

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0016458

(43) 공개일자 2025년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/496 (2024.01) A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2023.01) C07D 213/65 (2006.01)

C07D 213/76 (2006.01) C07D 213/82 (2006.01)

C07D 213/84 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/12 (2013.01)

A61K 31/444 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2025-7001192(분할)

(22) 출원일자(국제) 2018년03월12일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2023-7042581

원출원일자(국제) 2018년03월12일

심사청구일자 2024년01월04일

(85) 번역문제출일자 2025년01월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/022049

(87) 국제공개번호 WO 2018/169880

국제공개일자 2018년09월20일

(30) 우선권주장

62/470,830 2017년03월13일 미국(US)

(71) 출원인

룬드백 라 졸라 리서치 센터 인코포레이티드

미국, 캘리포니아 92121, 샌디에이고, 스위트
250, 로드 투 더 큐어, 10835

(72) 발명자

그라이스, 셰릴 에이.

미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 250
로드 투 더 큐어 10835

시저, 저스틴 에스.

미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 250
로드 투 더 큐어 10835

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 광장리앤고

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 이중 MAGL 및 FAAH 저해제

(57) 요약

본 발명은 MAGL 및/또는 FAAH의 조절제로서 유용한 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 통증 및 신경학적 장애의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)
A61P 25/04 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
C07D 213/65 (2013.01)
C07D 213/76 (2013.01)
C07D 213/82 (2013.01)
C07D 213/84 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 471/10 (2013.01)

(72) 발명자

덩컨, 캐서린 케이.

미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 250
로드 투 더 큐어 10835

펑, 유

미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 250
로드 투 더 큐어 10835

위너, 존 제이. 엠.

미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 250
로드 투 더 큐어 10835

웨버, 올리비아 디.

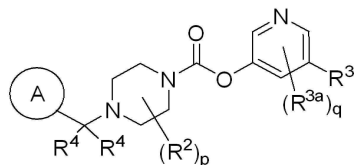
미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 250
로드 투 더 큐어 10835

명세서

청구범위

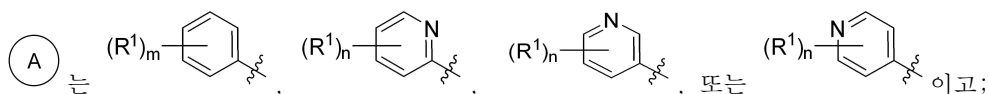
청구항 1

화학식 (I)의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체:



화학식 (I);

이 때:



각 R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SR}^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^2 는 C_{1-6} 알킬이고;

R^3 는 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 선택되고;

R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

각각의 R^4 는 H 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

p는 0 또는 1이고;

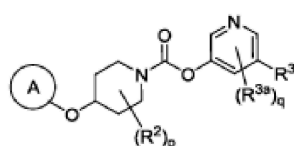
q는 0 또는 1이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 각 R^4 는 H임을 특징으로 하는 화합물, 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 입체이성질체.

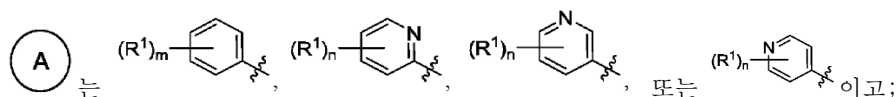
청구항 3

다음 화학식 (II)의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체:



화학식 (II);

이 때:



각 R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SR}^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^2 는 C_{1-6} 알킬이고;

R^3 는 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 선택되고;

R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

각각의 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

$-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

m 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

n 은 0, 1, 2, 또는 3이고;

p 는 0 또는 1이고;

q 는 0 또는 1이다.

청구항 4

청구항 1-3 중 어느 한 항에 있어서, p 는 0임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

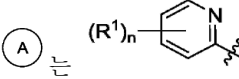
청구항 5

청구항 1-3 중 어느 한 항에 있어서, p 는 1임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

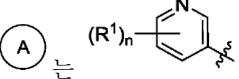
청구항 6

청구항 5에 있어서, R^2 는 $-\text{CH}_3$ 임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

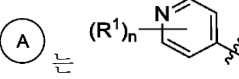
청구항 7

청구항 1-6 중 어느 한 항에 있어서,  임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 8

청구항 1-6 중 어느 한 항에 있어서,  임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

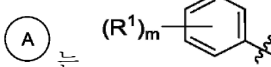
청구항 9

청구항 1-6 중 어느 한 항에 있어서,  임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 10

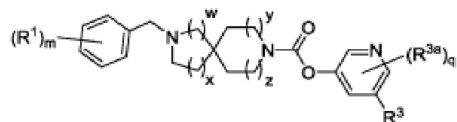
청구항 1-9 중 어느 한 항에 있어서, n 은 1임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 11

청구항 1-6 중 어느 한 항에 있어서,  는 임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 12

다음 화학식 (III)의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체:



화학식 (III);

이 때:

각 R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SR}^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^3 는 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 선택되고;

R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

각각의 R^5 및 R^6 는 H , C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

각 R^7 은 H , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

각 R^8 및 R^9 는 H , C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

m 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

q 는 0 또는 1이고;

w 는 1 또는 2이고;

x 는 0 또는 1이고;

y 는 0 또는 1이고;

z 는 0 또는 1이고;

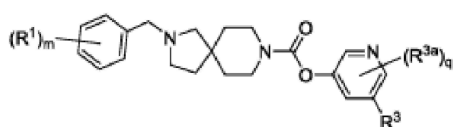
y 및 z 가 0인 경우, x 는 1이고 w 는 2이고;

y 및 z 가 1인 경우, w 는 1이고;

y 가 1이고 z 가 0인 경우, 또는 y 가 0이고 z 가 1인 경우, x 는 1이다.

청구항 13

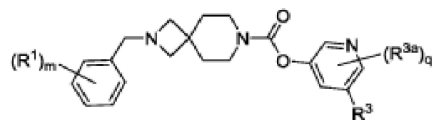
청구항 12에 있어서, 다음 화학식 (IIIa)의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체:



화학식 (IIIa).

청구항 14

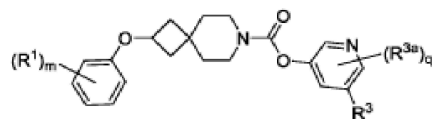
청구항 12에 있어서, 다음 화학식 (IIIb)의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체:



화학식 (IIIb).

청구항 15

다음 화학식 (IV)의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체:



화학식 (IV);

이 때:

각 R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SR}^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^3 는 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 선택되고;

R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

각 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-O- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, -CN, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

q는 0 또는 1이다.

청구항 16

청구항 11-15 중 어느 한 항에 있어서, m은 1임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 17

청구항 11-15 중 어느 한 항에 있어서, m은 2임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 18

청구항 1-17 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 C_{1-6} 할로알킬임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 19

청구항 18에 있어서, R^3 는 $-CF_3$ 임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 20

청구항 1-17 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 할로젠임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 21

청구항 1-17 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 $-C(O)NH_2$ 임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 22

청구항 1-17 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 $-CN$ 임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 23

청구항 1-22 중 어느 한 항에 있어서, q는 0임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 24

청구항 1-22 중 어느 한 항에 있어서, q는 1임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 25

청구항 1-24 중 어느 한 항에 있어서, 각 R¹은 할로젠, -CN, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -NR⁵R⁶, -OR⁷, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 26

청구항 1-25 중 어느 한 항에 있어서, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆할로알킬, -NR⁵R⁶, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 27

청구항 1-26 중 어느 한 항에 있어서, R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성함을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 28

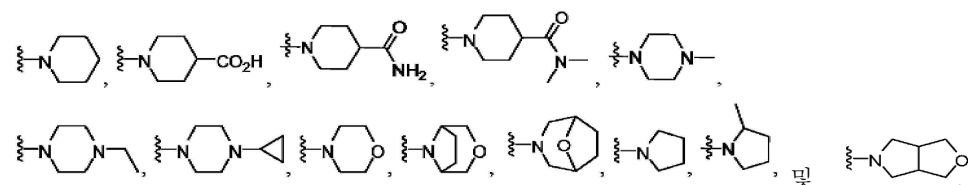
청구항 1-27 중 어느 한 항에 있어서, R⁵ 및 R⁶는, 이들이 부착되는 질소와 함께, C₁₋₆알킬 및 -C(O)NR⁸R⁹에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R¹⁰으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성함을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 29

청구항 1-26 중 어느 한 항에 있어서, R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착되는 질소와 함께 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성함을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 30

청구항 1-26 중 어느 한 항에 있어서, R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착되는 질소와 함께 다음에서 선택되는 헤테로사이클로알킬을 형성함을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체:



청구항 31

청구항 1-25 중 어느 한 항에 있어서, 각 R¹은 할로겐, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 32

청구항 1-31 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 33

청구항 1-32 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 아릴에서 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 34

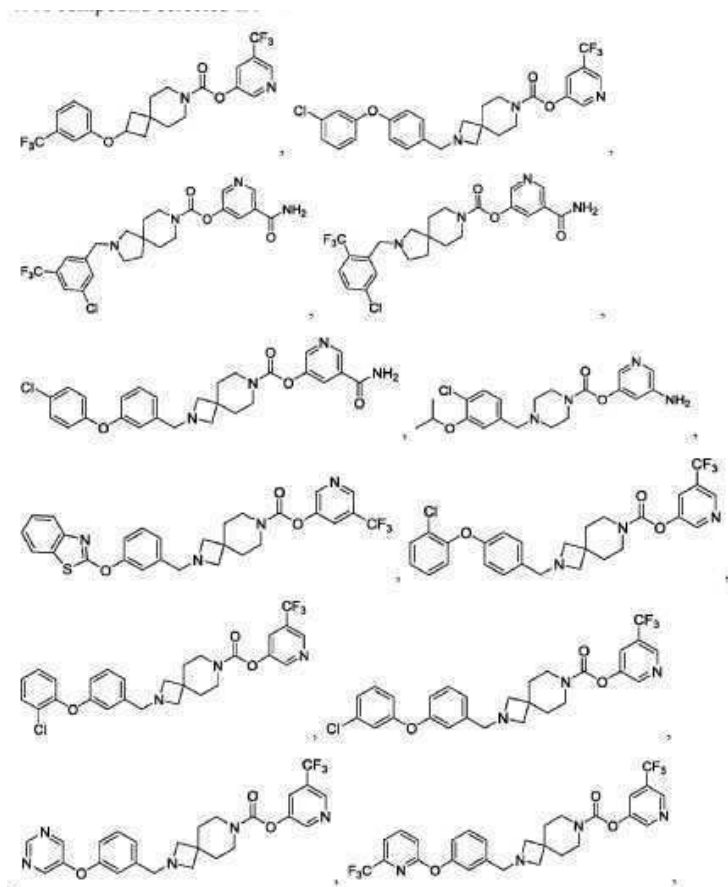
청구항 1-24 중 어느 한 항에 있어서, 두 개의 인접 R^1 은 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

