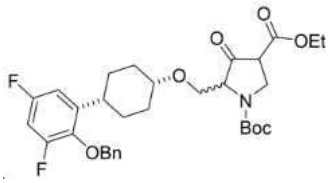
[0612] 디클로로메탄(1.0 mL) 중 tert-부틸 (메틸술포닐)((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(3,2)-피리디나-

5(2,1)-피롤리디나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5[3]-일)카바메이트(3.40 mg, 1.0 당량, 0.007 mmol)의 교반된 용액에 TFA(0.10 mL)를 질소 분위기 하에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 혼합물을 MeOH 중 7N $NH_3$로 pH 7로 중화시켰다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,8-디옥사-1(3,2)-피리디나-5(2,1)-피롤리디나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-5[3]-일)메탄술폰아미드(2.1 mg, 76.1%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 410.3; $^1H$ NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.00 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.06 - 4.27 (m, 3H), 3.82 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.74 (td, J = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.58 - 2.71 (m, 2H), 2.37 - 2.50 (m, 1H), 2.31 (ddt, J = 11.6, 7.8, 2.0 Hz, 1H), 2.09 - 2.21 (m, 2H), 1.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.44 - 1.60 (m, 2H), 1.38 (td, J = 14.5, 3.5 Hz, 1H), 1.24 - 1.29 (m, 1H).

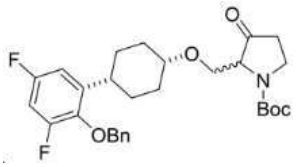
[0613] *실시예 1.17*

[0614] 


[0615] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 TMSCl(15.0 mL) 중 4-[2-(벤질옥시)-3,5-디플루오로페닐]시클로헥산-1-올(5.0 g, 1.0 당량, 15.7 mmol) 및 파라포름알데히드(0.71 g, 0.5 당량, 7.85mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하여 2-(벤질옥시)-1-[4-(클로로메톡시)시클로헥실]-3,5-디플루오로벤젠 (5.5 g, 95.5%)을 오일로서 수득하였다.

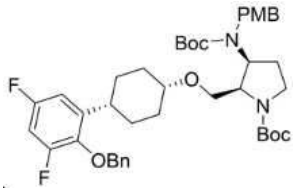
[0616] 


[0617] THF(140 mL) 중 1-tert-부틸 3-에틸 4-옥소피롤리딘-1,3-디카르복실레이트(6.90 g, 1.0 당량, 7.66 mmol) 및 DMPU (11.8 g, 3.3 당량, 18.4 mmol)의 교반된 용액에 LDA(32.0 mL, 2.2 당량, 47.2 mmol)를 질소 분위기 하에 -78℃에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 추가로 1.5 시간 동안 교반하였다. 2-(벤질옥시)-1-[4-(클로로메톡시)시클로헥실]-3,5-디플루오로벤젠(9.84 g, 1.0 당량, 3.762 mmol)을 THF(20 mL)에 용해시키고 용액을 여과하였다. 상기 혼합물에 여과된 액체을 -78℃에서 8분에 걸쳐 적가하였다. 최종 혼합물을 -78℃에서 추가로 30분 동안 교반한 다음, 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(250 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 x 250 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-tert-부틸 3-에틸 5-[([4-[2-(벤질옥시)-3,5-디플루오로페닐]시클로헥실]옥시)메틸]-4-옥소피롤리딘-1,3-디카르복실레이트(10.2 g, 63.5%)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M-100]^+$ = 488.40; $^1H$ NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.31 - 7.48 (m, 5H), 6.65 - 6.75 (m, J = 2H), 5.01 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.27 (dtd, J = 9.6, 7.1, 6.3, 3.7 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.98 (m, 1H), 3.80 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.76 (m, 1H), 3.60 - 3.65 (m, 1H), 3.50 - 3.55 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 1.89 - 1.91 (m, 2H), 1.57 - 1.78 (m, 2H), 1.49 (d, J = 8.2 Hz, 9H), 1.40 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.32 (dt, J = 10.2, 7.1 Hz, 6H).



[0618]

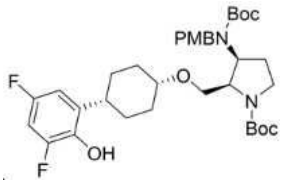
[0619] DMSO(20.0 mL) 및 $H_2O$(2.0 mL) 중 1-tert-부틸 3-에틸 5-[([4-[2-(벤질옥시)-3,5-디플루오로페닐]시클로헥실]옥시)메틸]-4-옥소피롤리딘-1,3-디카르복실레이트(2.00 g , 1.0 당량, 3.40 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 125 ℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(10 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하고, 여과된 액체을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-옥소-2-([[(1s,4s)-4-[2-(벤질옥시)-3,5-디플루오로페닐]시클로헥실]옥시]메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.40 g, 80.0%)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M-100]^+$ = 416.3; $^1H$ NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.38 (q, J = 7.7, 7.0 Hz, 5H), 6.72 (ddd, J = 11.1, 8.2, 2.9 Hz, 1H), 6.60 - 6.68 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.84 - 4.15 (m, 3H), 3.71 - 3.76 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.79 - 2.94 (m, 1H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 1.90 - 1.96 (m, 2H), 1.11 - 1.41 (m, 6H).



[0620]

[0621] 디클로로메탄(50 mL) 중 tert-부틸 2-((((1s,4s)-4-(2-(벤질옥시)-3,5-디플루오로페닐)시클로헥실)옥시)메틸)-3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트(2.50 g, 1.0 당량, 4.8 mmol) 및 $MgSO_4$(1.8 g, 3.0 당량, 15 mmol)의 교반된 용액에 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(2.6 g, 2.5 당량, 12 mmol) 및 (4-메톡시페닐)메탄아민(2.60 g, 2.5당량, 12 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄(50 mL)으로 세척하였다. 여과된 액체을 물 및 염수로 세척한 다음 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다.

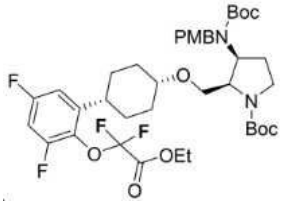
[0622] 디클로로메탄(50 mL) 중 tert-부틸 (2R,3S)-2-(((((1s,4S)-4-(2-(벤질옥시)-3,5-디플루오로페닐)시클로헥실)옥시)메틸)-3-((4-메톡시벤질)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(3.0 g, 1.0 당량, 5.0 mmol) 및 트리에틸아민(0.91 g, 2.0 당량, 9.00 mmol)의 교반된 용액에 $Boc_2O$(1.31 g, 1.0 당량, 6.00 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (2R,3S)-2-((((1s,4S)-4-(2-(벤질옥시)-3,5-디플루오로페닐)시클로헥실)옥시)메틸)-3-((tert-부톡시카보닐)(4-메톡시벤질)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.92 g, 55.3%)를 오일로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 637.60.



[0623]

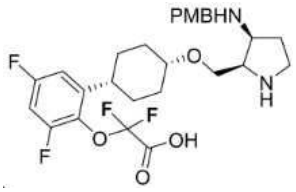
[0624] 에탄올(30 mL) 중 tert-부틸 2-[([4-[2-(벤질옥시)-3,5-디플루오로페닐]시클로헥실]옥시)메틸]-3-[(tert-부톡시카르보닐)[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트(1.40 g, 1.0 당량, 1.90 mmol)의 혼합물에 Pd/C(101.1 mg, 0.5 당량, 0.950 mmol)를 첨가하고 수소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에탄올(3 x 20 mL)로 세척하였다. 여과된 액체을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-[(tert-부톡시카르보닐)[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-([[4-(3,5-디플루오로-2-히드록시페닐)사이클로헥실]옥시]메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(1.37 g, 84.1%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 647.5; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.21 - 9.37 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.83 - 6.92 (m, 2H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.93(s, 1H), 3.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (t, J = 7.3

Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.16 - 3.22 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.82 - 2.05 (m, 2H), 1.26 - 1.78 (m, 25H).



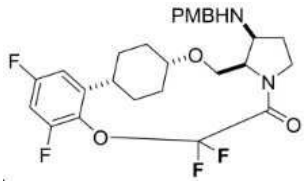

[0625]

[0626] DMF(10 mL) 중 tert-부틸 3-[(tert-부톡시카르보닐)[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-([[4-(3,5-디플루오로-2-히드록시페닐)시클로헥실]옥시]메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(900.0 mg, 1.0 당량, 1.39 mmol) 및 DBU(529.6 mg, 2.5 당량, 3.48 mmol)의 용액을 70℃에서 15분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(706.1 mg, 2.5 당량, 3.48 mmol)를 70℃에서 1분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 추가로 6시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-[(tert-부톡시카르보닐)[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-[([4-[2-(2-에톡시-1,1-디플루오로-2-옥소에톡시)-3,5-디플루오로페닐]시클로헥실]옥시)메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트(900.0 mg, 84.1%)를 반고체(semi-solid)로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 769.7; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 4.7 Hz, 2H), 6.75 - 6.99 (m, 3H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.95 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 1H),3.21 - 3.28 (m, 2H), 2.95 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.23 (q, J = 11.7 Hz, 1H), 1.94 - 1.98 (m, 2H), 1.25 - 1.77 (m, 28H).




[0627]

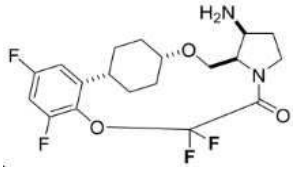
[0628] 디클로로메탄(15 mL) 중 tert-부틸 3-[(tert-부톡시카르보닐)[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-[([4-[2-(2-에톡시-1,1-디플루오로-2-옥소에톡시)-3,5-디플루오로페닐]시클로헥실]옥시)메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트(900.0 mg, 1.0 당량, 1.17 mmol)의 교반된 용액에 TFA(3.00 mL, 34.5 당량, 40.4 mmol)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다. 이어서, i-PrOH(15 mL) 및 물(3 mL) 중 에틸 2-(2,4-디플루오로-6-[4-[(3-[[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피롤리딘-2-일)메톡시]시클로헥실]페녹시)-2,2-디플루오로아세테이트(650.0 mg, 1.0 당량, 1.14 mmol)의 교반된 용액에 $LiOH \cdot H_2O$(239.9 mg, 5.0 당량, 5.72 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 HCl(5.7 mL, 1M)로 pH 7로 중화하고 건조시켰다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2,4-디플루오로-6-[4-[(3-[[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피롤리딘-2-일)메톡시]시클로헥실]페녹시디플루오로아세트산(300.0 mg, 48.6%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 541.4; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.20 - 7.26 (m, 2H), 7.14 (ddd, J = 11.2, 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.80 - 6.83 (m, 3H), 3.56 - 3.64 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 3.43 (dd, J =9.5, 6.0 Hz, 2H), 3.17 (h, J = 6.1 Hz, 2H), 3.01 (ddd, J = 10.2, 8.4, 5.1 Hz, 1H), 2.77 (dt, J = 10.1, 7.8 Hz, 1H), 1.80 - 2.00 (m, 3H), 1.52 - 1.71 (m, 3H), 1.42 (d, J = 11.2 Hz, 4H).



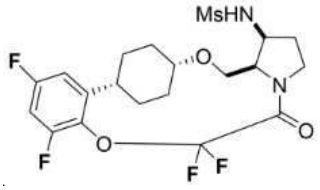

[0629]

[0630] 디클로로메탄(5 mL) 중 2,4-디플루오로-6-[4-[(3-[[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피롤리딘-2-일)메톡시]시클로헥실]페녹시디플루오로아세트산(100.0 mg, 1.0 당량, 0.185 mmol) 및 디이소프로필아민(47.8 mg, 2.0 당량, 0.370 mmol)을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 아세토니트릴(5 ml) 중 HATU(105.5 mg, 1.5 당량, 0.277 mmol)의 용액을 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하고 감압

하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$1^3$,$1^5$,7,7-테트라플루오로-$5^3$-((4-메톡시벤질)아미노)-3,8-디옥사-5(2),1)-피롤리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-6-온(38.0 mg, 39.3%)을 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 523.4; $^1$H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.31 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 6.82 (ddd, J=10.7, 8.0, 3.1Hz, 1H), 6.70 (dt, J=9.2, 2.3Hz, 1H), 4.47 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.26 (t, J=9.5Hz, 1H), 4.19 (dd, J=9.5, 3.8Hz, 1H), 3.84 (d, J=1.9Hz, 4H), 3.78 (d, J=4.4Hz, 2H), 3.60 - 3.65 (m, 1H), 3.45 - 3.50 (m, 2H), 2.49 - 2.63 (m, 1H), 2.31 - 2.43 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.15 - 2.20 (m, 3H), 1.72 - 1.77 (m, 2H), 1.25 - 1.30 (m, 7H), 0.90 (t, J=6.4Hz, 1H).

[0631] 

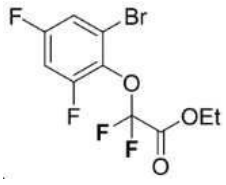

[0632] ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$1^3$,$1^5$,7,7-테트라플루오로-$5^3$-((4-메톡시벤질)아미노)-3,8-디옥사-5(2),1)-피롤리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-6-온(10.0 mg, 1.0 당량, 0.019 mmol) 및 Pd/C(50.0 mg, 25 당량, 0.470 mmol), $HCOONH_4$(75.0 mg, 62 당량, 1.19 mmol) 및 i-PrOH (3.0 mL)의 혼합 용액을 상온에서. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과된 액체을 감압 하에 농축하여 ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$5^3$-아미노-13,15,7,7-테트라플루오로-3,8-디옥사-5(2,1)-피롤리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-6-온(6.5 mg, 84.4%)을 오일로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 403.2.

[0633] 

(화합물 54)

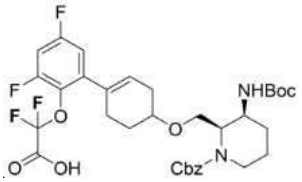
[0634] 디클로로메탄(5.0 mL) 중 ($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$5^3$-아미노-13,15,7,7-테트라플루오로-3,8-디옥사-5(2,1)-피롤리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-6-온(20.0 mg, 1.0 당량, 0.050 mmol)의 용액에 MsCl (113.9 mg, 20 당량, 0.994 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(160.6 mg, 25 당량, 1.243 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-(($2^1$S,$2^4$S,$5^2$R,$5^3$S)-$1^3$,$1^5$,7,7-테트라플루오로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피롤리디나-1(1,2)-벤젠-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-일)메탄술폰아미드(16.0 mg, 67.0%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 481.2; $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.02 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.25(d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.82 (m, 2H), 3.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.15 - 2.19 (m, 1H), 1.90 - 1.95 (m, 1H), 1.74 - 1.78 (m, 1H), 1.50 - 1.54 (m, 2H), 1.29 - 1.43 (m, 3H).

[0635] *실시예 1.18*

[0636] 

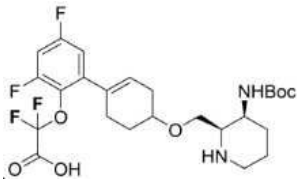

[0637] DMF(120.0 mL) 중 2-브로모-4,6-디플루오로페놀(5.70 g, 1.0 당량, 27.3 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오

로아세테이트(11.1 g, 2.0 당량, 54.5 mmol)의 교반된 용액에 질소 분위기 하에 실온에서 $K_2CO_3$(7.54 g, 2.0 당량, 54.5 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 120 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-(2-브로모-4,6-디플루오로페녹시)-2,2-디플루오로아세테이트(4.56g, 50.5%)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 331.0; $^1$H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.20 - 7.24 (m, 1H), 6.93 - 6.96 (m, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



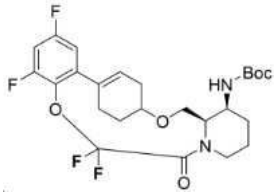

[0638]

[0639] 1,4-디옥산(40.0 mL) 중 벤질 3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-([[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔-1-일]옥시]메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(2.00 g, 1.0 당량, 3.501 mmol), 에틸 2-(2-브로모-4,6-디플루오로페녹시)-2,2-디플루오로아세테이트(1.50 g, 1.3 당량, 4.53 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(0.26 g, 0.1 당량, 0.351 mmol) 및 $Na_2CO_3$(0.74 g, 1.3 당량, 7.01 mmol)의 교반 용액에 $H_2O$(4 mL)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 벤질 3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[([4-[2-(2-에톡시-1,1-디플루오로-2-옥소에톡시)-3,5-디플루오로페닐]시클로헥스-3-엔-1-일]옥시)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(2.25 g, 92.4%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 667.3.




[0640]

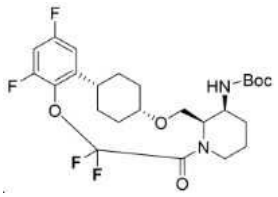
[0641] i-PrOH(300.0 mL) 중 2-[4-([1-[(벤질옥시)카르보닐]-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)시클로헥스-1-엔-1-일]-4,6-디플루오로페녹시디플루오로아세트산(1.60 g, 1.0 당량, 2.40 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C(0.54 g, 2.1 당량, 5.04 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 i-PrOH(3 x 60 mL)로 세척하였다. 그 다음 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-[4-([3-[(tert-부톡시카르보닐) 아미노]피페리딘-2-일]메톡시)시클로헥스-1-엔-1-일]-4,6-디플루오로페녹시디플루오로아세트산(750.0 mg, 58.7%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 533.2; $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 6.96 - 6.99 (m, 1H), 6.87 - 6.90 (m, 1H), 5.79 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.81 -3.88 (m, 1H), 3.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.71 (m, 1H), 3.03 - 3.07 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 2.18 - 2.34 (m, 1H), 1.94 - 2.10 (m, 2H), 1.77 - 1.93 (m, 4H), 1.48 (d,J = 2.4 Hz, 9H).




[0642]

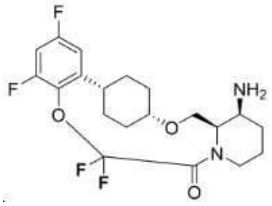
[0643] 아세토니트릴 중 2-[4-([3-[(tert-부톡시카르보닐) 아미노]피페리딘-2-일]메톡시)시클로헥스-1-엔-1-일]-4,6-디플루오로페녹시디플루오로아세트산(680.0 mg , 1.0 당량, 1.28 mmol) 및 CMPI(489.3 mg, 1.5 당량, 1.92 mmol)의 교반된 용액에 디이소프로필에틸아민(330.1 mg, 2.0 당량, 2.55 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 적가

하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 ((2$^4$R,5$^2$R,5$^3$S,E)-1$^3$,1$^5$,7,7-테트라플루오로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-2$^1$-엔-5$^3$-일)카바메이트(208.0 mg, 31.7%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z, [M-tBu+H]$^+$ = 459.



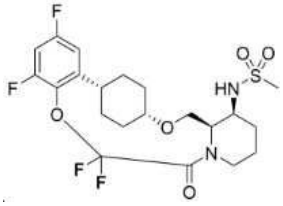
[0644]

[0645] EtOH(200 mL) 중 tert-부틸 ((2$^4$R,5$^2$R,5$^3$S,E)-1$^3$,1$^5$,7,7-테트라플루오로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-2$^1$-엔-5$^3$-일)카바메이트(208.0 mg, 1.0 당량, 0.404 mmol)의 용액에 Pd/C (430.2 mg, 10 당량, 4.043 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOH(3 x 50 mL)로 세척하였다. 여과된 액체을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-1$^3$,1$^5$,7,7-테트라플루오로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(105.0 mg, 50.3%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M-tBu+H]$^+$ = 461; $^1$H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.00 - 7.05 (m, 1H), 6.88 (dt, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 5.23 - 5.28 (m, 1H), 4.07 - 4.12 (m, 1H), 3.87 - 3.93 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.38 - 3.52 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 1.76 - 1.89 (m, 3H), 1.60 - 1.74 (m, 3H), 1.45 - 1.50 (m, 11H), 1.29 - 1.44 (m, 4H).



[0646]

[0647] 디클로로메탄(7.5 mL) 중 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-1$^3$,1$^5$,7,7-테트라플루오로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(105.0 mg, 1.0 당량, 0.203 mmol)의 교반된 용액에 TFA(1.50 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-5$^3$-아미노-1$^3$,1$^5$,7,7-테트라플루오로-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥사나시클로옥타판-6-온(82.0 mg, 96.9%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M+H]$^+$ = 417.2.

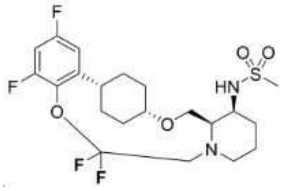


[0648] (화합물 52)

[0649] 디클로로메탄(5.0 mL) 중 (2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-5$^3$-아미노-1$^3$,1$^5$,7,7-테트라플루오로-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥사나시클로옥타판-6-온(85.0 mg, 1.0 당량, 0.204 mmol) 및 트리에틸아민(103.3 mg, 5.0 당량, 1.021 mmol)의 교반된 용액에 MsCl(70.2 mg, 3.0 당량, 0.612 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-1$^3$,1$^5$,7,7-테트라플루오

로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-$5^3$-일)메탄술폰아미드(52.0 mg, 51.5%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 495.2; $^1$H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.00 - 7.05 (m, 1H), 6.85 - 6.90 (m, 1H), 5.20 - 5.35 (m, 1H), 4.07 - 4.12 (m, 1H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.67 - 3.73 (m, 1H), 3.60 - 3.62 (m, 1H), 3.41 - 3.44 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.70 - 2.73 (m, 1H), 2.46 - 2.52 (m, 1H), 2.20- 2.25 (m, 1H), 1.90 - 2.01 (m, 2H), 1.79 - 1. (m, 2H), 1.63 - 1.78 (m, 2H), 1.46 - 1.59 (m, 2H), 1.35 - 1.45 (m, 2H).

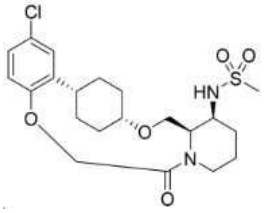
[0650] *실시예 1.19*



[0651] (화합물 59)

[0652] THF(2.0 mL) 중 N-((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-1$^3$,1$^5$,7,7-테트라플루오로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-5$^3$-일)메탄술폰아미드(12.0 mg, 1.0 당량, 0.024 mmol)의 교반된 용액에 $BH_3Me_2S$(18.4 mg, 10.0 당량, 0.24 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 MeOH(3 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 N-((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-1$^3$,1$^5$,7,7-테트라플루오로-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤젠-2(1,4)-시클로헥산나시클로옥타판-5$^3$-일)메탄술폰아미드(2.8 mg, 24.0%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 481.2; $^1$H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 6.79 - 6.97 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.69 - 3.85 (m, 4H), 3.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.19 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.68 - 2.79 (m, 1H), 2.52 - 2.62 (m, 1H), 2.25 - 2.30 (m, 1H), 2.14 - 2.18 (m, 1H), 1.90 - 1.96 (m, 1H), 1.61 - 1.83 (m, 4H), 1.35 - 1.40 (m, 4H).

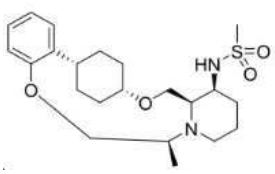
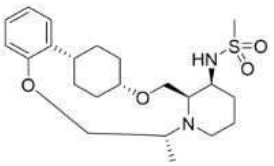
[0653] *실시예 1.20*



[0654] (화합물 51)

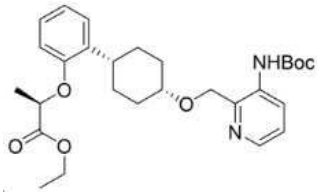
[0655] THF(2.5 mL) 및 MeCN(2.5 mL) 중 N-((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)메탄설폰아미드(300.0 mg, 1.0 당량, 0.710 mmol)의 교반된 혼합물에 N-클로로숙신이미드(104.3 mg, 1.1 당량, 0.781 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 하기 조건으로 역상 플래시에 의해 정제하여 N-((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-1$^5$-클로로-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥산나사이클로옥타판-5$^3$-일)메탄설폰아미드(100.0 mg, 30.8%)를 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 457.1; $^1$H NMR(400MHz, CDCl3): δ 7.26 - 7.45(6H, m), 7.16(1H, dd), 6.90 - 6.98(2H, m), 5.09(2H, s), 4.13(1H, s), - 3.12(1H, m), 1.82 - 1.93(4H, m), 1.41 - 1.73(4H, m).

[0656] *실시예 1.21*

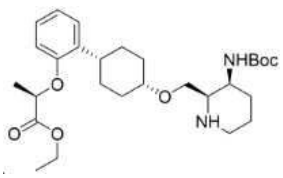
[0657]   (화합물 62 및 63)

[0658] 디클로로메탄(1 mL) 중 N-((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S)-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로옥타판-5[3]-일)메탄설폰아마이드(100.0 mg, 1.0 당량, 0.237 mmol) 및 테트라메틸다이실란(63.0 mg, 2.0 당량, 0.474 mmol)의 교반된 혼합물에 IrCl(CO)($PPh_3$)$_2$(2.0 mg, 0.01 당량, 0.002 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후, MeMgBr(85.0 mg, 3.0 당량, 0.711 mmol)을 질소 분위기 하에 -78℃에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 하기 조건으로 역상 플래시에 의해 정제하여 N-((2[1]S,2[4]R,5[2]R,5[3]S,6S)-6-메틸-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥사나시클로옥타판-5[3]-일)메탄술폰아미드(28 mg, 28%) 및 N-((2[1]S,2[4]R,5[2]R,5[3]S,6R)-6-메틸-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥사나시클로옥타판-5[3]-일)메탄술폰아미드(8.0 mg, 8.0%)을 고체로서 수득하였다. For major diastereomer: LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 423.3; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.07 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.94 - 7.00 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 - 6.81 (m, 1H), 4.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.67 (m, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.37 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.21 - 3.30 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.60 - 2.87 (m, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.47 (s, 1H), 1.96 - 2.09 (m, 1H), 1.75 - 1.79 (m, 1H), 1.60 (s, 2H), 1.35 - 1.51 (m, 3H), 1.26 - 1.35 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H). For minor diastereomer: LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 423.3; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.99 - 7.17 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.81 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.73 (m, 3H), 3.41 (dd, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.00 - 3.13 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.66 - 2.91 (m, 3H), 2.55- 2.67 (m, 1H), 2.41 - 2.50 (m, 1H), 2.07 - 2.11 (m, 1H), 1.66 -1.79 (m, 2H), 1.17 - 1.59 (m, 7H), 1.05 - 1.09 (m, 4H).