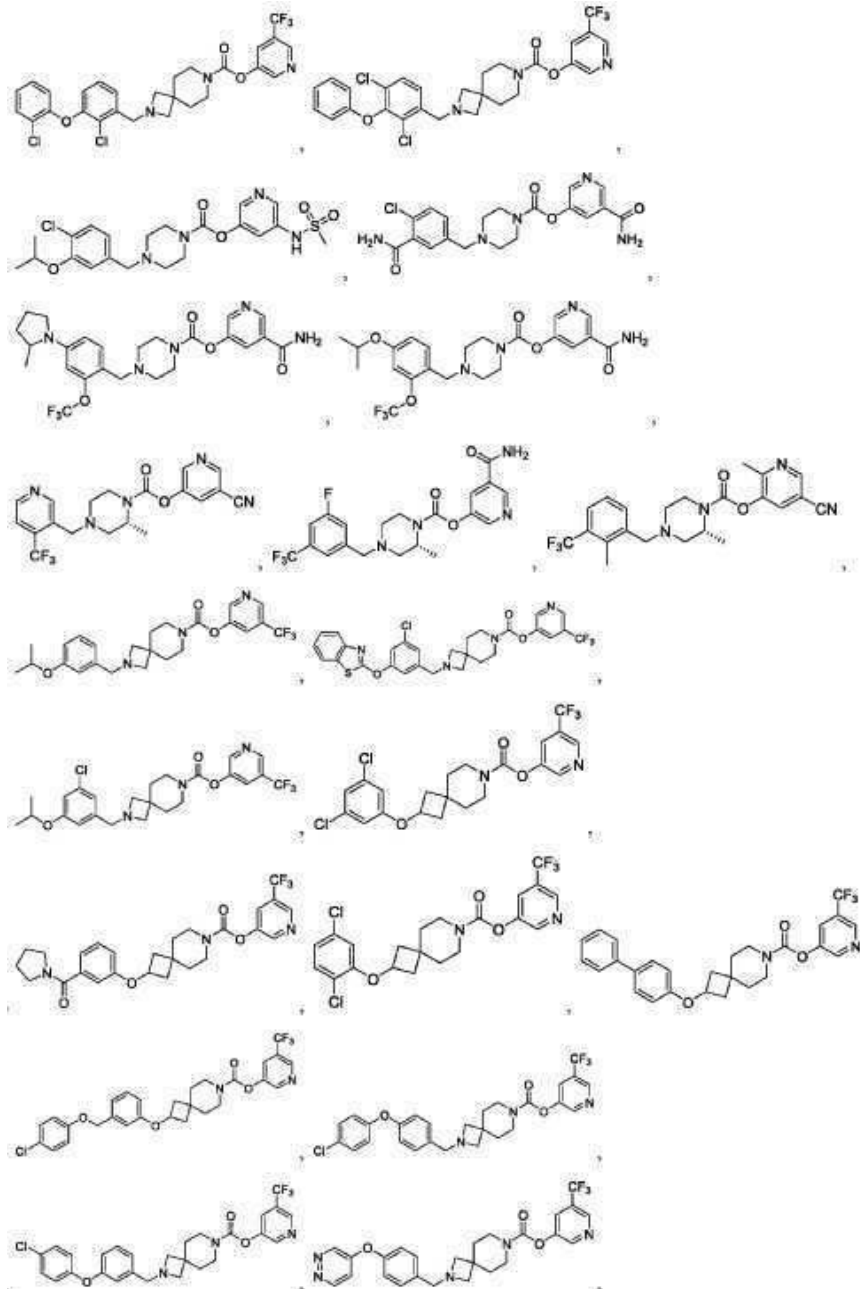
청구항 35

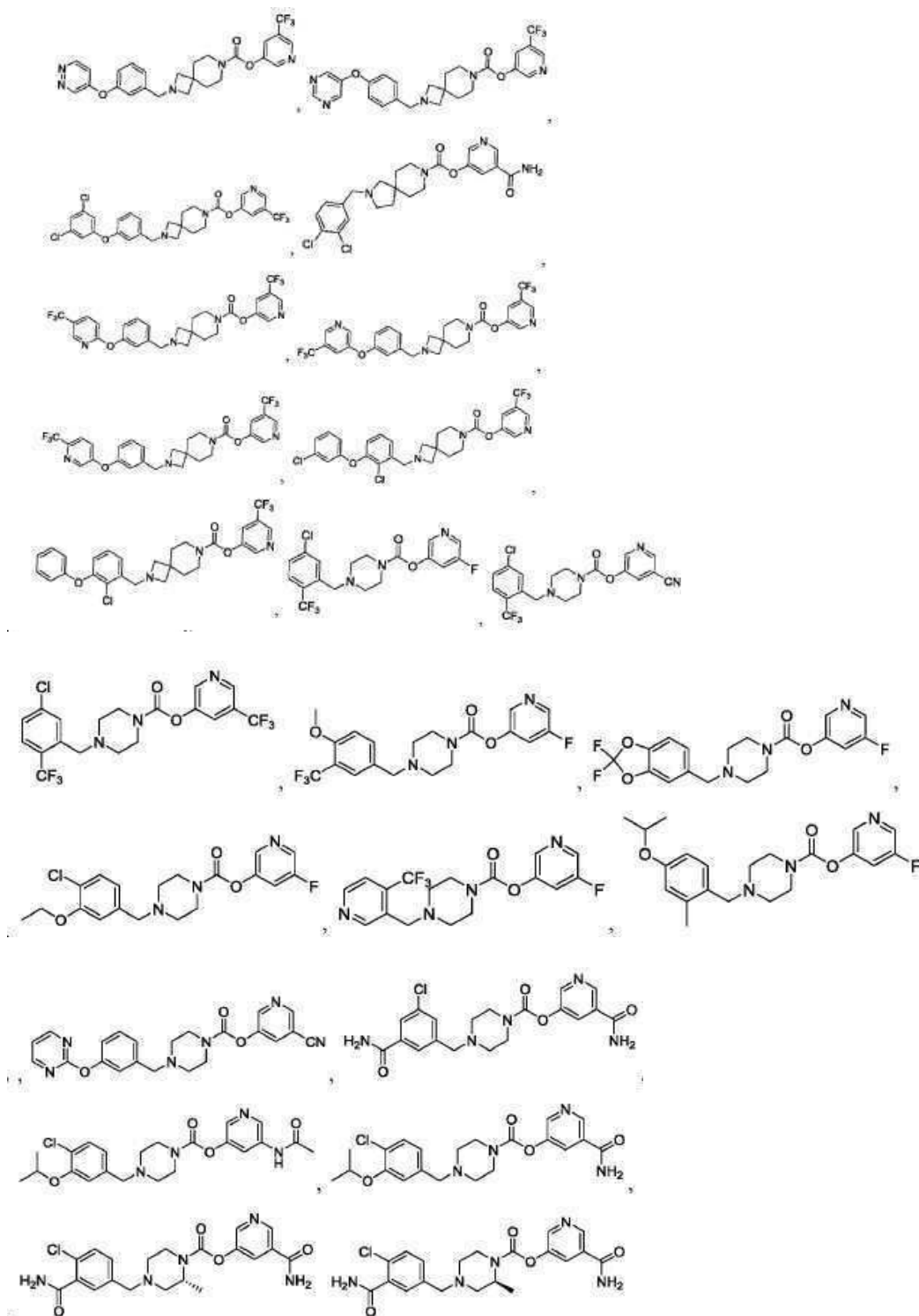
청구항 34에 있어서, 각 R^{11} 은 할로겐임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

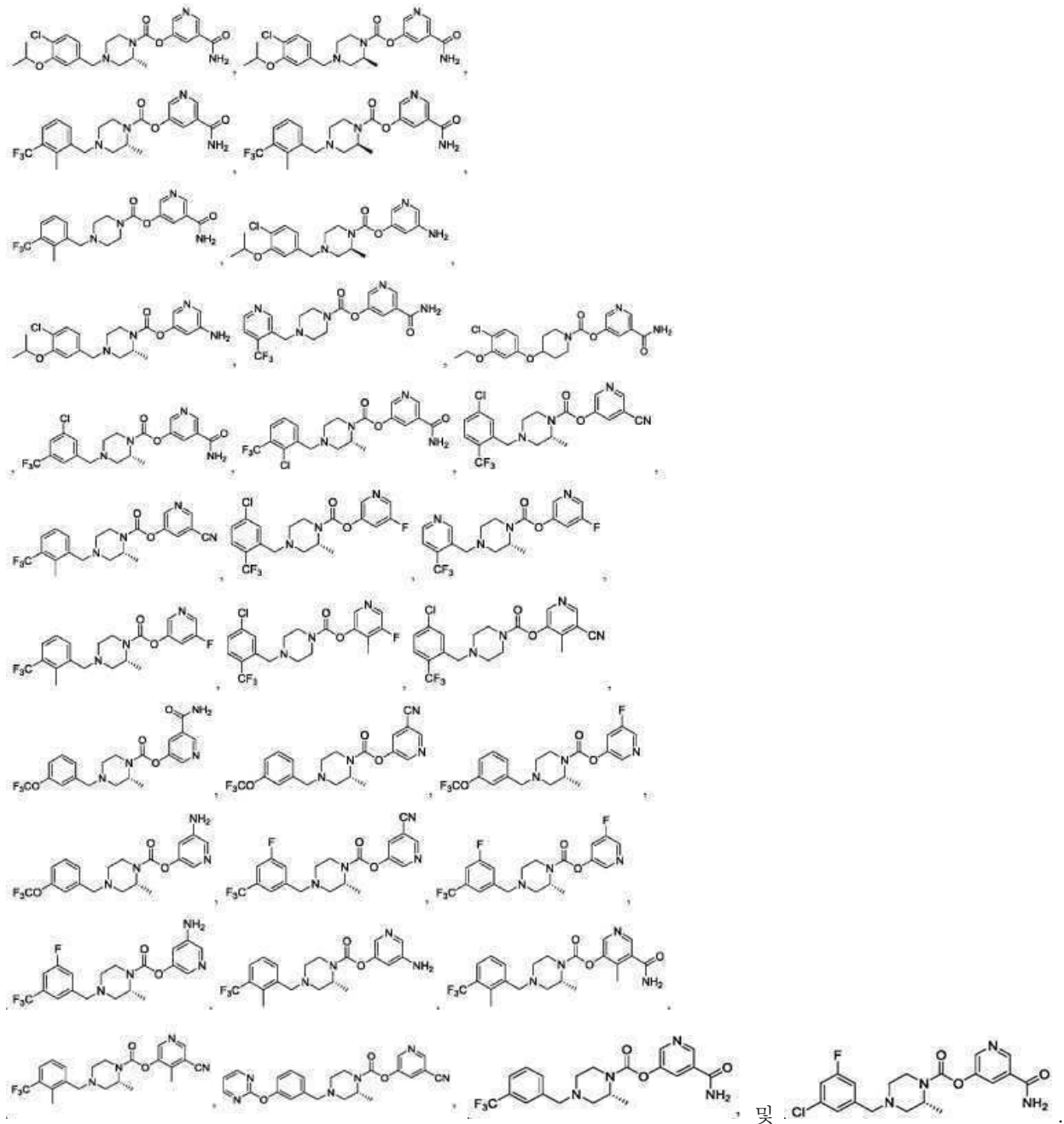
청구항 36

다음에서 선택된 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체:









청구항 37

활성 성분으로서 청구항 1-36 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체의 유효량; 및 적어도 하나의 제약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 38

청구항 1-36 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자의 통증을 치료하는 방법.

청구항 39

청구항 1-36 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자의 신경학적 장애를 치료하는 방법.

청구항 40

청구항 1-36 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 통증 치료 방법에 사용하기 위한 것임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 41

청구항 1-36 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 신경학적 장애 치료 방법에 사용하기 위한 것임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

청구항 42

청구항 1-36 중 어느 한 항에 있어서, 치료요법(therapy)에 의한 치료 방법에 사용하기 위한 것임을 특징으로 하는, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 3월 13일 출원된 미국 가특허 출원 제 62/470,830호의 우선권을 주장하며, 이는 본 출원에 온전히 참고문헌으로 포함된다.

배경 기술

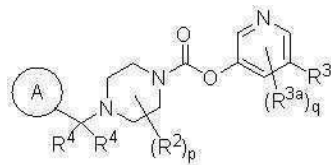
[0003] 모노아실글리세롤 리파아제 (MAGL)는 신경계에서 엔도카나비노이드, 가령, 아라키도네이트계 지질인 2-AG (2-아라키도노일글리세롤)을 가수분해하는 것을 담당하는 효소이다. 지방산 아마이드 가수분해효소 (FAAH)는 엔도카나비노이드, 가령, 아난다마이드의 가수분해를 담당하는 또 다른 효소이다.

발명의 내용

[0004] 발명의 간단한 요약

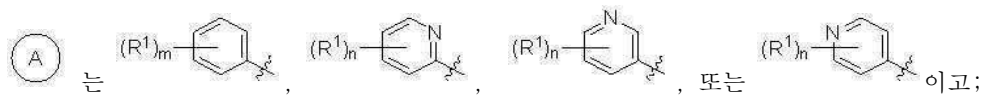
[0005] 본 출원은, 예를 들면, MAGL 및/또는 FAAH의 조절제인 화합물 및 조성물, 그리고 이의 약학 제제로서의 용도, 이의 제조 방법, 및 개시된 화합물을 최소한 하나의 활성 성분으로서 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 본 출원은 또한 온혈동물, 가령, 인간에 있어서 MAGL, 및/또는 FAAH 활성을 저해하기 위한 약제로서 및/또는 약제의 제조에 있어서 개시된 화합물의 용도를 제공한다.

[0006] 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 입체이성질체로서:



[0007] 화학식 (I);

[0008] 이 때:



[0009] 각 R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SR}^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나

나; 또는 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0012] R^2 는 C_{1-6} 알킬이고;

[0013] R^3 는 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 선택되고;

[0014] R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

[0015] 각각의 R^4 는 H 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0016] 각각의 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0017] 각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-O- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0018] 각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

[0019] 각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-CN$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택되고;

[0020] 각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0021] 각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0022] m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

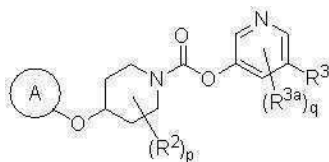
[0023] n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0024] p는 0 또는 1이고; 그리고

[0025] q는 0 또는 1이다.

[0026] 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^4 는 H이다.