[0659] *실시예 1.22*

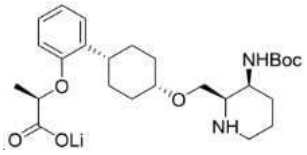
[0660] 

[0661] 실온에서 THF(60 mL) 중 tert-부틸 N-[2-([[4-(2-히드록시페닐)시클로헥실]옥시]메틸)피리딘-3-일]카르바메이트(2.50 g, 1.0 당량, 6.27 mmol), 에틸 락테이트(1.48 g, 2.0 당량, 12.5 mmol) 및 $PPh_3$(4.11 g, 2.5 당량, 15.7 mmol)의 교반된 혼합물에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(3.17 g, 2.5 당량, 15.7 mmol)를 질소 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 35℃에서 2일 동안 교반하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC 및 Prep-TLC로 정제하여 에틸 (2R)-2-[2-[4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]프로파노에이트(1.20 g, 38.4%)를 오일로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 499.4.

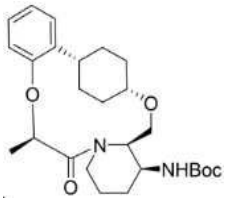
[0662] 

[0663] 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 AcOH(5.8 mL) 및 MeOH(50 mL) 중 에틸 (2R)-2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]프로파노에이트(2.90g, 1.0 당량, 5.82 mmol) 및 $PtO_2$(1.24 g, 0.8 당량, 85%, 4.65 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 반응물을 수소 분위기 하에 실온에서 16시간

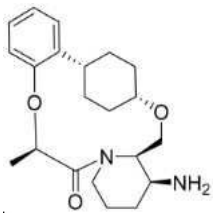
동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(100 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 포화 $Na_2CO_3$(aq.)로 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 $CH_2Cl_2$(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC로 정제하여 시스-혼합물(1.80g) 및 트랜스-혼합물(0.90g)을 수득하였다. 시스: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.19 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.13 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.09 - 3.30 (m, 3H), 2.71 - 3.02 (m, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.57 - 1.79 (m, 4H), 1.41 - 1.56 (m, 8H), 1.37 (s, 10H), 1.24 (s, 1H), 1.16 (t, J =7.1 Hz, 3H). 트랜스: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.76 (m, 2H), 4.91 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.04 - 3.26 (m, 3H), 2.85 - 3.00 (m, 2H), 2.31 - 2.50 (m, 2H), 1.85 - 2.04 (m, 2H), 1.62 - 1.85 (m, 3H), 1.44 - 1.58 (m, 7H), 1.37 (s, 10H), 1.24 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0664] 


[0665] MeOH(40 mL), THF(80 mL), $H_2O$(40 mL) 중 에틸 (2R)-2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]프로파노에이트(2.00 g, 1.0 당량, 3.96 mmol)의 용액에 LiOH(831.0 mg, 5.0 당량, 19.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 (2R)-2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]프로판산(1.50 g, 79.4%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 477.5.

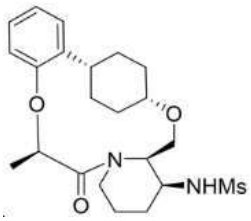
[0666] 


[0667] 실온에서 DMF(20 mL) 및 MeCN(180 mL) 중 (2R)-2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]프로판산(200.0 mg, 1.0 당량, 0.420 mmol)의 용액에 HATU(241.0 mg, 1.5 당량, 0.634 mmol) 및 DIPEA(110.0 mg, 1.0 당량, 0.848 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하고 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 459.3.

[0668] 


[0669] 실온에서 디클로로메탄(60 mL) 중 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S,7R)-7-메틸-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥사나시클로옥타판-5$^3$-일)카르바메이트(1.00 g, 1.0 당량, 2.18 mmol)의 용액에 TFA(20.0 mL, 123.0 당량, 269.3 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 $CH_2Cl_2$(100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 $Na_2CO_3$(aq.)로 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 $CH_2Cl_2$(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 (2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S,7R)-5$^3$-아미노-7-메틸-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥사나시클

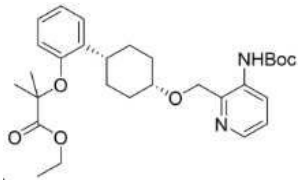
로옥타판-6-온(150.0 mg, 19.2%)을 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+$ = 359.2.




[0670] (화합물 38)

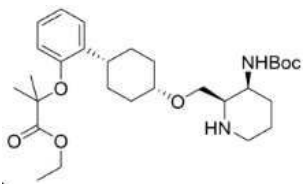
[0671] 실온에서 디클로로메탄(30 mL) 중 (2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S,7R)-5[3]-아미노-7-메틸-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-시클로헥사나시클로옥타판-6-온(200.0 mg, 1.0 당량, 0.558 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(361.0 mg, 5.0 당량, 2.79 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(192 mg, 3.0 당량, 1.674 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 50 mL의 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄(3 x 200 mL)으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 N-((2[1]S,2[4]S,5[2]R,5[3]S,7R)-7-메틸-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로옥타판-5[3]-일)메탄설폰아미드(140.0 mg, 57.5%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 437.2. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.00 - 7.19 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.42 - 5.47 (m, 1H), 5.0 - 5.18 (m, 1H), 3.70 - 3.83 (m, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 2H), 3.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.15 - 3.19 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.54 - 2.59 (m, 1H), 2.35 - 2.49 (m, 1H), 2.20 - 2.25 (m, 1H), 2.05 -2.09 (m, 1H), 1.11 - 1.86 (m, 13H).

[0672] *실시예 1.23*




[0673]

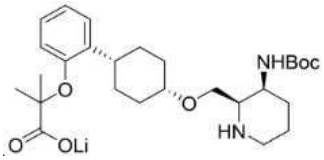
[0674] 아세토니트릴(5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-([[(1s,4s)-4-(2-히드록시페닐)시클로헥실]옥시]메틸)피리딘-3-일]카르바메이트(2.00 g, 1.0 당량, 5.02 mmol) 및 $K_2CO_3$(3.50 g, 5.0 당량, 25.1 mmol)의 교반된 혼합물에 에틸-브로모이소부티레이트(1.47 g, 1.5 당량, 7.53 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 여과 후, 여과된 액체을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC에 의해 정제하여 에틸 2-메틸-2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]프로파노에이트(1.20 g, 46.6%)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 513.3; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (s, 1H), 8.10 - 8.28 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.18 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.90 - 2.96 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 2H), 1.63 - 1.79 (m, 2H), 1.46 - 1.63 (m, 10H), 1.41 (s, 9H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).



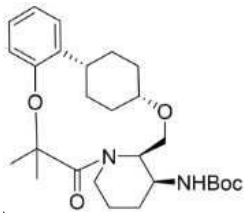

[0675]

[0676] i-PrOH(22.0 mL) 중 에틸 2-메틸-2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]프로파노에이트(1.23 g, 1.0 당량, 2.40 mmol) 및 AcOH(2.46 mL)의 교반된 혼합물에 $PtO_2$(0.44 g, 1.0 당량, 1.919 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에

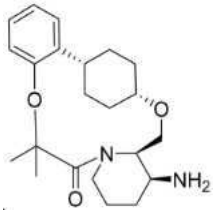
실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(3 x 30 mL)로 세척하였다. 여과된 액체을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC로 정제하여 에틸 2-메틸-2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]프로파노에이트(550.0 mg, 44.2%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 519.4; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.21 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J =1.7 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.23 - 3.43 (m, 2H), 3.07 - 3.24 (m, 2H), 2.84 - 2.90 (m, 2H), 2.67 - 2.83 (m, 1H), 1.93 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.57 - 1.77 (m, 3H), 1.39 - 1.57 (m, 12H), 1.32 - 1.37 (m, 10H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0677] 


[0678] MeOH(10 mL), THF(20 mL) 및 $H_2O$(10 mL) 중 에틸 2-메틸-2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)시클로헥실]페녹시]프로파노에이트(660.0 mg, 1.0 당량, 1.27 mmol)의 교반된 혼합물에 LiOH(267.0 mg, 5.0 당량, 6.36 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH 및 THF를 제거하였다. 잔류물/조 생성물을 역상 플래시에 의해 정제하여 리티오 2-메틸-2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)사이클로헥실]페녹시]프로파노에이트(300.0 mg, 47.5%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 491.4.

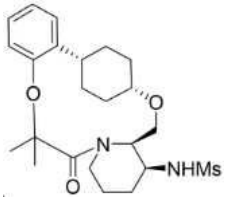
[0679] 


[0680] 아세토니트릴(750 mL) 중 리티오 2-메틸-2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피페리딘-2-일]메톡시)사이클로헥실]페녹시]프로파노에이트(50.0 mg, 1.0 당량, 0.101 mmol) 및 CMPI(39.0 mg, 1.5 당량, 0.151 mmol)의 교반된 혼합물에 디이소프로필에틸아민(26.0 mg, 2.0 당량, 0.201 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역상 플래시로 정제하여 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-7,7-디메틸-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(440.0 mg, 68.0%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 473.4; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.04 - 7.14 (m, 3H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 5.03 -5.23 (m, 1H), 4.21 - 4.27 (m, 1H), 3.70 - 3.75 (m, 1H), 3.57 - 3.63 (m, 2H), 3.11 - 3.31 (m, 2H), 2.53 - 2.69 (m, 1H), 1.99 - 2.19 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.36 - 1.44 (m, 10H), 1.33 (s, 3H), 1.11 - 1.29 (m, 3H).

[0681] 


[0682] 디클로로메탄(25 mL) 중 tert-부틸 ((2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-7,7-디메틸-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로옥타판-5$^3$-일)카바메이트(430.0 mg, 1.0 당량, 0.91 mmol)의 교반된 용액에 TFA(8.4 mL)을 질소 분위기 하에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 생성물 (2$^1$S,2$^4$S,5$^2$R,5$^3$S)-5$^3$-아미노-

7,7-디메틸-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)　-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로옥타판-6-온(230.0 mg, 67.9%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 373.3; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.02 - 7.18 (m, 3H), 6.80 - 6.90 (m, 1H), 4.95 - 5.05 (m, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 11.3, 8.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.45 (dd, J = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.72-2.53 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.05 - 2.20 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.57 - 1.74 (m, 2H), 1.35 (d, J = 10.5 Hz, 7H), 1.11 - 1.30 (m, 4H).

[0683] 

(화합물 36)

[0684] 디클로로메탄(35 mL) 중 ($2^1S$,$2^4S$,$5^2R$,$5^3S$)-$5^3$-아미노-7,7-디메틸-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)-사이클로헥사나사이클로옥타판-6-온(220.0 mg, 1.0 당량, 0.591 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(382.0 mg, 5.0 당량, 2.95 mmol)의 교반된 혼합물에 MsCl(203.0 mg, 3.0 당량, 1.77 mmol)을 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 물로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 키랄-HPLC로 정제하여 N-(($2^1S$,$2^4S$,$5^2R$,$5^3S$)-7,7-디메틸-6-옥소-3,8-디옥사-5(2,1)-피페리디나-1(1,2)-벤제나-2(1,4)　시클로헥사나시클로옥타판-$5^3$-일)메탄술폰아미드(72.0 mg, 27.0%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 451.3; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 6.88 (dd, J = 6.2, 2.2 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.21 - 4.27 (m, 1H), 3.67 - 3.76 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.35 - 3.53 (m, 2H), 3.15 - 3.33 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.52 - 2.65 (m, 1H), 2.37 - 2.50 (m, 1H), 1.97 - 2.22 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.68 - 1.82 (m, 2H), 1.41 - 1.69 (m, 3H), 1.34 (s, 4H), 1.19 - 1.30 (m, 2H), 1.12 - 1.20 (m, 1H).

[0685] *실시예 2: 인간 $OX_2R$ IP1 분석*

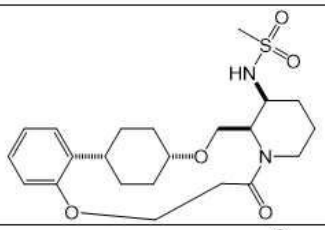
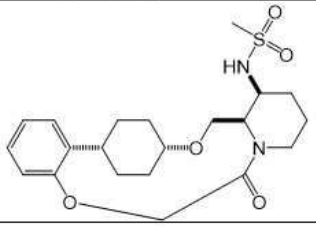
[0686] 인간 오렉신-2 수용체($OX_2R$)를 안정적으로 과발현하는 T-Rex CHO 세포를 T225 플라스크에서 1 μg/mL의 독시사이클린(doxycycline)으로 밤새 유도하였다. 유도 후 24시간에, 세포를 아큐타제(accutase)로 들어 올리고 384-웰 프록시 플레이트에 30,000개 세포/웰로 플레이팅하였다. 그런 다음 세포를 10 mM Hepes, 1 mM $CaCl_2$, 0.5 mM $MgCl_2$, 4.2 mM KCl, 146 mM NaCl, 5.5 mM 포도당 및 50 mM LiCl를 함유하는 1X 자극 완충액(stimulation buffer)에서 37℃에서 1시간 동안 pH 7.4로 다른 테스트 화합물로 처리하였다. 인큐베이션 후, 1X 자극 완충액뿐만 아니라 용해 완충액(lysis buffer)에 희석된 IP1-d2 및 항-IP1-크립테이트(cryptate)로 구성된 검출 믹스(detection mix)를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 다음 EnVision ® 다중 모드 플레이트 판독기에서 판독하여 이노시톨 포스페이트(inositol phosphate) 수준을 측정하였다.