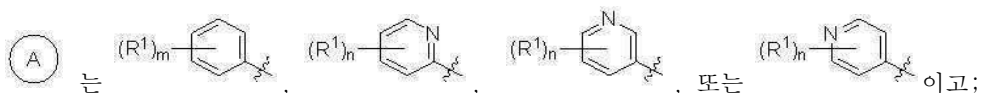
[0027] 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서:



[0028]

[0029] 화학식 (II);

[0030] 이 때:



[0031]

[0032] 각 R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SR}^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0033] R^2 는 C_{1-6} 알킬이고;

[0034] R^3 는 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 선택되고;

[0035] R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

[0036] 각각의 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0037] 각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0038] 각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

[0039] 각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 독립적으로 선택되고;

[0040] 각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0041] 각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

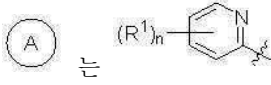
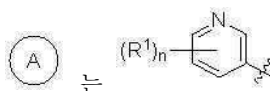
[0042] m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

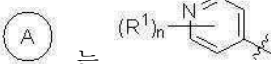
[0043] n은 0, 1, 2, 또는 3이고;


[0044] p는 0 또는 1이고; 그리고

[0045] q는 0 또는 1이다.

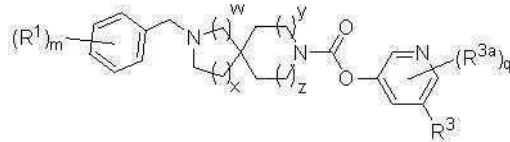
[0046] 일부 구체예들은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^2 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^2 는 $-\text{CH}_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로

허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 는 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때

가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때  는 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물,

또는 입체이성질체로서, 이 때  는 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이다.

[0047] 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서:



[0048] 화학식 (III);

[0049] 이 때:

[0051] 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0052] R^3 는 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 선택되고;

[0053] R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

[0054] 각각의 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0055] 각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0056] 각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

[0057] 각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-CN$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택되고;

[0058] 각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0059] 각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0060] m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0061] q는 0 또는 1이고;

[0062] w는 1 또는 2이고;

[0063] x는 0 또는 1이고;

[0064] y는 0 또는 1이고; 그리고

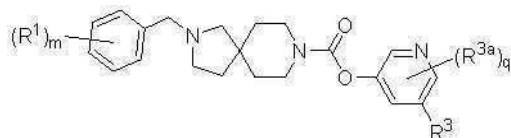
[0065] z는 0 또는 1이며;

[0066] 여기서 y 및 z가 0이면, x는 1이고 w는 2이고;

[0067] y 및 z가 1이면, w는 1이고; 그리고

[0068] y가 1이고 z가 0일 때, 또는 y가 0이고 z가 1일 때, x는 1이다.

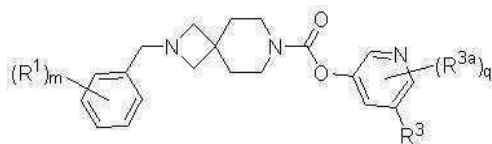
[0069] 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 구조를 가지는 화학식 (III)의 화합물이다:



[0070]

[0071] 화학식 (IIIa).

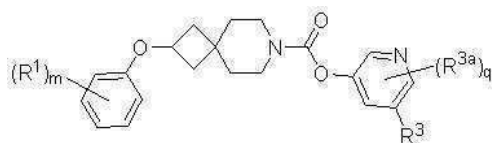
[0072] 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 구조를 가지는 화학식 (III)의 화합물이다:



[0073]

[0074] 화학식 (IIIb).

[0075] 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서:



[0076]

[0077] 화학식 (IV);

[0078] 이 때:

[0079] 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^{5,6}$, $-C(O)NR^{5,6}$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^{8,9}$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0080] R^3 는 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^{8,9}$, $-C(O)NR^{8,9}$, $-NR^8C(O)R^9$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 선택되고;

[0081] R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

[0082] 각각의 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0083] 각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-O- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할

로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0084] 각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

[0085] 각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 독립적으로 선택되고;

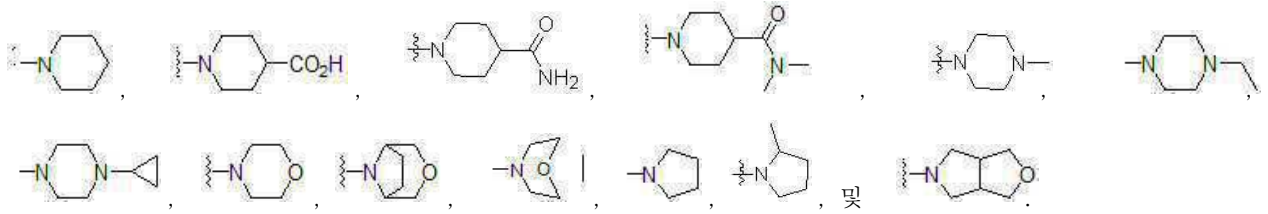
[0086] 각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0087] 각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0088] m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; 그리고

[0089] q는 0 또는 1이다.

[0090] 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m은 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{CN}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 각 R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되는 질소와 함께, 다음에서 선택된 헤테로사이클로알킬을 형성한다:



[0091]

[0092]

일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 두 개의 인접 R^1 은 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 두 개의 인접 R^1 은 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고 각 R^{11} 은 할로젠에서 독립적으로 선택된다.

[0093]

또 다른 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체, 그리고 최소한 하나의 제약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제약학적 조성물이다.

[0094]

또 다른 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 통증 치료 방법이다.

[0095]

또 다른 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 신경학적 장애 치료 방법이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0096]

발명의 상세한 설명

[0097]

본 발명은, 최소한 일 부분은, MAGL 및/또는 FAAH의 조절제 또는 저해제에 관한 것이다. 예를 들면, 본 발명은 MAGL 및/또는 FAAH를 저해할 수 있는 화합물을 제공한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 MAGL 및 FAAH를 저해할 수 있는 이중 저해제이다.

[0098]

본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는, 단수형 "하나" 및 "그것"은 문맥에서 달리 명확히 언급이 없는 한 복수형을 포함한다. 그러므로, 예를 들면, "하나의 물질"에 대한 지칭은 복수의 이러한 물질들을 포함하고, "그 세포"에 대한 지칭은 하나 또는 그 이상의 세포들 (또는 복수의 세포들) 및 이의 균등물에 대한 지칭을 포함한다. 범위가 물리적 성질, 가령, 분자량, 또는 화학적 성질, 가령, 화학식에 관하여 본 명세서에서 사용될 때, 범위들의 모든 조합 및 부분조합 및 해당 범위내 특정 구체예들이 포함되는 것으로 한다. 수치 또는 수치 범위를 언급할 때 "약"이라는 용어는 언급된 수치 또는 수치 범위가 실험 변동성 범위내 (또는 통계적 실험 오차 내) 근사치이므로, 해당 수치 또는 수치 범위는 언급된 수치 또는 수치 범위의 1% 내지 15% 사이에서 변화함을 의미한다. 용어 "포함하는" (그리고 관련 용어들, 가령, "포함하다" 또는 "가지는" 또는 "비롯한")은 다른 특정 구체예들에서, 예를 들면, 본 명세서에 기재된 임의의 물질의 조성, 조성물, 방법, 또는 공정 등의 구체예가, 기재된 특성들로 "구성"되거나 "본질적으로 구성"될 수 있음을 배제하고자 하는 것은 아니다.

[0099]

정의

- [0100] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 하기 용어들은 아래에 제시된 의미를 가진다.
- [0101] 본 명세서에서 사용되는, C_1-C_x 는 C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x 를 포함한다. C_1-C_x 는 그것이 지칭하는 모이어터를 구성하는 탄소 원자들의 수 (선택적 치환기 제외)를 지칭한다.
- [0102] "아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0103] "시아노"는 $-CN$ 라디칼을 지칭한다.
- [0104] "나이트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0105] "옥사"는 $-O-$ 라디칼을 지칭한다.
- [0106] "옥소"는 $=O$ 라디칼을 지칭한다.
- [0107] "싸이옥소"는 $=S$ 라디칼을 지칭한다.
- [0108] "이미노"는 $=N-H$ 라디칼을 지칭한다.
- [0109] "옥시모"는 $=N-OH$ 라디칼을 지칭한다.
- [0110] "알킬" 또는 "알킬렌"은 오로지 탄소 및 수소 원자들로 구성되고, 불포화를 내포하지 않으며, 1 내지 15개 탄소 원자들을 가지는 (예컨대, C_1-C_{15} 알킬) 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 사슬을 지칭한다. 특정 구체예들에서, 알킬은 1 내지 13개의 탄소 원자들 (예컨대, C_1-C_{13} 알킬)을 포함한다. 특정 구체예들에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자들 (예컨대, C_1-C_8 알킬)을 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자들 (예컨대, C_1-C_6 알킬)을 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자들 (예컨대, C_1-C_5 알킬)을 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자들 (예컨대, C_1-C_4 알킬)을 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자들 (예컨대, C_1-C_3 알킬)을 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자들 (예컨대, C_1-C_2 알킬)을 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킬은 1 개의 탄소 원자 (예컨대, C_1 알킬)을 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킬은 5 내지 15개의 탄소 원자 (예컨대, C_5-C_{15} 알킬)을 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킬은 5 내지 8개의 탄소 원자 (예컨대, C_5-C_8 알킬)을 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킬은 2 내지 5개의 탄소 원자들 (예컨대, C_2-C_5 알킬)을 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킬은 3 내지 5개의 탄소 원자들 (예컨대, C_3-C_5 알킬)을 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 1-프로필 (*n*-프로필), 1-메틸에틸 (*아이소*-프로필), 1-뷰틸 (*n*-뷰틸), 1-메틸프로필 (*sec*-뷰틸), 2-메틸프로필 (*아이소*-뷰틸), 1,1-다이메틸에틸 (*tert*-뷰틸), 및 1-펜틸 (*n*-펜틸)에서 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 잔부에 부착된다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 그룹은 다음 치환기들 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다: 할로, 시아노, 나이트로, 옥소, 싸이옥소, 이미노, 옥시모, 트라이메틸실릴, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^f$ (이 때 t 는 1 또는 2임), 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (이 때 t 는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬이고, 그리고 각각의 R^f 는 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬이다.
- [0111] "알콕시"는 화학식 $-O$ -알킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하며, 이 때 알킬은 상기 정의된 알킬 사슬이다.
- [0112] "알켄일"은 오로지 탄소 및 수소 원자들로 구성되고, 최소한 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 내포하며, 2 내지 12개의 탄소 원자들을 가지는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 특정 구체예들에서, 알켄일은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구체예들에서, 알켄일은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알켄일은 단일 결합에 의해 분자의 잔부에 부착되며, 예를 들면, 에텐일 (즉, 비닐), 프로프-1-엔일 (즉, 알릴), 뷰

트-1-엔일, 펜트-1-엔일, 펜타-1,4-다이엔일, 등이 있다. 명세서에서 달리 구체적인 언급이 없는 한, 알켄일 그룹은 다음 치환기들 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다: 할로, 시아노, 나이트로, 옥소, 싸이옥소, 이미노, 옥시모, 트라이메틸실란일, OR^a , $-SR^a$, $OC(O)R^f$, $N(R^a)_2$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(O)OR^f$, $OC(O)NR^aR^f$, $N(R^a)C(O)R^f$, $N(R^a)S(O)_tR^f$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $S(O)_tOR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $S(O)_tR^f$ (이 때 t 는 1 또는 2임), 및 $S(O)_tN(R^a)_2$ (이 때 t 는 1 또는 2임), 이 때 각 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬이고, 각 R^f 는 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0113]

"알킨일"은 오로지 탄소 및 수소 원자들로 구성되고, 최소한 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 내포하며, 2 내지 12개의 탄소 원자들을 가지는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 특정 구체예들에서, 알킨일은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구체예들에서, 알킨일은 2 내지 4개의 탄소 원자를 가진다. 알킨일은 단일 결합에 의해 분자의 잔부에 부착되며, 예를 들면, 에틴일, 프로핀일, 뷰틴일, 펜틴일, 헥신일, 등이 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킨일 그룹은 다음 치환기들 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다: 할로, 시아노, 나이트로, 옥소, 싸이옥소, 이미노, 옥시모, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^f$ (이 때 t 는 1 또는 2임), 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (이 때 t 는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬이고, 그리고 각각의 R^f 는 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0114]

"아릴"은 고리 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리 시스템으로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리 시스템은 오직 수소 그리고 6 내지 18개의 탄소 원자들만을 내포하며, 이 때 고리 시스템의 고리들 중 최소한 하나는 완전히 불포화되고, 즉, 이는 휘켈 이론에 따라 순환하는 비편재화된 $(4n+2)$ π -전자 시스템을 내포한다. 아릴 그룹이 유도되는 고리 시스템에는, 벤젠, 플루오렌, 인테인, 인텐, 테트라린, 및 나프탈렌과 같은 그룹이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두어 "아르-" (가령, "아랄킬"에서)는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로, 플루오로알킬, 시아노, 나이트로, 아릴, 아랄킬, 아랄켄일, 아랄킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, R^bOR^a , $R^bOC(O)R^a$, $R^bOC(O)OR^a$, $R^bOC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)_2$, $R^bC(O)R^a$, $R^bC(O)OR^a$, $R^bC(O)N(R^a)_2$, $R^bOR^cC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)C(O)OR^a$, $R^bN(R^a)C(O)R^a$, $R^bN(R^a)S(O)_tR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $R^bS(O)_tOR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $R^bS(O)_tR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임) 및 $R^bS(O)_tN(R^a)_2$ (이 때 t 는 1 또는 2임)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기들로 선택적으로 치환된 아릴 라디칼을 포함함을 의미하며, 이 때 각 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴 (하나 이상의 할로 그룹으로 선택적으로 치환됨), 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 측쇄 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 측쇄 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이다.