[0687] Cisbio IP1은 포스포리파제 C-Gq 신호 전달 경로를 통한 오렉신 2 수용체 활성화의 결과로 방출되는 대사산물인 이노시톨 모노포스페이트(IP)의 축적을 정량화하는 세포 기반 기능 분석이다. 이것은 수용체 활성화 시 세포에 의해 생성된 IP1이 Eu 크립테이트(공여자)로 표지된 항-IP1 단일클론 항체에 결합하기 위해 d2 형광단(수용체)에 결합된 IP1 유사체와 경쟁하는 경쟁 면역분석법이다. 측정된 HTRF-FRET 기반 신호는 생성된 IP1 농도에 반비례한다.

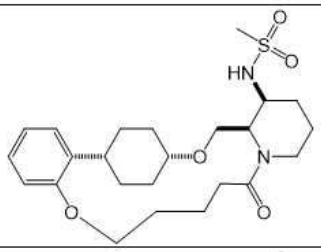
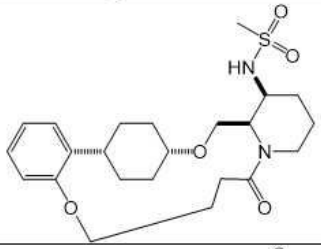
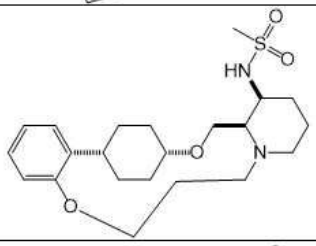
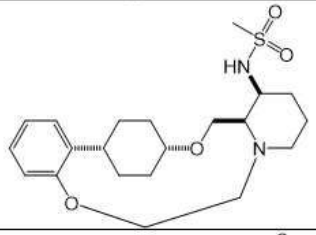
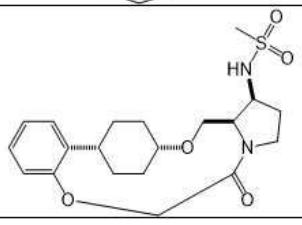
[0688] 표 2에 보고된 $EC_{50}$ 값은 위에서 설명한 인간 $OX_2R$ IP1 분석에 따라 획득한 것이다. 데이터는 평균 $EC_{50}$ 값 ± S.E.M.이다. 화합물 메틸 (2R,3S)-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((시스-4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)-피페리딘-1-카르복실레이트는 PCT 공개 번호 WO2017/135306의 실시예 5에 개시된 참조 화합물이다.

표 2

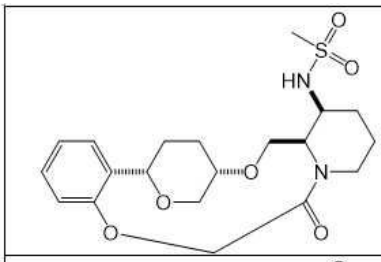
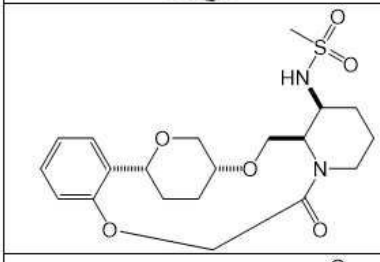
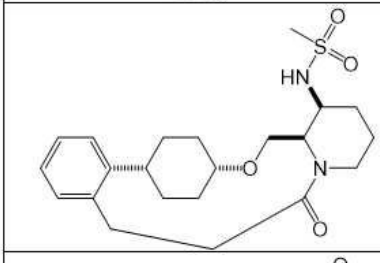
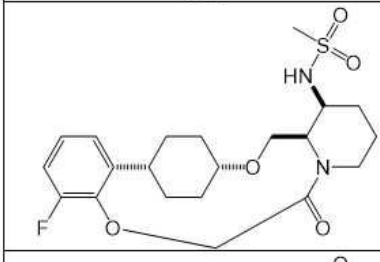
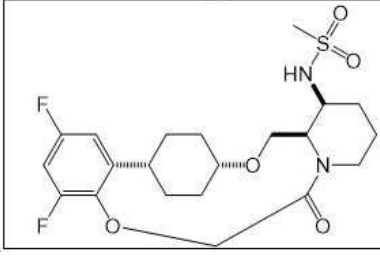
[0689]

| 화합물 | 화합물 No. | $EC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
|  | 1 | *** |
|  | 2 | *** |

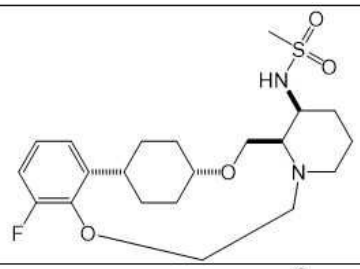
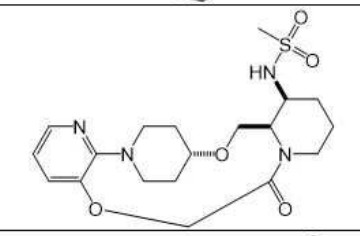
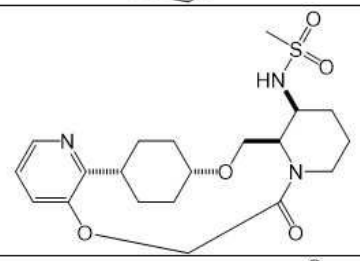
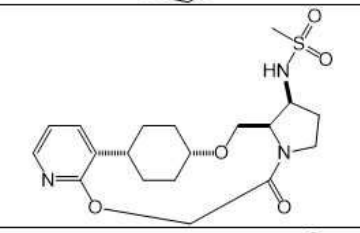
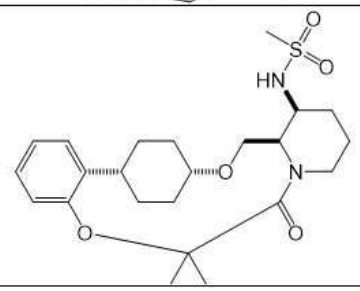
[0690]

| | | |
|---|---|---|
|  | 3 | * |
|  | 4 | *** |
|  | 5 | * |
|  | 6 | *** |
|  | 7 | *** |

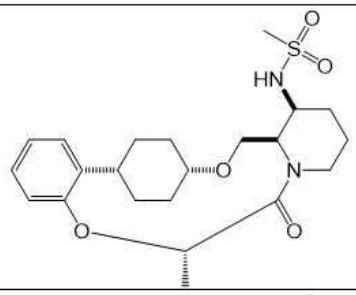
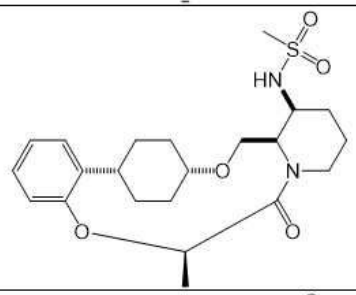
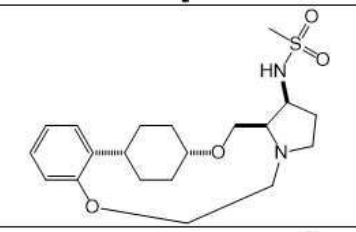
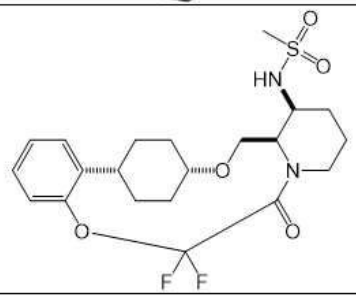
[0691]

| | | |
|---|---|---|
|  | 8 | *** |
|  | 9 | *** |
|  | 10 | ** |
|  | 11 | *** |
|  | 12 | *** |

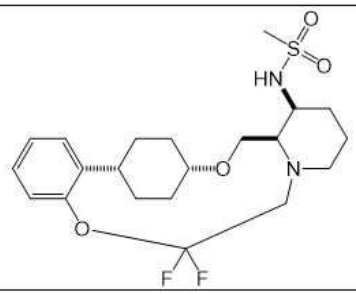
[0692]

| | | |
|---|---|---|
|  | 13 | ** |
|  | 14 | * |
|  | 15 | **^ |
|  | 18 | ** |
|  | 36 | *** |

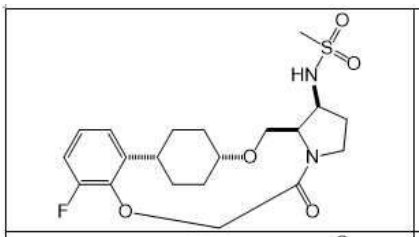
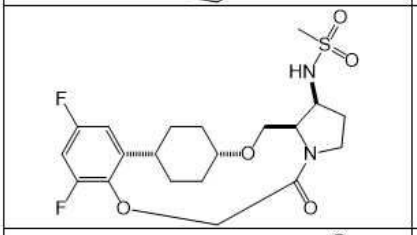
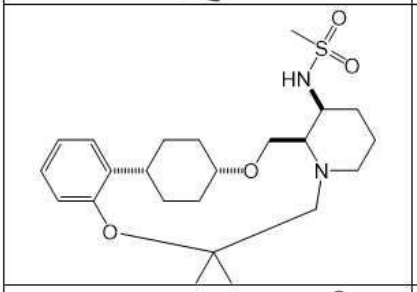
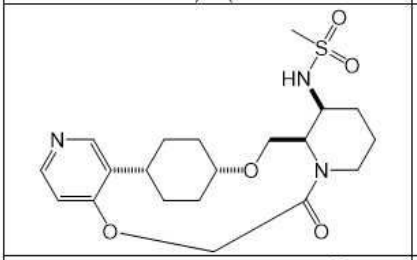
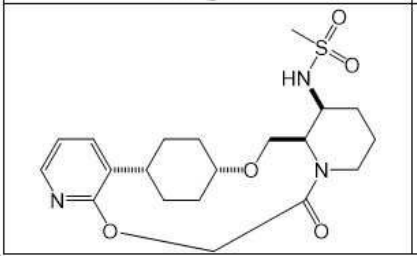
[0693]

| | | |
|---|---|---|
|  | 37 | *** |
|  | 38 | *** |
|  | 39 | * |
|  | 40 | *** |

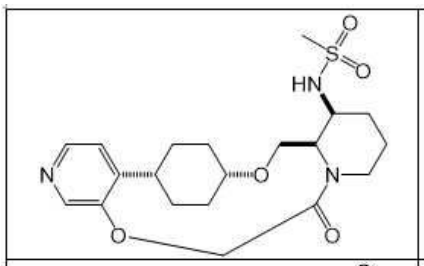
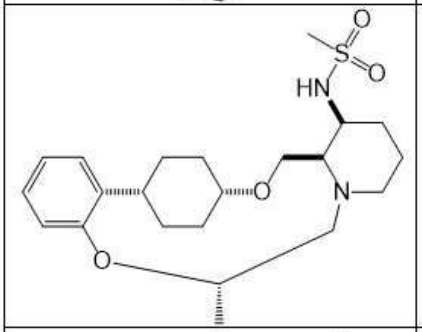
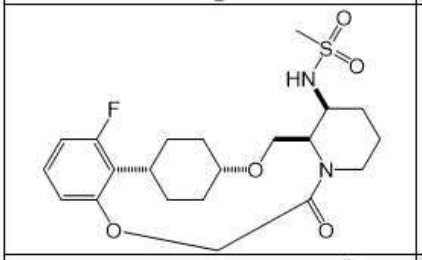
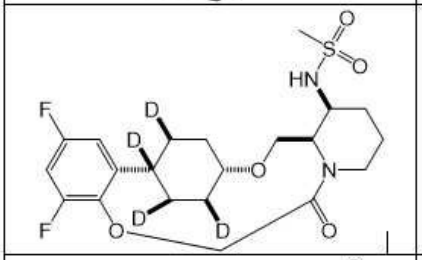
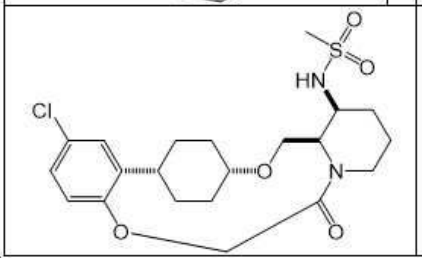
[0694]

| | | |
|---|---|---|
|  | 41 | * |

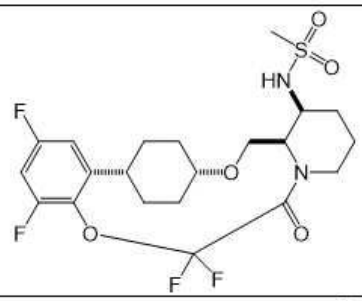
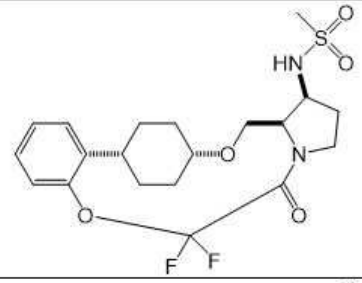
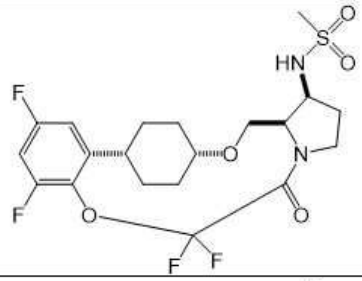
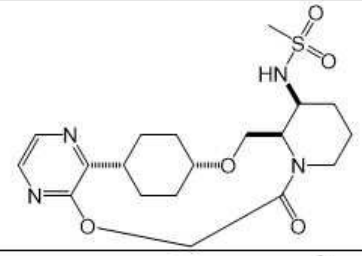
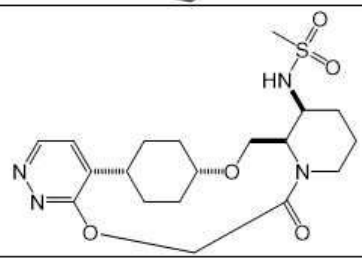
[0695]

| | | |
|---|---|---|
|  | 42 | *** |
|  | 43 | *** |
|  | 44 | ** |
|  | 45 | **^ |
|  | 46 | *** |

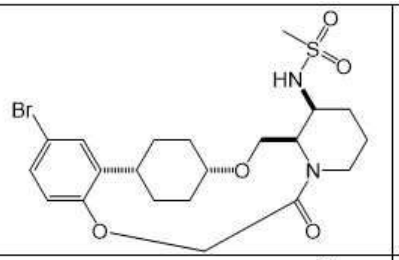
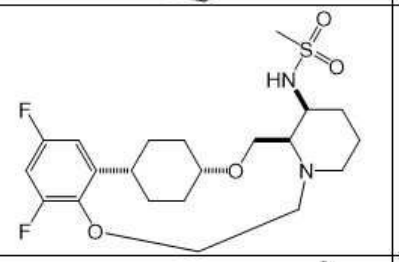
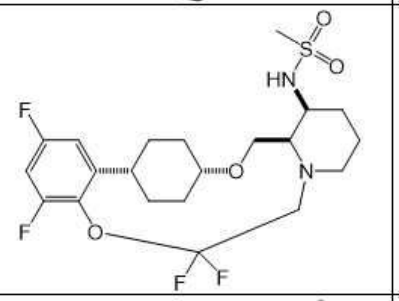
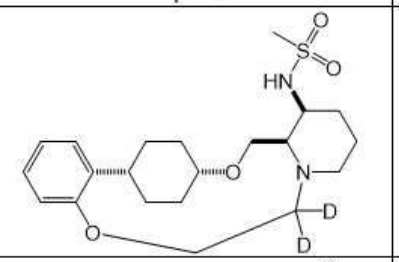
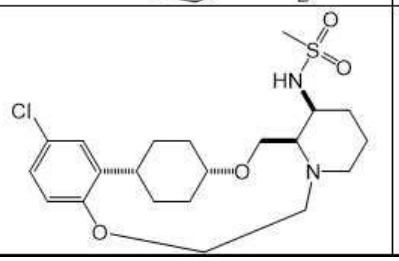
[0696]

| | | |
|---|---|---|
|  | 47 | ***^ |
|  | 48 | *** |
|  | 49 | ***^ |
|  | 50 | *** |
|  | 51 | *** |

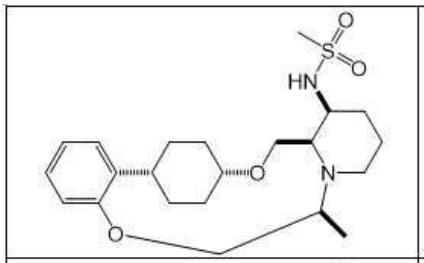
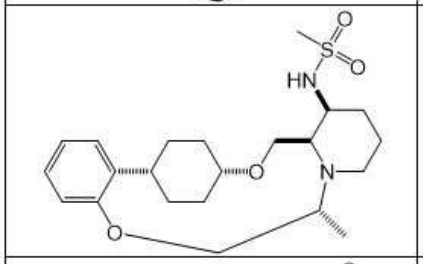
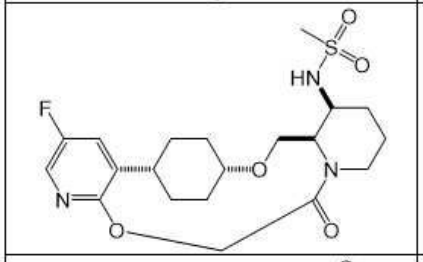
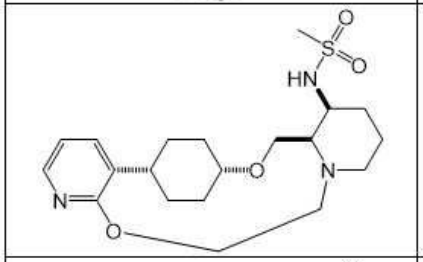
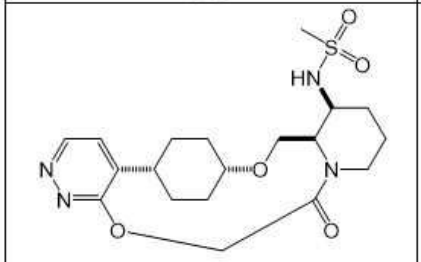
[0697]

| | | |
|---|---|---|
|  | 52 | *** |
|  | 53 | *** |
|  | 54 | *** |
|  | 55 | *** |
|  | 56 | ** |

[0698]

| | | |
|---|---|---|
|  | 57 | *** |
|  | 58 | ** |
|  | 59 | ** |
|  | 60 | ** |
|  | 61 | * |

[0699]

| | | |
|---|---|---|
|  | 62 | * |
|  | 63 | * |
|  | 64 | *** |
|  | 65 | ** |
|  | 66 | *** |

[0700]

| | | |
|---|---|---|
| methyl (2*R*,3*S*)-3-((methylsulfonyl)amino)-2-(((*cis*-4-phenylcyclohexyl)oxy)methyl)-piperidine-1-carboxylate | - | *** |

***$EC_{50}$ < 100 nM
**$EC_{50}$ 100-1,000 nM
*$EC_{50}$ > 1,000 nM
^Racemic mixture

[0701] *실시예 3: MDCK-MDR1 투과성(Permeability) 분석*

[0702] MDCK-MDR1 세포에서 테스트 화합물의 양방향 투과성(정단부에서 기저부 및 기저부에서 정단부 방향)은 Solvo PredyPort™ MDCK 96웰 플레이트에 접종된 MDCK-MDR1 세포를 사용하여 평가되었다. ReadyCell(스페인 바르셀로나)에서 플레이트를 받으면 PredyPort™ 사용 설명서에 따라 처리되었다.

[0703] 정단부에서 기저외측(A→B) 투과성을 위해, HBSS(Hank's Balanced Salt Solution) 분석 완충액에서 LY(Lucifer

Yellow)(100 μM)와 함께 투여된 80 μL의 테스트 화합물(3 μM)을 기증자 측(A)에 첨가하고, 250 μL의 HBSS 완충액을 수용자 측(B)에 추가하였다. 기저외측에서 정단부(B→A) 투과성을 위해, HBSS 분석 완충액에 있는 255 μL의 테스트 화합물(3 μM)을 기증자 측(B)에 첨가하고, LY(100 μM)를 포함하는 75 μL의 HBSS 완충액을 수용자 측(A)에 추가하였다.

[0704] 플레이트를 37℃로 설정된 인큐베이터에 두었다. 10분 동안 예열한 다음, 5 μL 앨리쿼트(aliquot)를 기증자 구획에서 취하여 투여 용액으로 따로 보관하였다. MDCK-MDR1 인큐베이션 플레이트를 37℃에서 2시간 동안 인큐베이터에 다시 넣었다. 2시간 동안 인큐베이션한 다음, 각각 25 μL 및 5 μL 앨리쿼트를 수용자 측과 기증자 측에서 제거하였다. 기증자 측(2시간 배양 전후)에서 채취한 5 μL 앨리쿼트를 20 μL의 HBSS 완충액으로 희석하였다. 모든 샘플은 내부 표준물질(internal standard; IS)이 포함된 150 μL의 아세토니트릴 및 200 μL의 물을 혼합하여 LC-MS/MS로 분석하였다.

[0705] 겉보기 투과율($P_{app}$)은 하기 식을 사용하여 계산되었다.

[0706] $P_{app} = dQ/dt \times 1/A \times C_0$

[0707] 여기서,

[0708] dQ/dt: 인큐베이션 시간 동안 전위된(translocated) 물질의 양(nmol/s)

[0709] A: 삽입 영역(PredyPort™ MDR1-96의 경우 0.14 $cm^2$)

[0710] $C_0$: 정단부(A→B) 또는 기저부(B→A) 구획에 적용된 제품의 초기 농도

[0711] (nmol/mL)

[0712] 유출비(efflux ratio; ER)는 $P_{app}$(기저외측에서 정단부 방향)을 $P_{app}$(정단부에서 기저외측 방향)으로 나누어 측정하였다. 활성 프로세스의 참여에 대한 일반적인 측정이다. ER > 2는 활성 수송에 대해 양성으로 간주된다.

[0713] 하기 식을 사용하여 회수율(Percent recovery)을 측정하였다.

[0714] $$\text{회수율} = 100 \times \frac{C_R^{final} \times V_R + C_D^{final} \times V_D}{V_D \times C_N}$$

[0715] 여기서,

[0716] $V_R$: 수용자 구획의 부피(mL)

[0717] $V_D$: 기증자 구획의 부피(mL)

[0718] $C_N$: 인큐베이션 10분 후에 수집한 투여 용액의 농도(μM)

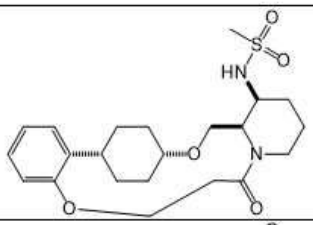
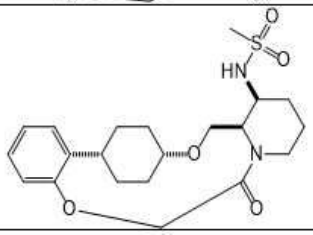
[0719] $C_R^{final}$: 인큐베이션 종료 시 수용자 농도(μM)

[0720] $C_D^{final}$: 인큐베이션 종료 시 기증자 농도(μM)

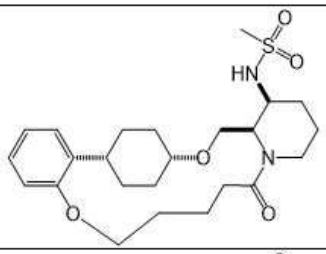
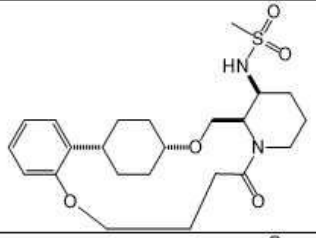
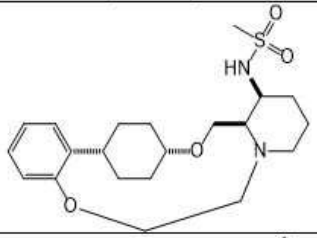
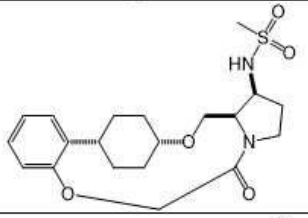
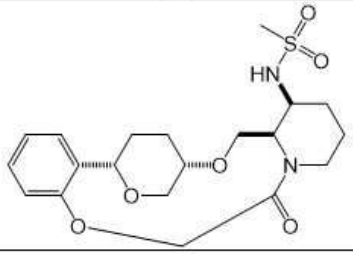
[0721] 표 3에 보고된 데이터는 위에서 설명한 MDCK-MDR1 투과성 분석에 따라 획득한 것이다.