[0115]

"아릴옥시"는 화학식 $-O$ -아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하며, 이 때 아릴은 상기 정의된 바와 같다.

[0116]

"아랄킬"은 화학식 R^c 아릴의 라디칼을 지칭하며 이 때 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 등이다. 아랄킬 라디칼의 알킬렌 사슬 부분은 알킬렌 사슬에 관하여 상기 기재한 바와 같이 선택적으로 치환된다. 아랄킬 라디칼의 아릴부분은 아릴 그룹에 관하여 상기 기재한 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0117]

"아랄킬옥시"는 화학식 $-O$ -아랄킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하며 이 때 아랄킬은 상기 정의된

바와 같다.

- [0118] "아랄켄일"은 화학식 $-R^d$ 아릴의 라디칼을 지칭하며 이 때 R^d 는 상기 정의된 바와 같은 알켄일렌 사슬이다. 아랄켄일 라디칼의 아릴 부분은 아릴 그룹에 대해 상기 기재한 바와 같이 선택적으로 치환된다. 아랄켄일 라디칼의 알켄일렌 사슬은 알켄일렌 그룹에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.
- [0119] "아랄킨일"은 화학식 $-R^e$ 아릴의 라디칼을 지칭하며, 이 때 R^e 는 상기 정의된 바와 같은 알킨일렌 사슬이다. 아랄킨일 라디칼의 아릴 부분은 아릴 그룹에 대해 상기 기재한 바와 같이 선택적으로 치환된다. 아랄킨일 라디칼의 알킨일렌 사슬 부분은 알킨일렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.
- [0120] "사이클로알킬"은 오로지 탄소 및 수소 원자로 구성된 안정한 비-방향족의 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 3 내지 15개 탄소 원자를 가지는 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함한다. 특정 구체예들에서, 사이클로알킬은 3 내지 10개 탄소 원자들을 포함한다. 다른 구체예들에서, 사이클로알킬은 5 내지 7개 탄소 원자들을 포함한다. 사이클로알킬은 단일 결합에 의해 분자의 잔부에 부착된다. 사이클로알킬은 포화되거나 (즉, 단일 C-C 결합만을 내포) 또는 부분적으로 불포화된다 (즉, 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 내포.) 모노사이클릭 사이클로알킬들의 예들에는, 예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸이 포함된다. 특정 구체예들에서, 사이클로알킬은 3 내지 8개 탄소 원자들을 포함한다 (예컨대, C_3-C_8 사이클로알킬). 다른 구체예들에서, 사이클로알킬은 3 내지 7개 탄소 원자들을 포함한다 (예컨대, C_3-C_7 사이클로알킬). 다른 구체예들에서, 사이클로알킬은 3 내지 6개 탄소 원자들을 포함한다 (예컨대, C_3-C_6 사이클로알킬). 다른 구체예들에서, 사이클로알킬은 3 내지 5개 탄소 원자들을 포함한다 (예컨대, C_3-C_5 사이클로알킬). 다른 구체예들에서, 사이클로알킬은 3 내지 4개 탄소 원자들을 포함한다 (예컨대, C_3-C_4 사이클로알킬). 부분적으로 불포화된 사이클로알킬은 또한 "사이클로알켄일"로 지칭된다. 모노사이클릭 사이클로알켄일의 예들에는, 예컨대, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일, 및 사이클로옥텐일이 포함된다. 폴리사이클릭 사이클로알킬 라디칼에는, 예를 들면, 아다만틸, 노르보닐 (즉, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일), 노르보넨일, 데칼린일, 7,7-다이메틸바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 등이 포함된다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 용어 "사이클로알킬"은 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로, 플루오로알킬, 시아노, 나이트로, 아릴, 아랄킬, 아랄켄일, 아랄킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, R^bOR^a , $R^bOC(O)R^a$, $R^bOC(O)OR^a$, $R^bOC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)_2$, $R^bC(O)R^a$, $R^bC(O)OR^a$, $R^bC(O)N(R^a)_2$, $R^bOR^cC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)C(O)OR^a$, $R^bN(R^a)C(O)R^a$, $R^bN(R^a)S(O)_tR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $R^bS(O)_tOR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $R^bS(O)_tR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임) 및 $R^bS(O)_tN(R^a)_2$ (이 때 t 는 1 또는 2임)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기들로 선택적으로 치환된 사이클로알킬 라디칼을 포함함을 의미하며, 이 때 각 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴 (하나 이상의 할로 그룹으로 선택적으로 치환됨), 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 측쇄 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 측쇄 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이다.
- [0121] "할로" 또는 "할로겐"은 브로모, 클로로, 플루오로, 또는 아이오도 치환기들을 지칭한다.
- [0122] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0123] "플루오로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 플루오로 라디칼, 예를 들면, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1플루오로메틸2플루오로에틸, 등으로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 그룹에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.
- [0124] "할로알콕시"는 상기 정의된 바와 같은, 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알콕시 라디칼을 지칭한다.
- [0125] "헤테로사이클로알킬"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 질소, 산소, 및 황에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를

포함하는 3- 내지 18-원의 안정한 비-방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 구체적으로 언급이 없는 한, 헤테로사이클로알킬 라디칼은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트라이사이클릭, 또는 테트라사이클릭 고리 시스템이며, 융합된, 스피로, 또는 가교 고리 시스템을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 라디칼에서 헤테로원자는 선택적으로 산화된다. 존재하는 경우, 하나 이상의 질소 원자들은 선택적으로 4차화된다. 헤테로사이클로알킬 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화된다. 일부 구체예들에서, 헤테로사이클로알킬은 고리(들)의 임의의 분자를 통해 분자 잔부에 부착된다. 이러한 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예들에는, 다이옥솔란일, 싸이엔일[1,3]다이싸이아닐, 데카하이드로아이스퀴놀릴, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 아이소싸이아졸리딘일, 아이소사졸리딘일, 모폴린일, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이스인돌릴, 2옥소피페라진일, 2옥소피페리딘일, 2옥소피롤리딘일, 옥사졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 4피페리돈일, 피롤리딘일, 피라졸리딘일, 퀴누클리딘일, 싸이아졸리딘일, 테트라하이드로퓨릴, 트라이싸이아닐, 테트라하이드로피란일, 싸이오모폴린일, 싸이아모폴린일, 1옥소싸이오모폴린일, 및 1,1-다이옥소싸이오모폴린일이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로사이클로알킬"은 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 싸이옥소, 시아노, 나이트로, 아릴, 아랄킬, 아랄켄일, 아랄킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, R^bOR^a , $R^bOC(O)R^a$, $R^bOC(O)OR^a$, $R^bOC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)_2$, $R^bC(O)R^a$, $R^bC(O)OR^a$, $R^bC(O)N(R^a)_2$, $R^bOR^cC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)C(O)OR^a$, $R^bN(R^a)C(O)R^a$, $R^bN(R^a)S(O)_tR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $R^bS(O)_tOR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $R^bS(O)_tR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임) 및 $R^bS(O)_tN(R^a)_2$ (이 때 t 는 1 또는 2임)에서 선택된 하나 이상의 치환기들로 선택적으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클로알킬 라디칼을 포함함을 의미하며, 이 때 각 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 측쇄 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 측쇄 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이다.

[0126] "헤테로아릴"은 1 내지 7개의 탄소 원자들 및 질소, 산소, 및 황에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자들을 포함하는 5- 내지 18-원 방향족 고리 라디칼에서 유도된 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는, 헤테로아릴 라디칼은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트라이사이클릭, 또는 테트라사이클릭 고리 시스템이고, 이 때 고리 시스템에서 고리들 중 최소한 하나는 완전히 불포화되고, 즉, 이는 휘켈 이론에 따라 순환하는 비편재화된 $(4n+2)$ p-전자 시스템을 내포한다. 헤테로아릴은 융합된 또는 가교된 고리 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 라디칼에서 헤테로원자(들)은 선택적으로 산화된다. 존재하는 경우, 하나 이상의 질소 원자들은 선택적으로 4차화된다. 헤테로아릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자 잔부에 부착된다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로, 할로알킬, 옥소, 싸이옥소, 시아노, 나이트로, 아릴, 아랄킬, 아랄켄일, 아랄킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (이 때 t 는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (이 때 t 는 1 또는 2임)에서 선택된 하나 이상의 치환기들로 선택적으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 포함함을 의미하며, 이 때 각 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬이고, 각 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 측쇄 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이고, 그리고 R^c 는 직쇄 또는 측쇄 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이다.

[0127] "*N*-헤테로아릴"은 최소한 하나의 질소를 내포하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭하며 분자 잔부에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착점은 헤테로아릴 라디칼에서 질소 원자를 통한다. *N*-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0128] "*C*-헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭하며 여기서 분자 잔부에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착점은 헤테로아릴 라디칼의 탄소 원자를 통한다. *C*-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0129] "헤테로아릴옥시"는 화학식 -O-헤테로아릴의 산소 원자를 통하여 결합된 라디칼을 지칭하며, 이 때 헤테로아릴

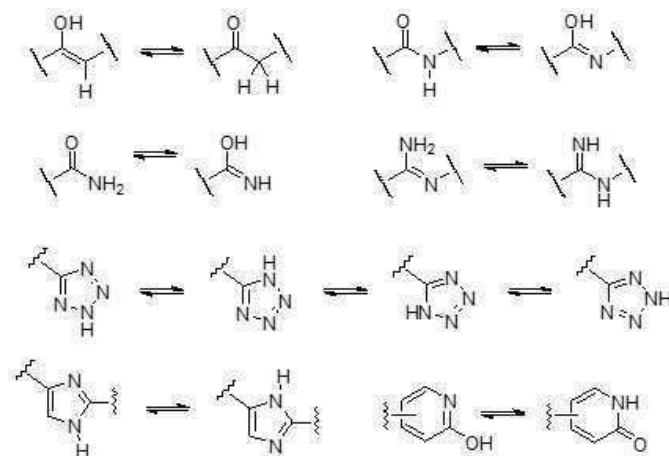
은 상기 정의된 바와 같다.

[0130] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R^c$ 헤테로아릴의 라디칼을 지칭하며, 이 때 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로아릴이 질소내포 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 선택적으로 부착된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴 그룹에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0131] "헤테로아릴알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ 헤테로아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하며, 이 때 R^c 는 상기 정의된 알킬렌 사슬이다. 헤테로아릴이 질소내포 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 선택적으로 부착된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴 그룹에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0132] 일부 구체예들에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 내포하므로 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 절대 입체화학과 관련하여, (*R*) 또는 (*S*)로 정의되는 다른 입체이성질체 형태들을 생성한다. 달리 언급이 없는 한, 본 명세서에 개시된 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 본 발명에서 고려되는 것으로 한다. 본 명세서에 기재된 화합물이 알켄 이중 결합을 내포하는 경우, 그리고 달리 언급이 없는 한, 본 발명은 *E* 및 *Z* 기하 이성질체 (*예컨대*, *시스* 또는 *트랜스*) 모두를 포함하는 것으로 한다. 유사하게, 모든 가중한 이성질체들, 뿐만 아니라 이의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태들, 그리고 모든 호변이성질체 형태들 또한 포함되는 것으로 한다. 용어 "기하 이성질체"는 알켄 이중 결합의 *E* 또는 *Z* 기하 이성질체 (*예컨대*, *시스* 또는 *트랜스*)를 지칭한다. 용어 "위치 이성질체"는 중심 고리 주변의 구조 이성질체, 가령, 벤젠 고리 주변의 *오르토*-, *메타*-, 및 *파라*- 이성질체를 지칭한다.

[0133] "호변이성질체"는 분자의 한 원자로부터 동일 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동이 가능한 분자를 지칭한다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에 제시된 화합물은 호변이성질체로 존재한다. 호변이성질화가 가능한 환경에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비율은 물리적 상태, 온도, 용매, 및 pH를 비롯한 몇 가지 인자들에 따라 다르다. 호변이성질체 평형의 일부 예들은 다음을 포함한다:



[0134]

[0135] "선택적" 또는 "선택적으로"는 후속하여 기재되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생할 수 없음을 의미하며, 해당 기재내용은 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 그리고 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들면, "선택적으로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환되거나 치환되지 않으며 이러한 기재는 치환된 아릴 라디칼 및 치환되지 않은 아릴 라디칼 모두를 포함함을 의미한다.