표 3

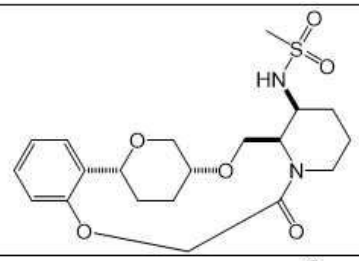
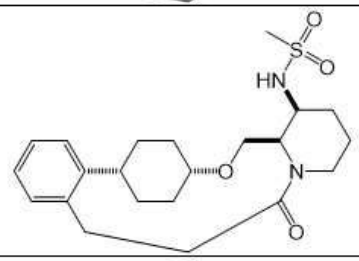
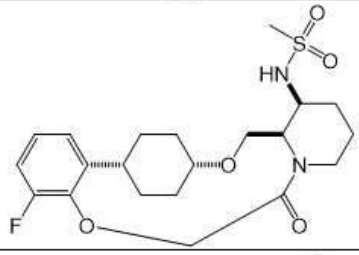
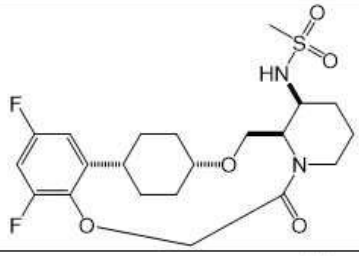
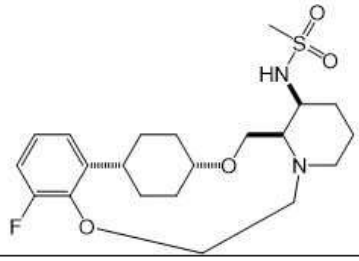
[0722]

| 화합물 | 화합물 No. | $P_{app}$ A→B ($10^{-6}$ cm/s) | 유출비 (ER) |
|---|---|---|---|
|  | 1 | 0.15 | >100 |
|  | 2 | 0.89 | 39 |

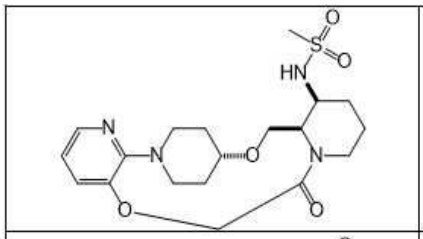
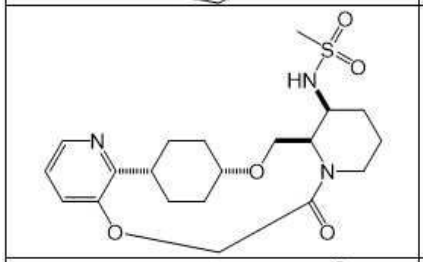
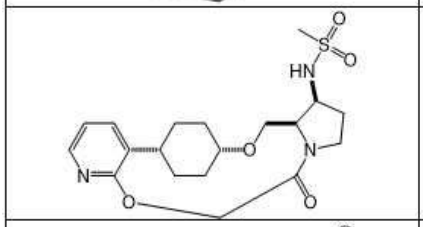
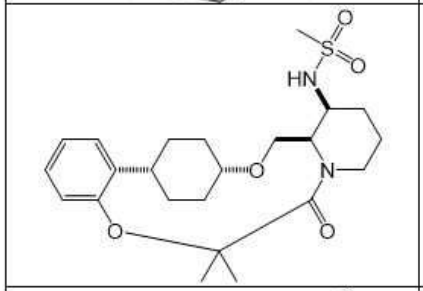
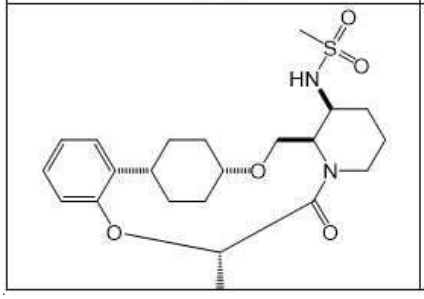
[0723]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 3 | 0.80 | 34 |
|  | 4 | 0.47 | 97 |
|  | 6 | 21 | 0.66 |
|  | 7 | 14 | 2.2 |
|  | 8 | 0.48 | 3.8 |

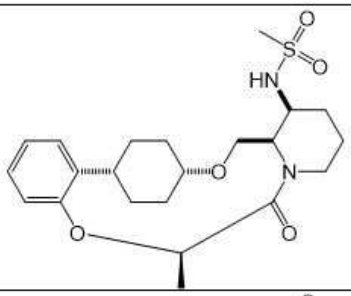
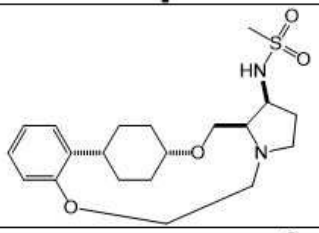
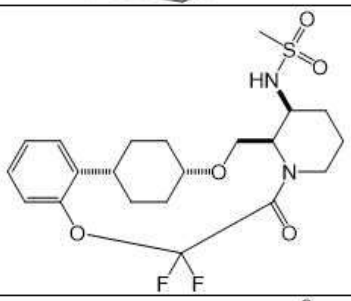
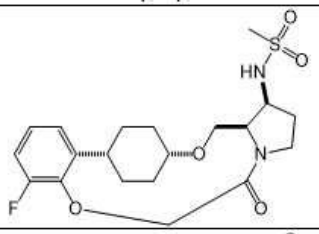
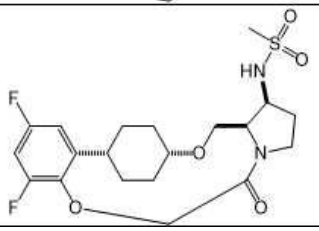
[0724]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 9 | 0.45 | 2.6 |
|  | 10 | 0.29 | 15 |
|  | 11 | 2.2 | 5.5 |
|  | 12 | 2.3 | 6.2 |
|  | 13 | 26 | 0.55 |

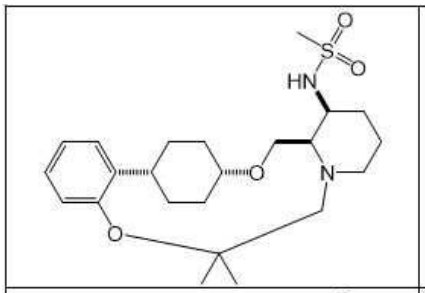
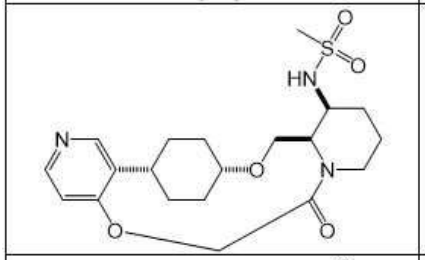
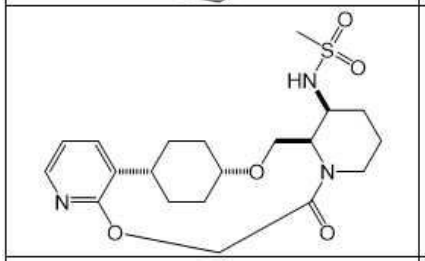
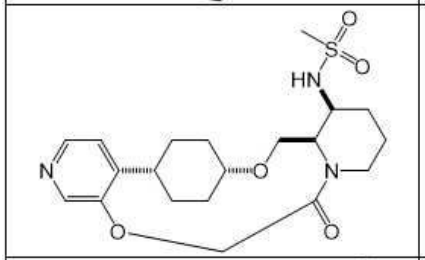
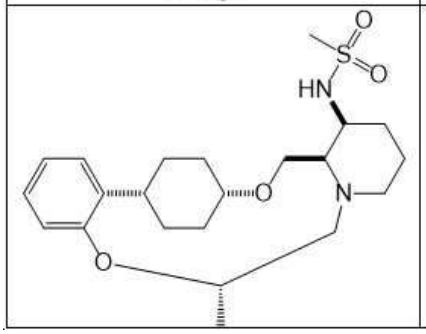
[0725]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 14 | 0.12 | 4.4 |
|  | 15 | 0.08 | 22 |
|  | 18 | 3.9 | 2.0 |
|  | 36 | 2.0 | 9.5 |
|  | 37 | 0.91 | 27 |

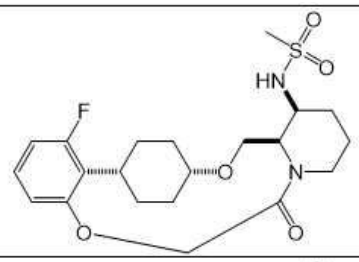
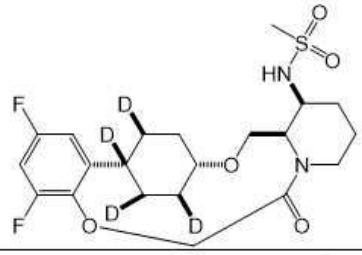
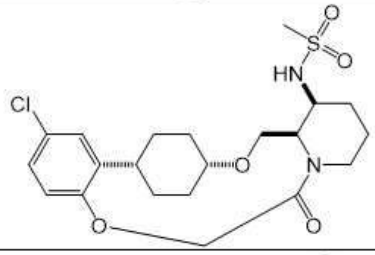
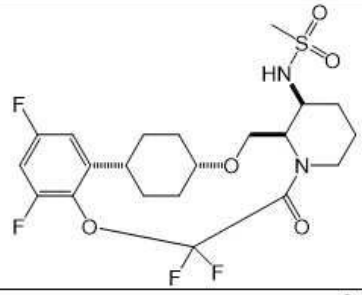
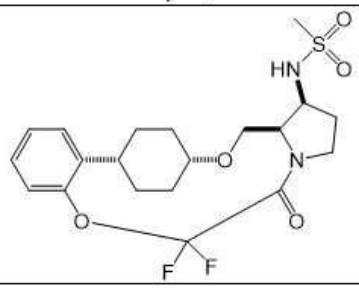
[0726]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 38 | 0.77 | 18 |
|  | 39 | 24 | 0.49 |
|  | 40 | 3.6 | 5.1 |
|  | 42 | 11 | 1.3 |
|  | 43 | 12 | 1.1 |

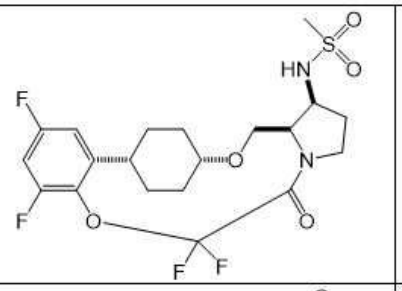
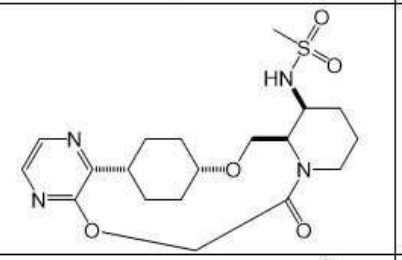
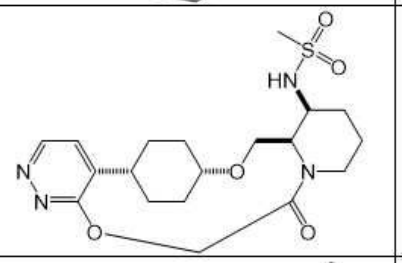
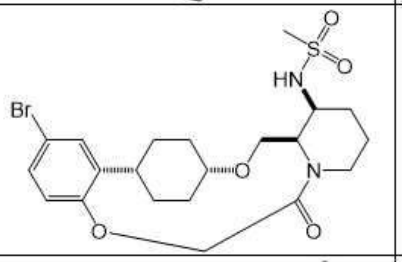
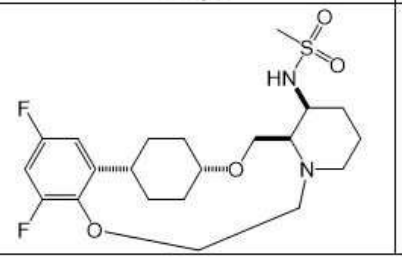
[0727]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 44 | 6.3 | 1.9 |
|  | 45 | 0.15 | 12 |
|  | 46 | 0.31 | 58 |
|  | 47 | 0.09 | 49 |
|  | 48 | 7.3 | 1.5 |

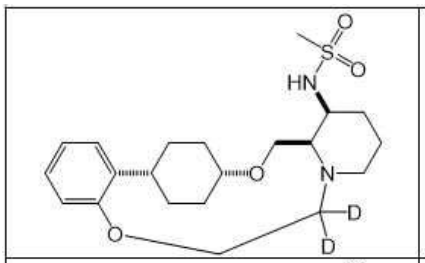
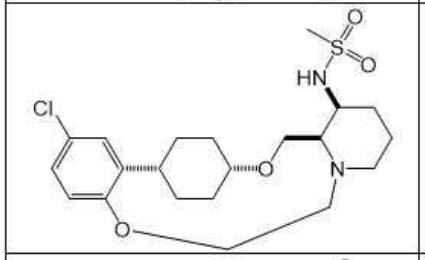
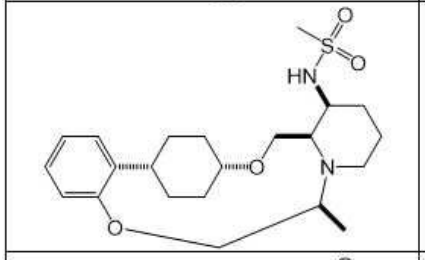
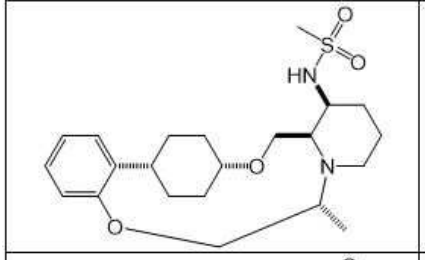
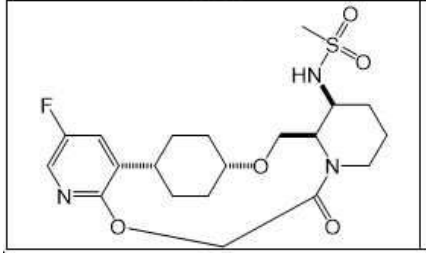
[0728]

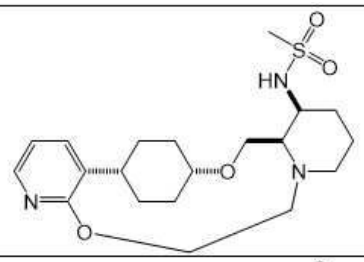
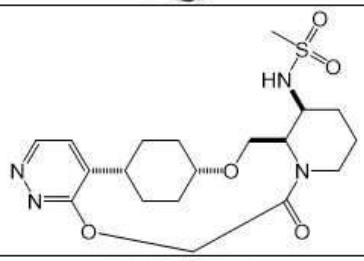
| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 49 | 0.72 | 36 |
|  | 50 | 1.2 | 21 |
|  | 51 | 0.59 | 21 |
|  | 52 | 1.2 | 12 |
|  | 53 | 2.8 | 7.9 |

[0729]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 54 | 2.6 | 7.3 |
|  | 55 | 0.092 | 77 |
|  | 56 | 0.13 | 5.2 |
|  | 57 | 0.16 | 51 |
|  | 58 | 1.5 | 10 |

[0730]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 60 | 8.8 | 1.4 |
|  | 61 | 2.0 | 5.5 |
|  | 62 | 6.8 | 2.2 |
|  | 63 | 9.1 | 0.75 |
|  | 64 | 0.83 | 30 |

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 65 | 15 | 0.5 |
|  | 66 | <0.047 | >9.5 |
| methyl (2*R*,3*S*)-3-((methylsulfonyl)amino)-2-(((*cis*-4-phenylcyclohexyl)oxy)methyl)-piperidine-1-carboxylate | - | 5.9 | 4.0 |

[0731]

[0732] *Example 4: 간세포(Hepatocytes) 안정성 분석*

[0733] 시험관 내(*In vitro*) 대사 안정성은 수컷 Sprague Dawley 쥐(rats)의 냉동보존 간세포(cryopreserved hepatocytes)와 50명의 혼합 성별 인간 풀(BioIVT, Baltimore, MD)을 사용하여 평가되었다. 인큐베이션 혼합물은 48웰 플레이트에서 $2\times10^6$ 세포/mL의 간세포를 함유하는 미리 데워진 250 μL의 KHB(Krebs-Henseleit buffer) 완충액과 2 μM의 테스트 화합물을 함유하는 미리 데워진 250 μL의 KHB(Krebs-Henseleit buffer) 완충액을 혼합하여 1 μM 테스트 화합물의 최종 농도 및 $1\times10^6$ 세포/mL의 간세포를 제공함으로써 제조되었다. 반응 혼합물을 37℃에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 혼합물의 50 μL 앨리쿼트를 시점(0, 15, 30, 60, 120 및 240분)에 취하고, 300 μL의 얼음처럼 차가운 아세토니트릴((내부 표준으로 30ng/mL의 라베탈롤 및 10ng/mL의 날트렉손-d3 함유))을 포함하는 96-웰 플레이트로 옮기고 즉시 얼음에 넣어 반응을 종료시켰다. 샘플을 원심분리하고, 상등액을 탠덤 질량 분석법(LC-MS/MS) 분석과 함께 액체 크로마토그래피를 위해 96-웰 플레이트로 옮겨 테스트 화합물의 감소를 모니터링하였다.

[0734] 데이터는 0-분 시점 피크 면적 비율(분석물/IS)을 100%로 가정하고, 잔여 시점 피크 면적 비율을 0-분 시점 피크 면적 비율로 나누어 잔여 백분율로 계산하였다. 데이터를 1차 붕괴(first-order decay) 모델에 맞춰 반감기를 결정하였다. 시간에 대한 log(ln) 피크 면적의 플롯에서 선의 기울기가 결정되었다. 그 이후에, 반감기($T_{1/2}$)와 고유 클리어런스(Intrinsic Clearance; $CL_{int}$)는 하기 식을 사용하여 계산되었다.

[0735] 제거율(Elimination rate) 상수(k) = (-기울기)

[0736] 반감기($T_{1/2}$) 분 = 0.693/k

[0737] 고유 클리어런스($CL_{int}$) (mL/min/million cells) = (V X 0.693)/$T_{1/2}$

[0738] V= 인큐베이션 부피 mL/세포 수

[0739] 시험관 내 $T_{1/2}$는 하기 식을 사용하여 mL/min/kg 단위의 시험관 내 고유 클리어런스($CL_{int,hep}$)로 변환되었다.

[0740] $$\text{CLint, hep} = \frac{0.693}{\text{T1/2}} \text{x} \frac{\text{mL incubation}}{\text{million cells}} \text{x} \frac{\text{120 million cells}}{\text{g Liver}} \text{x} \frac{\text{g liver}}{\text{kg body}}$$

[0741] 시험관 내 고유 클리어런스($CL_{int,hep}$)는 잘 교반된 모델에서 적용한 하기 식을 사용하여 생체 내 간 클리어런스($CL_{,hep}$)로 조정되었다.

[0742] $$CL, hep = \frac{Q \times fu \times CLint, hep}{Q + fu \times CLint, hep}$$

[0743] 여기서 Q는 간 혈류이고 fu는 결합되지 않은 부분이다(이 경우 단일하다고 가정됨). 계산에 사용된 모든 매개변수는 다음과 같습니다(표 4).

표 4

[0744] 시험관 내에서 생체 내 스케일링에 사용되는 생리학적 매개변수

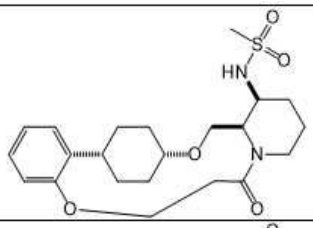
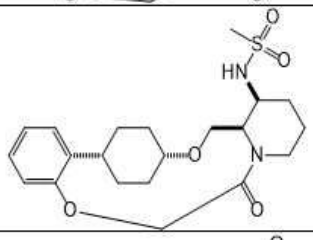
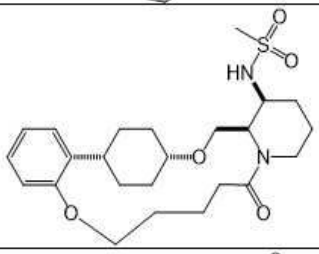
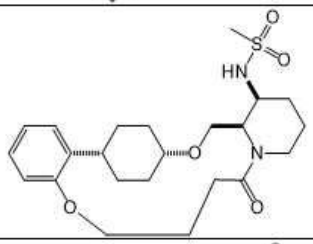
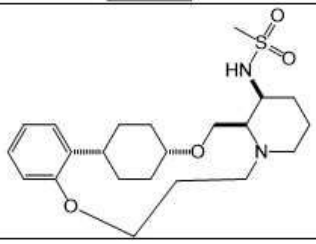
| | 마우스 (Mouse) | 쥐 (Rat) | 개 (Dog) | 원숭이 (Monkey) | 인간 (Human) |
|---|---|---|---|---|---|
| 체중 (kg) | 0.02 | 0.25 | 10 | 5 | 70 |
| 간 무게 (g/kg) | 87.5 | 40 | 32 | 30 | 25.7 |
| 간 혈류 (mL/min/kg) | 90 | 55.2 | 30.9 | 43.6 | 20.7 |

[0745] Davies B. and Morris T. (1993) Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharma Res. 10 (7):1093-1095.

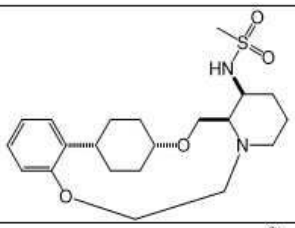
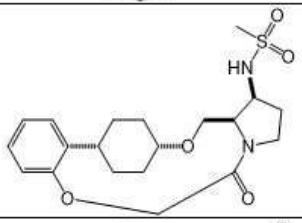
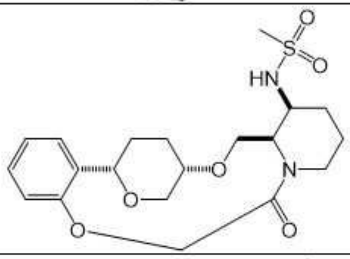
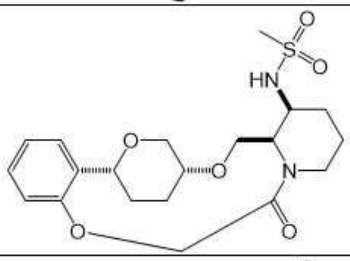
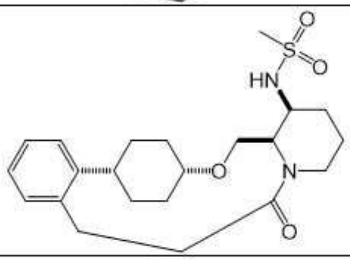
[0746] 추출비(extraction ratio; ER)는 화합물의 간 클리어런스를 간 혈류로 나누어 계산하였다. 표 5에 보고된 데이터는 위에서 설명한 인간 간세포 안정성 분석에 따라 획득한 것이다.

표 5

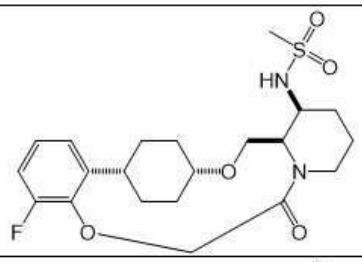
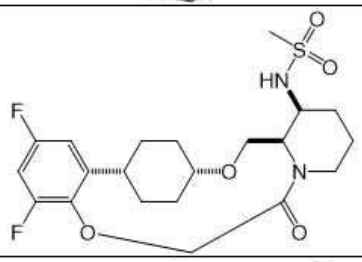
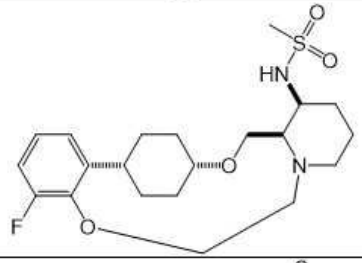
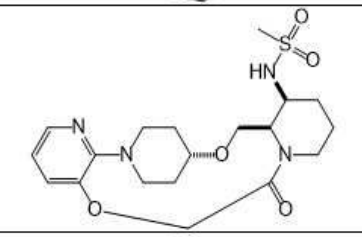
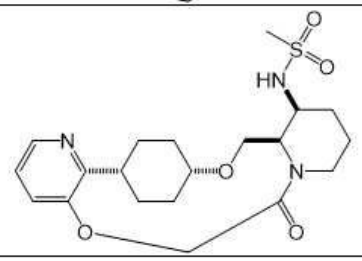
[0747]

| 화합물 | 화합물 No. | $CL_{int}$ (μL/min/ million cells) | 추출비 (ER) |
|---|---|---|---|
|  | 1 | 14 | 0.67 |
|  | 2 | 13 | 0.67 |
|  | 3 | 43 | 0.87 |
|  | 4 | 28 | 0.81 |
|  | 5 | 63 | 0.90 |

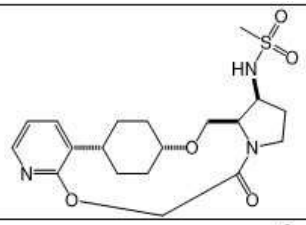
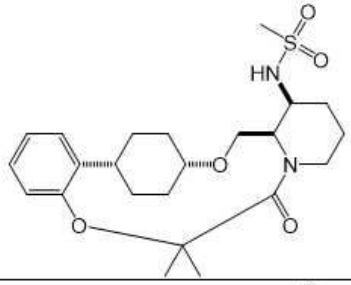
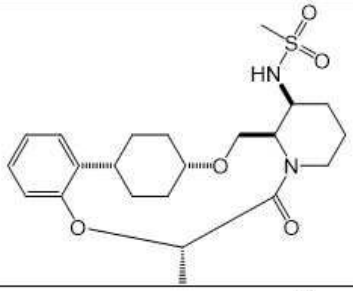
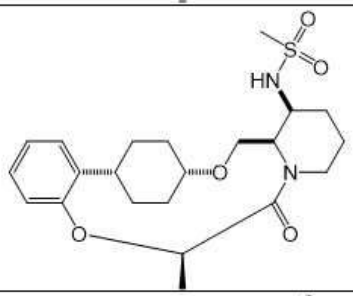
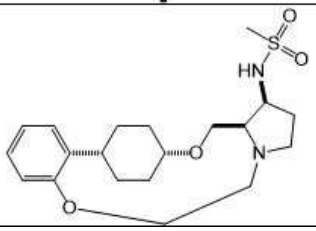
[0748]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 6 | 45 | 0.87 |
|  | 7 | 24 | 0.78 |
|  | 8 | 5.8 | 0.46 |
|  | 9 | 6.7 | 0.50 |
|  | 10 | 8.3 | 0.55 |

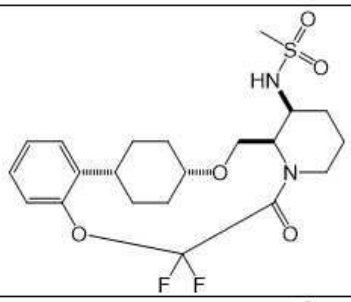
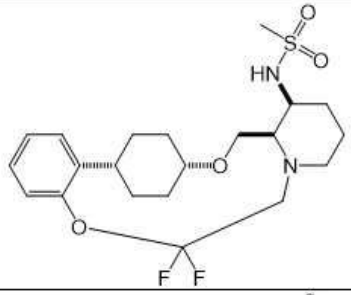
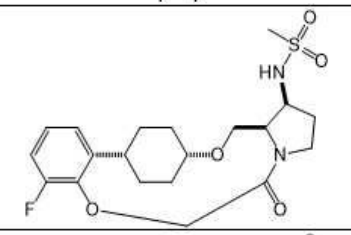
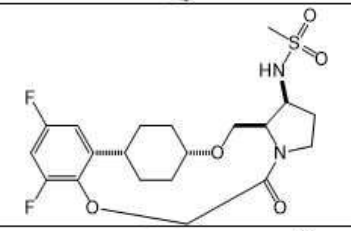
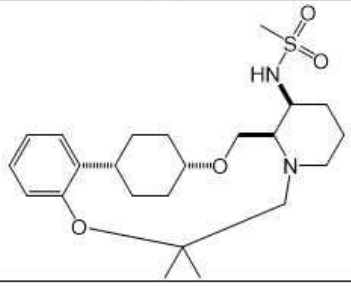
[0749]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 11 | 33 | 0.83 |
|  | 12 | 13 | 0.66 |
|  | 13 | 47 | 0.88 |
|  | 14 | <1.9 | <0.22 |
|  | 15 | <1.9 | <0.22 |