[0136] "제약학적으로 허용가능한 염"은 산 및 염기 부가염 모두를 포함한다. 본 명세서에 기재된 피라졸 화합물 중 어느 하나의 제약학적으로 허용가능한 염은 임의의 그리고 모든 제약학적으로 적합한 염 형태들을 포함하는 것으로 한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 바람직한 제약학적으로 허용가능한 염들은 제약학적으로 허용가능한 산 부가 염 및 제약학적으로 허용가능한 염기 부가염이다.

[0137] "제약학적으로 허용가능한 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 성질들을 보유하며, 생물학적으로 또는 기타 바람직하지 않은 것이 아니며, 그리고 무기산, 가령, 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 아이오드화 수

소산, 플루오르화 수소산, 아인산, 등과 형성되는 염을 지칭한다. 또한 유기산, 가령, 지방족 모노- 및 다이카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알칸다디오익 애시드, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산, 등과 형성되는 염이 포함되며, 이는, 예를 들면, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 등을 포함한다. 그러므로 예시적인 염들에는, 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 나이트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠포스페이트, 다이하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 아이소뷰티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트 수버레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이나이트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 등이 포함된다. 또한 아미노산의 염, 가령, 아르기네이트, 글루코네이트, 및 갈락투로네이트가 고려된다 (예를 들면, Berge S.M. 외, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997) 참고). 염기 화합물의 산 부가 염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 염을 생성함으로써 제조된다.

[0138] "제약학적으로 허용가능한 염기 부가염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것은 아닌, 유리 산의 생물학적 유효성 및 성질들을 보유하는 염들을 지칭한다. 이러한 염들은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리산에 추가하여 제조된다. 일부 구체예들에서, 제약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 금속 또는 아민, 가령, 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민과 함께 형성된다. 무기 염기로부터 유도된 염들에는, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 유기 염기로부터 유도된 염들에는, 자연 발생 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 2-다이에틸아미노에탄올, 다이사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로케인, N,N-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로케인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 에틸렌다이아닐린, N-메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지, 등을 비롯한 1차, 2차, 및 3차 아민, 치환된 아민의 염이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 Berge 외의 문헌을 참고하라.

[0139] 치료적 사용을 위해, 본 발명의 화합물의 염은 반대-이온이 제약학적으로 허용가능한 염이다. 그러나, 제약학적으로 허용가능하지 않은 산 및 염기의 염은 또한, 예를 들면, 제약학적으로 허용가능한 화합물의 제조 및 정제에 있어서 용도를 찾을 수도 있다. 제약학적으로 허용가능한지 여부에 관계없이 모든 염은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0140] 본 명세서에서 사용되는 용어 "부가염" 또는 "염"은 또한 용매화합물을 포함함을 의미하며, 이 때 본 발명의 화합물 뿐만 아니라 이의 (비-용매화합물) 염을 형성할 수 있다. 이러한 용매화합물은 예를 들면, 수화물, 알콜레이트, 에컨대 메탄올레이트, 에탄올레이트, 프로판올레이트, 등이다. 제약학적으로 허용가능한 용매화합물이 바람직하다. 그러므로 본 발명은 또한 본 명세서에 명시된 제약학적으로 허용가능한 용매화합물을 포함한다.

[0141] 본 발명의 화합물은 N-산화물 형태로 존재할 수 있다. N-산화물 형태는 하나 또는 여러 개의 질소 원자들이 소위 N-산화물로 산화되는 본 발명의 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 화학식 (I)의 화합물은 3가 질소를 이의 N-산화물 형태로 전환시키기 위한 해당 분야에 공지된 절차들에 따라 상응하는 N-산화물 형태로 전환될 수 있다. 상기 N-산화 반응은 일반적으로 화학식 (I)의 출발 재료를 적절한 유기 또는 무기 과산화물과 반응시켜 실시될 수 있다. 적절한 무기 과산화물은, 예를 들면, 과산화수소, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 과산화물, 에컨대 과산화나트륨, 과산화 칼륨을 포함하고; 적절한 유기 과산화물은 과산화산, 가령, 예를 들면, 퍼벤젠카르보-과산화산 또는 할로 치환된 벤젠카르보과산화산, 에컨대 3-클로로벤젠-카르보과산화산, 과산화알칸산, 에컨대, 과산화아세트산, 알킬하이드로퍼옥사이드, 에컨대, tert-뷰틸 하이드로퍼옥사이드를 포함할 수 있다. 적합한 용매들은, 예를 들면, 물, 저급 알콜, 에컨대 에탄올 등, 탄화수소, 에컨대, 톨루엔, 케톤, 에컨대 2-뷰탄온, 할로겐화 탄화수소, 에컨대 다이클로로메탄, 및 이러한 용매들의 혼합물이다.

[0142] 본 발명의 화합물은 4차 아민으로 존재할 수 있다. 용어 "4차 아민"은 본 발명의 화합물이 본 발명의 화합물의 염기성 질소와 적절한 4차화제, 가령, 예를 들면, 선택적으로 치환된 알킬 할라이드, 아릴 할라이드 또는 아릴 알킬 할라이드, 에컨대, 메틸 아이오다이드 또는 벤질 아이오다이드 간의 반응에 의해 형성될 수 있는 4차 암모늄 염을 정의한다. 적합한 이탈 그룹을 가진 다른 반응물질, 가령, 알킬 트라이플루오로메탄설포네이트, 알킬 메탄설포네이트, 및 알킬 p-톨루엔설포네이트 또한 사용될 수 있다. 4차 아민은 양으로 하전된 질소를 가진다.

제약학적으로 허용가능한 반대이온에는 클로로, 브로모, 아이오도, 트라이플루오로아세테이트 및 아세테이트가 포함된다. 선택된 반대이온은 이온 교환 수지를 사용하여 도입될 수 있다.

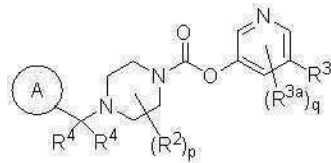
[0143] 본 발명의 화합물은 금속 결합, 킬레이트화, 복합체 형성 성질을 가질 수 있으므로 금속 복합체 또는 금속 킬레이트로서 존재할 수 있음이 이해될 것이다. 이러한 본 발명의 화합물의 금속화 유도체는 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 한다.

[0144] 본 명세서에서 사용되는 "치료" 또는 "치료하는 것" 또는 "완화시키는 것" 또는 "개선하는 것"은 본 명세서에서 호환적으로 사용된다. 이들 용어들은, 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 비롯하여 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 유익한 또는 바람직한 결과들을 얻기 위한 방법을 지칭한다. "치료적 이점"은 치료되는 근본적인 장애의 근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 근본적인 장애와 관련된 하나 이상의 생리학적 증상의 근절 또는 개선으로 치료적 이점이 구현되어, 환자에서 개선이 관찰되지만, 환자는 여전히 근본적인 장애에 시달린다. 예방적 이점을 위해, 조성물은 특정 질환이 발병할 위험이 있는 환자 또는 이 질환이 진단되지 않았더라도 질환의 하나 이상의 생리학적 증상을 보고하는 환자에게 투여된다.

[0145] 화합물

[0146] 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물은 MAGL 및/또는 FAAH의 저해제이다. 일부 구체예들에서, 화합물은 MAGL의 저해제이다. 일부 구체예들에서, 화합물은 FAAH의 저해제이다. 일부 구체예들에서, 화합물은 MAGL 및 FAAH의 저해제이다. 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 및 이러한 화합물을 포함하는 조성물은 통증 또는 신경학적 장애의 치료에 유용하다.

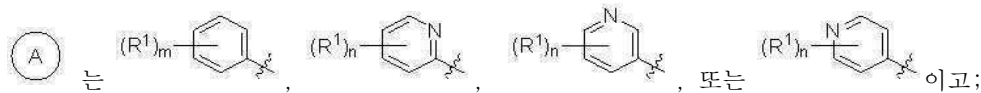
[0147] 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서:



[0148]

[0149] 화학식 (I);

[0150] 이 때:



[0151]

[0152] 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0153] R^2 는 C_{1-6} 알킬이고;

[0154] R^3 는 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 선택되고;

[0155] R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

[0156] 각각의 R^4 는 H 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0157] 각각의 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착되

는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0158] 각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-O- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0159] 각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

[0160] 각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, -CN, -C(O)OR⁸, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸, 및 -NR⁹SO₂R⁸에서 독립적으로 선택되고;

[0161] 각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0162] 각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0163] m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0164] n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0165] p는 0 또는 1이고; 그리고

[0166] q는 0 또는 1이다.



[0167] 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 각 R^4 는 H이다. 일부 구체예들에서 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 하나의 R^4 는 H이고 하나의 R^4 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 하나의 R^4 는 H이고 하나의 R^4 는 -CH₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 하나의 R^4 는 H이고 하나의 R^4 는 -CH₂CH₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 하나의 R^4 는 H이고 하나의 R^4 는 -CH₂CH₂CH₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 하나의 R^4 는 H이고 하나의 R^4 는 -CH(CH₃)₂이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 각 R^4 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 각 R^4 는 -CH₃이다.

[0168] 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 1이고, R^2 는 -CH₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 1이고, R^2 는 -CH₂CH₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 1이고, R^2 는 -CH₂CH₂CH₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 1이고, R^2 는 -CH(CH₃)₂이다.

[0169]

일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 할로겐이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NR^8R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NH_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-C(O)NR^8R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-C(O)NH_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NR^8C(O)R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NHC(O)CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 할로겐이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 할로알킬이다.

[0170]

일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 는 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로겐, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로겐이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고 각 R^1 은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이


성질체이고, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -CN이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -CH₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬-OR⁷이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -CH₂-O-CH₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -CF₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -NR⁵R⁶이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 은 1이고, R^1 은 -NR⁵R⁶이고, R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 은 1이고, R^1 은 -NR⁵R⁶이고, R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 은 1이고, R^1 은 -NR⁵R⁶이고, R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸, 및 -NR⁹SO₂R⁸에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R¹⁰으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 은 1이고, R^1 은 -NR⁵R⁶이고, R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 -C(O)NR⁸R⁹에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R¹⁰으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -OR⁷이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -OR⁷이고, R⁷은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-O- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -OCH₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -OCF₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -SO₂R¹²이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -SF₅이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R^1 은 -SR⁸이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고 R¹


은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, 및 -C(O)NR⁸R⁹에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m은 1이고 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, 및 -C(O)NR⁸R⁹에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m은 1이고 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, 및 -C(O)NR⁸R⁹에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 2이고, R¹은 할로젠, -CN, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알킬-OR⁷, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 2이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -NR⁵R⁶, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 2이고, 각 R¹은 할로젠, -CN, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -NR⁵R⁶, -OR⁷, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 2이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆할로알킬, -NR⁵R⁶, -OR⁷, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 2이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 2이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 2이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택되고, 각 R⁷은 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 2이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택되고, 각 R⁷은 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 3이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 3이고, R¹은 할로젠, -CN, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알킬-OR⁷, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 3이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -NR⁵R⁶, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 3이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 3이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택되고, 각 R⁷은 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋


⁸사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m는 3이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택되고, 각 R⁷은 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다.


[0171]

일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로

서, 이 때 는 $(R^1)_n$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약화적으로 허용

가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때  는  이다. 일부 구체예들은 화학식

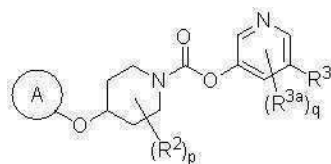
(I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 는


 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고, R¹은 할로젠, -CN, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알킬-OR⁷, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고, R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -NR⁵R⁶, 및 -OR⁷에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고, R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 및 -OR⁷에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고 R¹은 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n은 1이고 각 R¹은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n은 1이고 R¹은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고 R¹은 -CN이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고 R¹은 C₁₋₆알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고 R¹은 -CH₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고 R¹은 -C≡CH이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고 R¹은 C₁₋₆알킬-OR⁷이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고 R¹은 -CH₂-O-CH₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고 R¹은 C₁₋₆할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 1이고 R¹은 -CF₃이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한

염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-NR^5R^6$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SO_2R^{12}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $--SR^8$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아틸이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아틸이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬,

C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -NR⁵R⁶, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 2이고, 각 R¹은 할로젠, -CN, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -NR⁵R⁶, -OR⁷, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 2이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆할로알킬, -NR⁵R⁶, -OR⁷, 싸이아졸, 피라진, 피리딘, 및 피리딘에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 2이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 2이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 2이고, 각 R¹은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 및 -OR⁷에서 독립적으로 선택되고, 각 R⁷은 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n은 3이다.