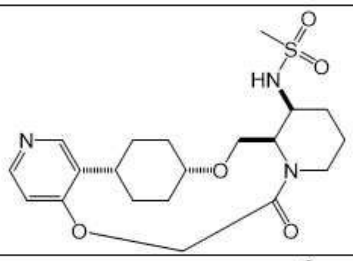
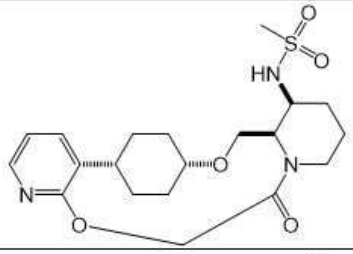
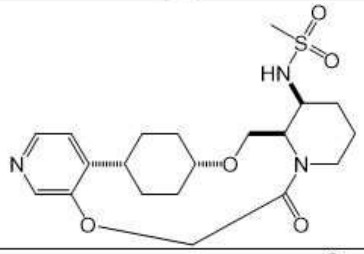
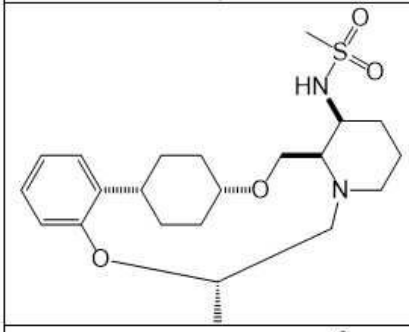
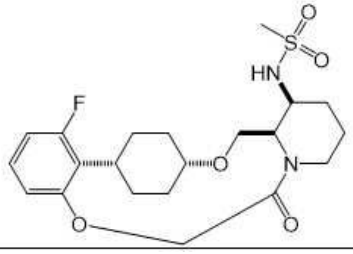
[0750]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 18 | 23 | 0.77 |
|  | 36 | 66 | 0.91 |
|  | 37 | 30 | 0.82 |
|  | 38 | 30 | 0.82 |
|  | 39 | 47 | 0.88 |

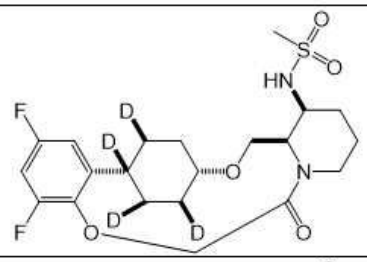
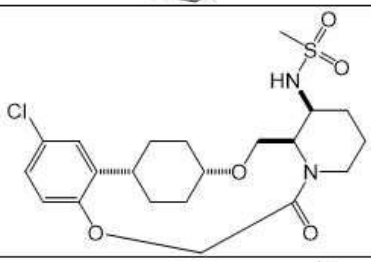
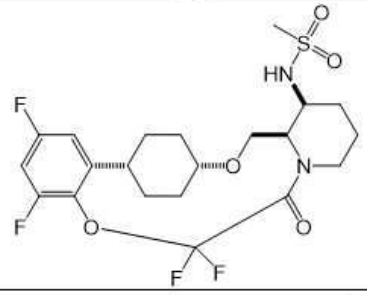
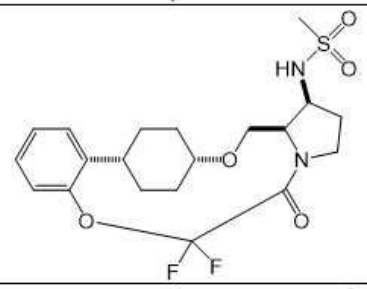
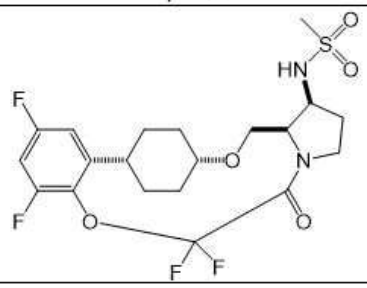
[0751]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 40 | 65 | 0.91 |
|  | 41 | 60 | 0.90 |
|  | 42 | 52 | 0.89 |
|  | 43 | 34 | 0.83 |
|  | 44 | 65 | 0.91 |

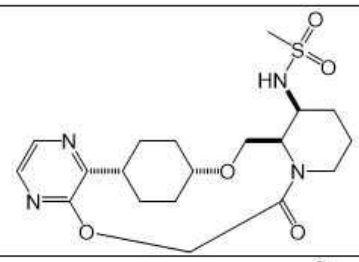
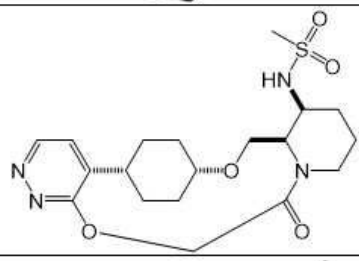
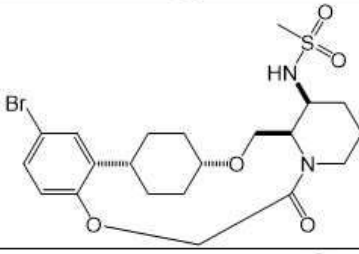
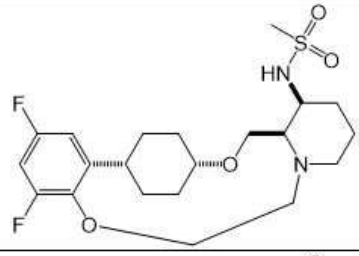
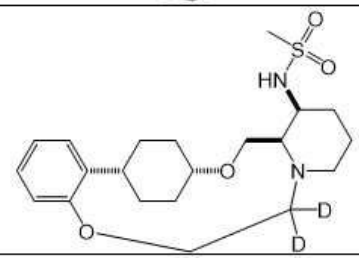
[0752]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 45 | <1.9 | <0.22 |
|  | 46 | 6.9 | 0.51 |
|  | 47 | 3.0 | 0.31 |
|  | 48 | 60 | 0.90 |
|  | 49 | 12 | 0.64 |

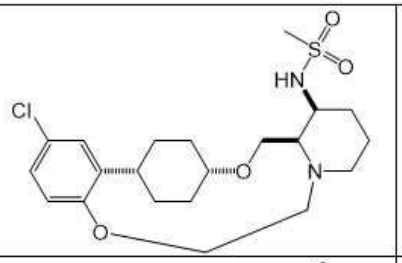
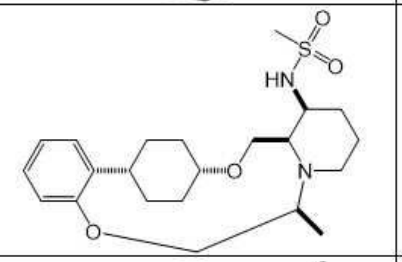
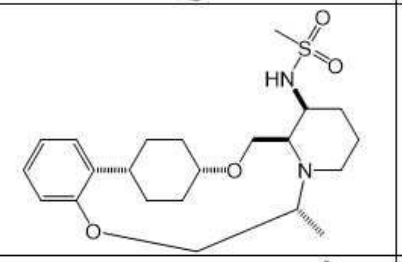
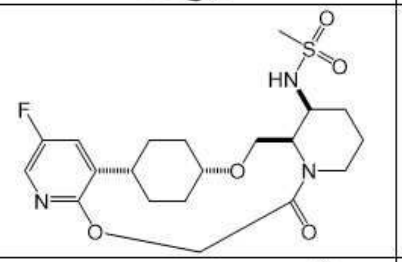
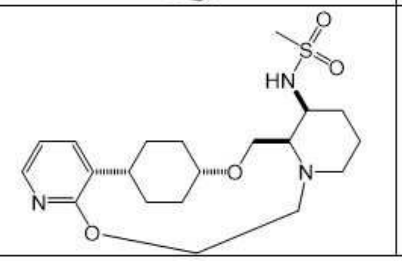
[0753]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 50 | 16 | 0.70 |
|  | 51 | 4.6 | 0.41 |
|  | 52 | 44 | 0.87 |
|  | 53 | 19 | 0.92 |
|  | 54 | 56 | 0.89 |

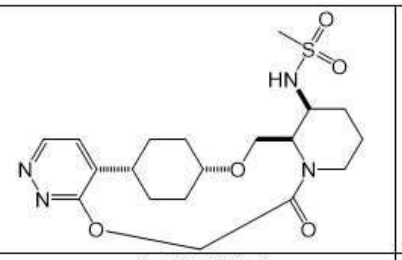
[0754]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 55 | <1.9 | <0.22 |
|  | 56 | <1.9 | <0.22 |
|  | 57 | 2.1 | 0.24 |
|  | 58 | 62 | 0.90 |
|  | 60 | 54 | 0.89 |

[0755]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 61 | 33 | 0.83 |
|  | 62 | 18 | 0.89 |
|  | 63 | 40 | 0.86 |
|  | 64 | 9.0 | 0.57 |
|  | 65 | 34 | 0.84 |

[0756]

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | 66 | <1.9 | <0.22 |
| methyl (2*R*,3*S*)-3-((methylsulfonyl)amino)-2-(((*cis*-4-phenylcyclohexyl)oxy)methyl)-piperidine-1-carboxylate | - | 51 | 0.88 |

[0757] *Example 5: Sprague-Dawley 쥐의 각성 촉진(Wake Promotion) 평가*

[0758] 각성 촉진은 성인 수컷 Sprague-Dawley 쥐(350-600g)에서 뇌파 검사(electroencephalography; EEG)와 근전도 검사(electromyography; EMG)를 사용하여 평가되었다. 모든 쥐(Charles River Laboratories, Raleigh, NC, USA)에 이소플루란 마취 하에 원격 측정 장치(F50-EEE, Data Sciences International Inc., MN, USA)를 복강

내 이식하였다. EEG의 경우, 전두 피질(frontal cortex)과 정수리 피질(parietal cortex)에 스테인리스 스틸 나사를 이식하고 소뇌(cerebellum)에 기준 나사를 삽입하였다. 또한 EMG를 위해 목 근육에 전극을 배치하였다. 쥐에게 수술 후 카프로펜을 투여하고 7~10일의 회복 기간을 거쳤다. 쥐는 7일 동안 실험실에 적응했고 12시간의 명암 주기로 유지되었다.

[0759] EEG 및 EMG 데이터는 DSI 원격 측정 시스템과 Ponemah 소프트웨어(Data Sciences International Inc., MN, USA)를 사용하여 기록되었다. 수면-각성 단계는 수동 및 10초 epoc에서 감독되는 기계 학습 소프트웨어 플랫폼인 Somnivore 둘 다로 채점되었다. 기록은 후처리가 필요할 때 시각적으로 검사되었다.

[0760] 모든 테스트 화합물을 5% DMSO에 용해시키고 0.5% 메틸셀룰로스 및 0.5% 트윈을 포함하는 95% 염수(saline)에 현탁시켰다. 교차 설계에서, 쥐에게 3.33 ml/kg 체중의 용량 부피로 타이머 시간 5(zeitgeber time 5; ZT5)에 비활성 광기 동안 투여하였다. 달리 표시되지 않는 한, 모든 화합물은 경구 투여되었다. 각각의 쥐에 대한 기록은 투여 직후에 시작되었고 투여 후 6시간 동안 지속되었다.

[0761] 두 가지 주요 종점(endpoints)에는 각성 시간(Wakefulness time)과 피질 활성화 시간(cortical activation time)이 포함된다. 각성 시간은 수면-각성 단계 분석에서 파생된다. 피질 활성화 시간은 각성의 주요 특징인 전두엽 감마 진동 활성(30-100Hz)이 치료 전 기준선에 비해 증가한 기간을 기반으로 한다. 평균 피질 활성화 시간은 투여 후 6시간 동안의 비히클 처리와 관련하여 계산되었다. 결과를 하기 표 6에 나타내었다.

*표 6*

[0762]

| 화합물 | 경로 | 복용량 (mpk) | 평균 피질 활성화 시간 (%비히클 처리) |
|---|---|---|---|
| 2 | PO | 3 | 190.37 |
| 7 | PO | 3 | 164.89 |
| 46 | PO | 3 | 156.92 |
| 12 | PO | 3 | 236.04 |
| 55 | PO | 3 | 145.05 |
| 51 | PO | 3 | 165.83 |
| 49 | PO | 3 | 340.00 |
| methyl (2*R*,3*S*)-3-((methylsulfonyl)amino)-2-(((*cis*-4-phenylcyclohexyl)oxy)methyl)-piperidine-1-carboxylate | SC | 3 | 118.75 |

[0763] PO(경구); SC(피하); mpk(킬로그램당 밀리그램);

[0764] 본 발명은 바람직한 실시양태를 참조하여 특히 도시되고 설명되었지만, 첨부된 청구범위에 의해 포함된 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 형태 및 세부사항의 다양한 변경이 이루어질 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.