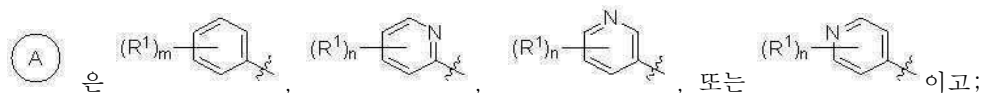
[0172] 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서:



[0173]

[0174] 화학식 (II);

[0175] 이 때:



[0176]

[0177] 각 R¹은 할로젠, -CN, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알킬-OR⁷, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, 및 -C(O)NR⁸R⁹에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의 인접 R¹이 하나 또는 두 개의 R¹¹로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0178] R²는 C₁₋₆알킬이고;

[0179] R³는 할로젠, -CN, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, 및 -NR⁹SO₂R⁸에서 선택되고;

[0180] R^{3a}는 할로젠, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆할로알킬에서 선택되고;

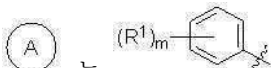
[0181] 각각의 R⁵ 및 R⁶는 H, C₁₋₆알킬, 및 C₃₋₈사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

- [0182] 각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-O- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;
- [0183] 각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;
- [0184] 각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, -CN, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택되고;
- [0185] 각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;
- [0186] 각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;
- [0187] m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;
- [0188] n은 0, 1, 2, 또는 3이고;
- [0189] p는 0 또는 1이고; 그리고
- [0190] q는 0 또는 1이다.
- [0191] 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 1이고, R^2 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 1이고, R^2 는 $-CH_2CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 1이고, R^2 는 $-CH_2CH_2CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 p는 1이고, R^2 는 $-CH(CH_3)_2$ 이다.
- [0192] 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 -CN이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NR^8R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NH_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-C(O)NR^8R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-C(O)NH_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학

식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NR^8C(O)R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NHC(O)CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 할로겐이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 할로알킬이다.

[0193]

일부 구체예들은 화학식 (II), 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이

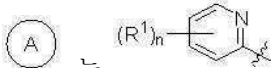
때 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로겐, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로겐이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고 각 R^1 은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬- OR^7 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CH_2-O-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제

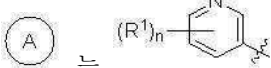
약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-NR^5R^6$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OCF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SO_2R^{12}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SR^8$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구

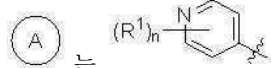
체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SR}^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다.

[0194]

일부 구체예들은 화학식 (II), 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이

때 는 $(\text{R}^1)_n$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II), 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매

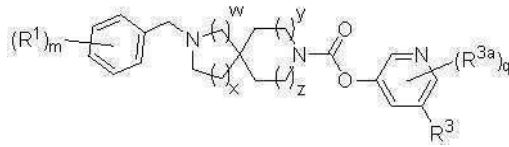
화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 는 $(\text{R}^1)_n$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II), 또는 이의

제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 는 $(\text{R}^1)_n$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용

가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고 각 R^1 은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬- OR^7 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CH_2-O-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-NR^5R^6$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가

능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SO_2R^{12}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SR^8$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 3이다.

[0195] 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서:



[0196]

[0197] 화학식 (III);

[0198] 이 때:

[0199] 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0200] R^3 는 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 선택되고;

[0201] R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

[0202] 각각의 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0203] 각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0204] 각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

[0205] 각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-CN$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택되고;

[0206] 각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0207] 각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0208] m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0209] q는 0 또는 1이다.

[0210] w는 1 또는 2이고;

[0211] x는 0 또는 1이고;

[0212] y는 0 또는 1이고; 그리고

[0213] z는 0 또는 1이며;

[0214] 여기서 y 및 z가 0이면, x는 1이고 w는 2이고;

[0215] y 및 z가 1이면, w는 1이고; 그리고

[0216] y 가 1이고 z 가 0일 때, 또는 y 가 0이고 z 가 1일 때, x 는 1이다.

[0217] 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 y 는 1이고, z 는 1이고, w 는 1이고, 그리고 x 는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 y 는 1이고, z 는 1이고, w 는 1이고, 그리고 x 는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 y 는 1이고, z 는 0이고, w 는 1이고, 그리고 x 는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 y 는 1이고, z 는 0이고, w 는 2이고, 그리고 x 는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 y 는 0이고, z 는 0이고, w 는 2이고, 그리고 x 는 1이다.

[0218] 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NR^8R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NH_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-C(O)NR^8R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-C(O)NH_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NR^8C(O)R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NHC(O)CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 할로알킬이다.

[0219] 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는

입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고 각 R^1 은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬- OR^7 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CH_2-O-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-NR^5R^6$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는

입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OCF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SO_2R^{12}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SR^8$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물,

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^{5,6}$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다.

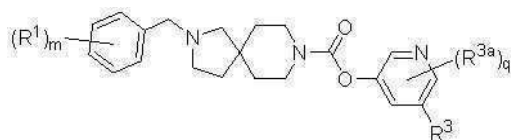
[0220]

일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^{5,6}$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^{5,6}$, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고 각 R^1 은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬- OR^7 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CH_2-O-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식

(III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-NR^5R^6$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SO_2R^{12}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SR^8$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서,

이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 3이다.

[0221] 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서:



[0222]

[0223] 화학식 (IIIa);

[0224] 이 때:

[0225] 각 R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SR}^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0226] R^3 는 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 선택되고;

[0227] R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

[0228] 각각의 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0229] 각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0230] 각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

[0231] 각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

$-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 에서 독립적으로 선택되고;

[0232] 각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0233] 각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0234] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; 그리고

[0235] q 는 0 또는 1이다.

[0236] 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{CN}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{CH}_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{NH}_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 할로알킬이다.

[0237] 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로젠, $-\text{CN}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SR}^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, 및 $-\text{OR}^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한

염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고 각 R^1 은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬- OR^7 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CH_2-O-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-NR^5R^6$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는

입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OCF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SO_2R^{12}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SR^8$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠,

C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다.

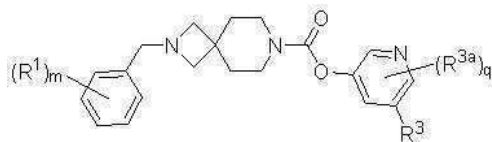
[0238]

일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고 각 R^1 은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬- OR^7 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CH_2-O-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체

로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-NR^5R^6$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-O- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SO_2R^{12}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SR^8$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제

약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 3이다.

[0239] 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서:



[0240]

[0241] 화학식 (IIIb);

[0242] 이 때:

[0243] 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0244] R^3 는 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 선택되고;

[0245] R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

[0246] 각각의 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0247] 각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0248] 각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

- [0249] 각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-CN$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택되고;
- [0250] 각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;
- [0251] 각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;
- [0252] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; 그리고
- [0253] q 는 0 또는 1이다.
- [0254] 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NR^8R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NH_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-C(O)NR^8R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-C(O)NH_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NR^8C(O)R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NHC(O)CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 할로알킬이다.
- [0255] 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬,

$-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고 각 R^1 은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬- OR^7 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CH_2-O-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-NR^5R^6$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는

입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OCF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SO_2R^{12}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SR^8$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠,

C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다.

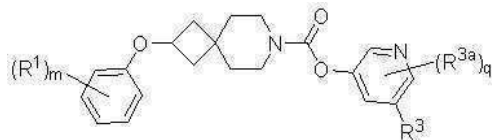
[0256]

일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고 각 R^1 은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬- OR^7 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CH_2-O-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또

는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-NR^{5,6}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^{5,6}$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^{5,6}$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^{5,6}$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-C(O)NR^{8,9}$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^{5,6}$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^{8,9}$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SO_2R^{12}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SR^8$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^{8,9}$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^{8,9}$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^{8,9}$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^{5,6}$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^{5,6}$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합

물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 3이다.

[0257] 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서:



[0258]

[0259] 화학식 (IV);

[0260] 이 때:

[0261] 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의 인접 R^1 이 하나 또는 두 개의 R^{11} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0262] R^3 는 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 선택되고;

[0263] R^{3a} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

[0264] 각각의 R^5 및 R^6 는 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0265] 각 R^7 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고, 이 때 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹들로 선택적으로 치환되고;

[0266] 각 R^8 및 R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되고;

- [0267] 각 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-CN$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택되고;
- [0268] 각 R^{11} 은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;
- [0269] 각 R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;
- [0270] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; 그리고
- [0271] q 는 0 또는 1이다.
- [0272] 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NR^8R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NH_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-C(O)NR^8R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-C(O)NH_2$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NR^8C(O)R^9$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 R^3 는 $-NHC(O)CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 q 는 1이고 R^{3a} 는 C_{1-6} 할로알킬이다.
- [0273] 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입

체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬- OR^7 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CH_2-O-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-NR^5R^6$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 m 는 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성

질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-OCF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SO_2R^{12}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 $-SR^8$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물,

또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^{5,6}$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 m 는 3이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다.

[0274]

일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 0이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^{5,6}$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^{5,6}$, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고 각 R^1 은 F이다. 일부 구체예들에서 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 Cl이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CN$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬- OR^7 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CH_2-O-CH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-CF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의

화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-NR^5R^6$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로젠, 옥소, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$, 및 $-NR^9SO_2R^8$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 이 때 n 은 1이고, R^1 은 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 질소와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 R^{10} 으로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OR^7$ 이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-OCF_3$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SO_2R^{12}$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 $-SR^8$ 이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 1이고 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-C(O)NR^8R^9$ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킬인, C_{1-6} 알킬- OR^7 , C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-NR^5R^6$, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식

(IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, 싸이아졸, 피라진, 피리미딘, 및 피리딘에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- O - C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 2이고, 각 R^1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 $-OR^7$ 에서 독립적으로 선택되고, 각 R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예들은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 이 때 n 은 3이다.

[0275] 본 출원에 제공된 또 다른 구체예들은 상기 제시된 특정 구체예들의 하나 이상의 조합을 포함한다.

[0276] 일부 구체예들에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 실시예 1-86 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이다.

[0277] 화합물의 제조

[0278] 본 명세서에 기재된 반응들에서 사용되는 화합물은 상업적으로 구입가능한 화합물질 및/또는 화학 문헌에 기재된 화합물에서 시작하여 공지된 유기 합성법에 따라 제조된다. "상업적으로 구입가능한 화합물질들"은 Acros Organics (Geel, 벨기에), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, Sigma Chemical 및 Fluka 포함), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, 영국), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, 영국), BDH Inc. (Toronto, 캐나다), Bionet (Cornwall, 영국), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicester, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, 영국), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, 영국), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, 독일), Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghai, 중국), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), 및 WuXi (Shanghai, 중국)을 비롯한 표준 시판 공급업체로부터 얻는다.

[0279] 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세하게 설명하거나, 또는 제제를 기재하는 논문에 대한 언급을 제공하는 적합한 참고 문헌 및 논문에는, 예를 들면, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler 외, "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992이 포함된다. 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세히 설명하거나, 또는 제조를 설명하는 논문에 대한 참조를 제공하는 추가의 적절한 참고 서적 및 논문에는, 예를 들면, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999)

Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern 카르보닐 Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes이 포함된다.

[0280] 특정된 유사한 반응물은 또한 대부분의 공공 및 대학 도서관에서 사용할 수 있는 미국 화학 학회의 Chemical Abstract Service에서 준비한 공지 화학물질의 색인 뿐만 아니라 온라인 데이터베이스 (자세한 내용은 미국 화학 협회, 워싱턴 D.C.에 문의할 수 있음을 통해 확인된다. 공지되어 있으나 카탈로그에서 상업적으로 구입할 수 없는 화학물질들은 선택적으로 맞춤형 화학물질 합성 실험실에 의해 제조되며, 많은 표준 화학물질 공급 실험실 (예컨대, 상기 열거됨)은 맞춤형 합성 서비스를 제공한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 제약학적 염들의 제조 및 선택에 대한 참고문헌은 P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002이다.

[0281] **본 명세서에 개시된 화합물의 또 다른 형태들**

[0282] 이성질체

[0283] 또한, 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 기하 이성질체로 존재한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 보유한다. 본 명세서에 제시된 화합물은 시스, 트랜스, 신, 안티, 안트게겐 (*E*), 및 주잠멘 (*Z*) 이성질체 및 이에 상응하는 혼합물 모두를 포함한다. 일부 상황에서, 화합물은 호변이성질체로 존재한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식에 속하는 가능한 호변 이성질체들을 모두 포함한다. 일부 상황에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 보유하며 각 중심은 R 배열 또는 S 배열로 존재한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 부분입체이성질체, 거울상 이성질체, 및 에피머 형태들, 및 상응하는 이의 혼합물 모두를 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 방법들의 추가 구체예들에서, 하나의 제조 단계, 조합, 또는 상호전환으로부터 생성된 거울상 이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물은 본 명세서에 기재된 분야에 유용하다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 라세미 혼합물의 키랄 크로마토그래피 분해에 의한 광학적으로 순수한 거울상 이성질체로서 제조된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 상기 화합물의 라세미 혼합물을 광학적 활성 분해제와 반응시켜, 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체 이성질체를 분리하고 광학적으로 순수한 거울상 이성질체를 회수함으로써 개개의 입체이성질체들로서 준비된다. 일부 구체예에서, 해리성 복합체가 바람직하다 (예를 들어, 결정성 부분입체이성질체 염). 일부 구체예들에서, 부분입체 이성질체는 별개의 물리적 성질 (예컨대, 녹는점, 끓는점, 용해도, 반응성 등)을 가지며 이러한 이러한 차이점을 이용하여 분리된다. 일부 구체예들에서, 부분입체 이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는, 용해도 차이에 기반한 분리/분해 기법에 의해 분리된다. 일부 구체예들에서, 이후 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 라세미화를 가져오지 않는 임의의 실제 수단들에 의해, 분해제와 함께 회수된다.

[0284] 표지된 화합물

[0285] 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 동위원소-표지된 형태들로 존재한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에 개시된 방법들은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에 개시된 방법들은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 제약학적 조성물로서 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 그러므로, 일부 구체예들에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 동위원소-표지된 화합물을 포함하고, 이들은 하나 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 가지는 원자로 대체되어 있다는 사실을 제외하고는, 본 명세서에서 언급된 화합물들과 동일하다. 본 명세서에 기재된 화합물에 혼입되는 동위원소들의 예들에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 및 염소의 동위원소들, 가령, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , 및 ^{36}Cl 이 포함된다. 전술한 동위원소들 및/또는 기타 다른 원자들의 동위원소들을 내포하는, 본 명세서에 기재된 화합물, 및 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 용매화합물, 수화물, 또는 유도체는 본 발명의 범위에 속한다. 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들면, 방사성 동위원소, 가령, ^3H 및 ^{14}C 가 혼입된 화합물은 약물 및/또는

기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소, 즉, ^3H , 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 동위원소들은 그 제조의 용이성 및 탐지가능성에 있어 특히 바람직하다. 또한, 중수소, 즉, ^2H 와 같은 무거운 동위 원소로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어, *생체내* 반감기 증가 또는 필요 투여량 감소로 인해 특정한 치료적 이점을 제공한다. 일부 구체예들에서, 동위원소 표지된 화합물, 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 임의의 적합한 방법으로 제조된다.

[0286] 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지, 또는 화학발광 표지의 사용을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 다른 수단들에 의해 표지된다.

[0287] 제약학적으로 허용가능한 염

[0288] 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 그 제약학적으로 허용가능한 염으로 존재한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에 개시된 방법들은 이러한 제약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에 개시된 방법들은 이러한 제약학적으로 허용가능한 염을 제약학적 조성물로서 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 포함한다.

[0289] 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 산 또는 염기성 그룹을 보유하므로, 많은 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기산과 반응하여, 제약학적으로 허용가능한 염을 형성한다. 일부 구체예들에서, 이들 염은 본 명세서에 기재된 화합물의 최종 분리 및 정제 동안에 그 *자리에서*, 또는 그 유리 형태의 정제된 화합물을 적합한 산 또는 염기와 별도로 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 분리함으로써 제조된다.

[0290] 용매화합물

[0291] 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 용매화합물로서 존재한다. 일부 구체예들은 이러한 용매화합물을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법이다. 또한 본 명세서는 이러한 용매화합물을 제약학적 조성물로서 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 기재한다.

[0292] 용매화합물은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 내포하여, 일부 구체예들에서, 제약학적으로 허용가능한 용매, 가령, 물, 에탄올, 등과의 결정화 과정 중에 형성된다. 수화물은 용매가 물인 경우 형성되며, 또는 알콜레이트는 용매가 알콜인 경우 형성된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 용매화합물은 본 명세서에 기재된 과정 중에 용이하게 제조되거나 형성된다. 단지 예로서, 본 명세서에 기재된 화합물의 수화물은 다이옥세인, 테트라하이드로퓨란, 또는 메탄올을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 유기 용매를 사용하여, 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 용이하게 제조된다. 또한, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재한다. 일반적으로, 용매화된 형태들은 본 명세서에 제공되는 화합물 및 방법들을 위해 비용매화된 형태와 균등한 것으로 간주된다.

[0293] 전구약물

[0294] 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 전구약물 형태로 존재한다. 또한 본 명세서는 이러한 전구약물을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 기재한다. 또한 본 명세서는 이러한 전구약물을 제약학적 조성물로서 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 기재한다.

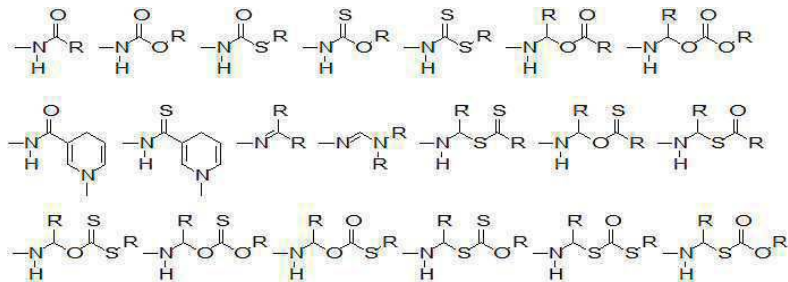
[0295] 일부 구체예들에서, 전구약물은 아미노산 잔기, 또는 둘 이상의 (*예컨대*, 2, 3, 또는 4개) 아미노산 잔기들의 폴리펩티드 사슬이 아마이드 또는 에스터 결합을 통해 본 명세서에 기재된 화합물의 유리 아미노, 하이드록시 또는 카르복실산 그룹에 공유 결합되어 있는 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 20개의 자연 발생 아미노산을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니며, 4-하이드록시프롤린, 하이드록시리신, 데모신, 아이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노발린, 베타-알라닌, 감마-아미노뷰티르산, 시르톨린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설폰을 또한 포함한다. 다른 구체예들에서, 전구약물은 핵산 잔기, 또는 둘 이상의 (*예컨대*, 2, 3, 또는 4개) 핵산 잔기들의 올리고뉴클레오타이드가 본 명세서에 기재된 화합물에 공유 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0296] 본 명세서에 기재된 화합물의 제약학적으로 허용가능한 전구약물은 또한 에스터, 카보네이트, 싸이오카보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 3차 아민의 4차 유도체, N-만니히 염기, 쉬프 염기, 아미노산 접합체, 포스페이트 에스터, 금속 염, 및 설포네이트 에스터를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체예들에서, 유리 아미노, 아미도, 하이드록시, 또는 카르복실 그룹을 가지는 화합물이 전구약물로 전환된다. 예를 들어, 유리 카르복실 그룹은 아마이드 또는 알킬 에스터로 유도된다. 특정 예들에서, 이러한 전구약물 모이어티 모두는 에터, 아민 및 카르복실산 작용기를 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 그룹들을 포

함한다.

[0297] *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115에 개략적으로 기재된 바와 같이, 하이드록시 전구약물들은 에스터, 가령, 아실옥시알킬 (예컨대 아실옥시메틸, 아실옥시에틸) 에스터, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스터, 알킬 에스터, 아릴 에스터, 포스페이트 에스터, 설포네이트 에스터, 설페이트 에스터, 및 다이설파이드 함유 에스터; 에터, 아마이드, 카바메이트, 헤미숙시네이트, 다이메틸아미노아세테이트 및 포스포릴옥시메틸옥시카르보닐 (그러나 이에 제한되는 것은 아님)을 포함한다.

[0298] 아민 유래 전구약물은 다음과 같은 그룹들 그리고 이러한 그룹들의 조합을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다:



[0299]

[0300] 및 설포아마이드 및 포스포아마이드.

[0301] 특정 예에서, 임의의 방향족 고리 부분상의 부위는 다양한 대사 반응에 영향을 받기 때문에, 방향족 고리 구조상에 적절한 치환기를 도입하면 이러한 대사 경로를 감소, 최소화 또는 제거 할 수 있다.

[0302] 제약학적 조성물

[0303] 특정 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물은 순수한 화합물로서 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물은 선택된 투여 경로 및, 예를 들면, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))에 기재된 바와 같은 표준 제약학적 실례를 기초로 하여 선택된 제약학적으로 적합한 또는 허용가능한 담체 (본 명세서에서 제약학적으로 적합한 (또는 허용가능한) 부형제, 생리학적으로 적합한 (또는 허용가능한) 부형제, 또는 생리학적으로 적합한 (또는 허용가능한) 담체로도 지칭됨)와 조합된다.

[0304] 따라서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 최소한 하나의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를, 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 담체(들) (또는 부형제(들))은 해당 담체가 조성물의 다른 성분들과 상용가능하고 조성물의 수용자 (즉, 대상체)에게 유해하지 않은 경우 허용가능하거나 적합하다.

[0305] 한 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

[0306] 한 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

[0307] 한 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

[0308] 한 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

[0309] 한 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

[0310] 한 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

- [0311] 또 다른 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염으로 본질적으로 구성된 제약학적 조성물을 제공한다. 또 다른 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염으로 본질적으로 구성된 제약학적 조성물을 제공한다. 또 다른 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염으로 본질적으로 구성된 제약학적 조성물을 제공한다. 또 다른 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염으로 본질적으로 구성된 제약학적 조성물을 제공한다. 또 다른 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염으로 본질적으로 구성된 제약학적 조성물을 제공한다. 또 다른 구체예는 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염으로 본질적으로 구성된 제약학적 조성물을 제공한다.
- [0312] 특정 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물은 다른 유기 소분자, 가령, 예를 들면, 합성법의 하나 이상의 단계들에서 생성되는 오염 중간체 또는 부 생성물을 약 5% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.1% 미만 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.
- [0313] 이러한 제약학적 조성물들은 경구, 직장, 국소, 협측, 비경구 (예컨대, 피하, 근육내, 피내, 또는 정맥내), 질, 안구, 또는 에어로졸 투여에 적합한 조성물들을 포함한다.
- [0314] 예시적인 제약학적 조성물은, 예를 들면, 고체, 반고체, 또는 액체 형태에서의 제약학적 제제의 형태로 사용되며, 이는 활성 성분으로서 개시된 화합물의 하나 이상을, 외부, 장관 또는 비경구 응용에 적합한 유기 또는 무기 담체 또는 부형제와의 혼합물로 포함한다. 일부 구체예들에서, 활성 성분은, 예를 들면, 정제, 펠릿, 캡슐, 좌제, 용액, 에멀전, 현탁액 및 임의의 다른 사용에 적합한 형태들을 위한 통상의 비-독성인 제약학적으로 허용가능한 담체와 화합된다. 활성인 대상 화합물은 해당 질병의 과정 또는 병태에 원하는 효과를 생성하기에 충분한 양으로 제약학적 조성물에 포함된다.
- [0315] 고체 조성물, 가령, 정제를 제조하기 위한 일부 구체예들에서, 주요 활성 성분은 제약학적 담체, 예컨대, 종래의 정제화 성분들, 가령, 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 다이칼슘 포스페이트, 또는 검, 및 다른 제약학적 희석제, 예컨대, 물과 혼합되어, 개시된 화합물 또는 이의 비-독성인 제약학적으로 허용가능한 염의 균질 혼합물을 내포하는 고체 제제 조성물을 형성한다. 이들 제제 조성물을 균질하다고 지칭할 때, 이는 조성물이 동일하게 효과적인 단위 투약 형태, 가령, 정제, 알약, 및 캡슐로 용이하게 세분될 수 있도록 활성 성분이 조성물 전체에 걸쳐 고르게 분산되어 있음을 의미한다.
- [0316] 경구 투여를 위한 고체 투약 형태 (캡슐, 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립, 등)에서, 대상 조성물은 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 담체, 가령, 소듐 시트레이트 또는 다이칼슘 포스페이트, 및/또는 다음 중 어느 하나와 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 가령, 전분, 셀룰로스, 마이크로결정질 셀룰로스, 규화 마이크로결정질 셀룰로스, 락토스, 설탕, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 가령, 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스, 하이프로멜로스, 알긴산, 젤라틴, 폴리비닐 파이롤리돈, 설탕, 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 가령, 글리세롤; (4) 붕해제, 가령, 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 전분 글리콜레이트, 한천-한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카보네이트; (5) 용액 지체제, 가령, 파라핀; (6) 흡수 가속화제, 가령, 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 가령, 예를 들어, 도쿠세이트 소듐, 세틸 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 가령, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 가령, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이의 혼합물; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제, 및 알약의 경우에, 일부 구체예들에서, 조성물은 완충제를 포함한다. 일부 구체예들에서, 유사한 형태의 고체 조성물은, 가령, 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 이용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐 안에 충전물로 이용된다.
- [0317] 일부 구체예들에서, 정제는, 선택적으로 하나 이상의 부속 성분들과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조된다. 일부 구체예들에서, 압축 정제는 결합제 (예를 들면, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들면, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 계면활성 또는 붕해제를 사용하여 제조된다. 일부 구체예들에서, 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 대상 조성물의 혼합물을 적합한 기기에서 성형함으로써 제조된다. 일부 구체예들에서, 정제, 및 다른 고체 투약 형태들, 가령, 당의정, 캡슐, 알약, 및 과립은, 코팅 및 셀, 가령, 장용 코팅 및 다른 코팅을 이용하여 스코어링되거나 제조된다.

- [0318] 흡입 또는 흡입용 조성물은 제약학적으로 허용되는 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액 및 분말을 포함한다. 경구 투여를 위한 액체 투약형태는 제약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서제를 포함할 수 있다. 대상 조성물 이외에도, 일부 구체예들에서, 액체 투약형태는 불활성 희석제, 가령, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 용해화제 및 유화제, 가령, 에틸 알콜, 아이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄, 사이클로덱스트린 및 이의 혼합물의 지방산 에스터를 내포한다.
- [0319] 일부 구체예들에서, 대상 조성물 이외에도, 현탁액은 현탁화제, 가령, 예를 들면, 에톡실화 아이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스터, 미결정 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가, 트라가칸트 등, 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0320] 일부 구체예들에서, 직장 또는 질 투여를 위한 제형들은 좌제로 제공되며, 이는 대상 조성물을, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조되며, 살리실 레이트는 실온에서 고체이지만 체온에서 액체이므로 체강에서 녹아 활성물질을 방출 할 것이다.
- [0321] 대상 조성물의 경피 투여용 투약 형태들에는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제가 포함된다. 일부 구체예들에서, 활성 성분은 무균 조건하에서 제약상 허용가능한 담체와, 그리고 필요에 따라 임의의 보존제, 완충제, 또는 분사제와 혼합된다.
- [0322] 일부 구체예들에서, 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 대상 조성물 이외에도, 부형제, 가령, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 아연 산화물 또는 이의 혼합물들을 함유할 수 있다.
- [0323] 일부 구체예들에서, 분말 및 스프레이는, 대상 조성물 이외에도, 부형제 가령, 락토스, 활석, 규산, 알루미늄 히드록사이드, 칼슘 실리케이트, 및 폴리아마이드 분말, 또는 이들 물질들의 혼합물들을 함유한다. 일부 구체예들에서, 스프레이는 관례적인 추진제, 가령, 클로로플루오로하이드로카본 및 휘발성 비치환 탄화수소, 가령, 부탄 및 프로판을 추가로 함유한다.
- [0324] 일부 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 안구 투여를 위한 점안약으로 제형화된다.
- [0325] 본 명세서에 개시된 조성물 및 화합물은 대안적으로 에어로졸에 의해 투여된다. 이는 해당 화합물을 함유하는 수성 에어로졸, 리포솜 제제 또는 고체 입자를 제조함으로써 구현된다. 일부 구체예들에서, 비-수성 (예컨대, 플루오로카본 추진제) 현탁액이 사용된다. 일부 구체예들에서, 대상 조성물에 함유된 화합물을 분해시키는 전단에 해당 물질을 노출시키는 것을 최소화하는 음파 네블라이저가 사용된다. 통상적으로, 수성 에어로졸은 종래의 제약학적으로 허용가능한 담체 및 안정화제와 대상 조성물의 수성 용액 또는 현탁액을 제제화함으로써 제조된다. 담체 및 안정화제는 특정 대상 조성물의 요건에 따라 다양하지만, 전형적으로 비이온성 계면 활성제 (Tweens, Pluronic 또는 폴리에틸렌 글리콜), 혈청 알부민과 같은 무해한 단백질, 소르비탄 에스터, 올레산, 레시틴, 글리신과 같은 아미노산, 완충제, 염, 당 또는 당 알코올을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장성 용액으로부터 제조된다.
- [0326] 비경구 투여에 적합한 제약학적 조성물은 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 무균 등장성 수성 또는 비-수성 용액과 조합된 대상 조성물, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 무균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성되는 무균 분말을 포함하며, 이러한 제약학적 조성물은 일부 구체예들에서, 항산화제, 완충액, 정균제, 의도한 수용자의 혈액과 등장성인 제제를 생성하는 용질, 또는 현탁제 또는 증점제를 내포한다.
- [0327] 상기 제약학적 조성물에 사용되는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 그리고 이의 적절한 혼합물, 식물성 오일, 가령, 올리브 오일, 그리고 주사가능한 유기 에스터, 가령, 에틸 올레에이트, 및 사이클로덱스트린을 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 코팅 물질, 가령, 레시틴의 사용, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지 그리고 계면 활성제의 사용에 의해 유지된다.
- [0328] 또한 개시된 화합물, 장용 재료, 및 이의 제약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 장용 제약학적 제제가 고려된다. 장용 재료는 위의 산성 환경에서 실질적으로 불용성이고, 특정 pH의 창자 체액에서 유세하게 용해성인 폴리머를 지칭한다. 소장은 위와 대장 사이의 위장관 (창자)의 일부로서, 십이지장, 빈창자, 및 돌창

자를 포함한다. 십이지장의 pH는 약 5.5이고, 빈창자의 pH는 약 6.5이고 원위 돌창자의 pH는 약 7.5이다. 따라서, 장용 재료는, 예를 들면, 약 5.0, 약 5.2, 약 5.4, 약 5.6, 약 5.8, 약 6.0, 약 6.2, 약 6.4, 약 6.6, 약 6.8, 약 7.0, 약 7.2, 약 7.4, 약 7.6, 약 7.8, 약 8.0, 약 8.2, 약 8.4, 약 8.6, 약 8.8, 약 9.0, 약 9.2, 약 9.4, 약 9.6, 약 9.8, 또는 약 10.0의 pH까지 용해성이 아니다. 예시적인 장용 재료들은 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 헥사하이드로프탈레이트, 셀룰로스 프로피오네이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 말리에이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 메틸메트아크릴산과 메틸 메트아크릴레이트의 코폴리머, 메틸 아크릴레이트, 메틸메트아크릴레이트 및 메트아크릴산의 코폴리머, 메틸비닐 에터 및 말레익 무수물의 코폴리머 (Gantrez ES 시리즈), 에틸 메타아크릴레이트-메틸메트아크릴레이트-클로로트라이메틸암모늄 에틸 아크릴레이트 코폴리머, 천연 수지, 가령, 제인, 셀락, 및 코팔 콜로포룸, 및 몇가지 상업적으로 구입가능한 장용 분산 시스템 (예컨대, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric, 및 Aquateric)을 포함한다. 상기 각 재료들의 용해도는 공지되어 있거나 시험관내에서 용이하게 결정가능하다.

[0329] 본 명세서에 기재된 최소한 하나의 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물을 포함하는 조성물의 용량은 환자들 (예컨대, 인간) 상태, 즉, 질병의 병기, 일반적인 건강 상태, 연령 및 다른 요인들에 따라 달라진다.

[0330] 제약학적 조성물은 치료될 (또는 예방될) 질병에 적절한 방식으로 투여된다. 적절한 투여 용량 및 적합한 투여 기간 그리고 투여 빈도는 환자의 상태, 환자 질병의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정 형태 및 투여 방법과 같은 요인들에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 요법은 치료적 및/또는 예방적 이점 (예컨대, 개선된 임상 결과 가령, 보다 빈번한 완전한 또는 부분적인 완화, 또는 보다 긴 무질병 및/또는 전체 생존, 또는 증상 중증도 감소)를 제공하기에 충분한 양으로 조성물(들)을 제공한다. 최적 용량은 일반적으로 시험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 일부 구체예들에서, 최적 용량은 환자의 체 질량, 체중, 또는 혈액량에 따라 달라진다.

[0331] 경구 용량은 전형적으로 일일 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg, 1 내지 4회 또는 그 이상 범위이다.

[0332] 방법 및 용도

[0333] 본 발명은 MAGL 및/또는 FAAH 활성의 시험관내 (생체외) 및 생체내 조절 방법을 개시한다. 고려되는 방법들은, 예를 들면, 상기 효소를 본 명세서에 기재된 화합물에 노출시키는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 전술한 방법들 중 하나 이상에 의해 이용되는 화합물은 본 명세서에 기재된 일반적인, 아중의, 또는 특정 화합물, 가령, 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체 중 하나이다. 본 명세서에 기재된 화합물의, MAGL 및 FAAH 조절 또는 저해 능력은 해당 분야에 공지된 및/또는 본 명세서에 기재된 절차들에 의해 평가된다. 본 발명의 구체예들은 또한 건강하지 않은 또는 비정상적인 MAGL 및/또는 FAAH 수준으로 특징되는 병태들의 치료 방법에서 사용하기 위한, 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물 및 이의 임의의 하위그룹, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체에 관한 것이다. "건강하지 않은 또는 비정상적인 MAGL 및 FAAH 수준으로 특징되는" 병태들은 신경병 통증, 불안 및 염증성 장 질환, 뿐만 아니라 암 세포들의 증식 및 이동과 같은 병태들을 포함한다.

[0334] 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 통증 치료 방법이다. 본 발명의 구체예들은 또한 환자의 통증 치료 방법에 사용하기 위한, 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물 및 이의 임의의 하위그룹, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체에 관한 것이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 통증 치료 방법이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 통증 치료 방법이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염,

용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 통증 치료 방법이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 통증 치료 방법이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 통증 치료 방법이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 통증 치료 방법이다.

[0335] 일부 구체예는 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 신경학적 장애 치료 방법이다. 본 발명의 구체예들은 또한 환자의 신경학적 장애 치료 방법에 사용하기 위한, 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물 및 이의 임의의 하위그룹, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체에 관한 것이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 신경학적 장애 치료 방법이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 신경학적 장애 치료 방법이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 신경학적 장애 치료 방법이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 신경학적 장애 치료 방법이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 신경학적 장애 치료 방법이다. 일부 구체예들은 본 명세서에 기재된 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 신경학적 장애 치료 방법이다.

[0336] 특정 구체예들에서, 전술한 방법들 중 하나 이상에 의해 이용되는 개시된 화합물은 본 명세서에 기재된 일반적 인, 아종의, 또는 특정 화합물, 가령, 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물 중 하나 이다. 본 발명의 구체예들은 또한 전술한 치료 방법 중 하나 이상에서 사용하기 위한, 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물 및 이의 임의의 하위그룹, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체에 관한 것이다. 본 발명의 구체예들은 또한 요법에 의한 치료 방법에 사용하기 위한, 본 명세서에 기재된 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), 또는 (IV)의 화합물 및 이의 임의의 하위그룹, 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체에 관한 것이다.

[0337] 개시된 화합물은 최적의 제약학적 효능을 제공하게 되는 용량으로 이러한 치료를 필요로 하는 환자들 (동물 및 인간)에게 투여된다. 임의의 특정 용도에 사용함에 필요한 용량은 선택된 특정 화합물 또는 조성물 뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 병태의 성질, 환자의 연령 및 상태, 환자에 의해 수반되는 동시 투약 또는 특정 식이 요법, 및 다른 요인들로 인해 환자마다 달라질 것이며, 적절한 용량은 궁극적으로 담당의사의 재량으로 결정됨 이 이해될 것이다. 상기 임상 병태 및 질병들을 치료하기 위하여, 고려되는 본 명세서에 개시된 화합물은 경구, 피하, 국소, 비경구, 흡입 스프레이, 또는 직장으로 종래의 비-독성의 제약학적으로 허용가능한 담체, 보 강제, 및 비히클을 내포하는 용량 단위 제형으로 투여된다. 비경구 투여에는 피하 주사, 정맥내 또는 근육내 주사 또는 주입 기법이 포함된다.

[0338] 또한 본 출원은 조합 요법들, 예를 들면, 개시된 화합물과 추가 활성 물질의 공동-투여를 고려하며, 이는 이러한 치료 물질들의 공동-작용으로부터 유익한 효과를 제공하고자 하는 특정 치료 요법의 일부이다. 조합 용법의 유익한 효과는 치료 물질들의 조합으로 인한 약동학적 또는 약력학적 공동-작용을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 치료 물질들의 조합 투여는 전형적으로 일정 시기에 걸쳐 (통상적으로 선택된 조합에 따라 수 주, 수 개월, 또는 수 년) 실시된다. 조합 요법은 복수의 치료 물질들의 순차 방식 투여, 즉, 각 치료 물질이 상이한 시간에 투여되는 것, 뿐만 아니라 실질적으로 동시 방식의 이들 치료 물질들, 또는 둘 이상의 치료 물질 들의 투여를 포괄하고자 한다.

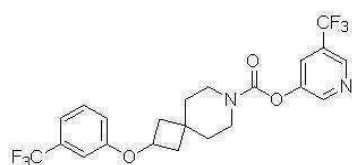
- [0339] 실질적 동시 투여는, 예를 들면, 단일 제제 또는 조성물 (예컨대, 고정된 비율의 각 치료 물질을 가지는 정제 또는 캡슐) 또는 각 치료 물질들에 대한 복수의, 단일 제제들 (예컨대, 캡슐)을 대상체에 투여함으로써 구현된다. 각 치료 물질의 순차 또는 실질적 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 비롯한 임의의 적절한 경로에 의해 이루어지지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 치료 물질들은 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의해 투여된다. 예를 들면, 선택된 조합의 첫 번째 치료 물질은 정맥내 주사에 의해 투여되는 반면 조합의 다른 치료 물질들은 경구 투여된다. 대안적으로, 예를 들면, 모든 치료 물질들은 경구 투여되거나 모든 치료 물질들은 정맥내 주사로 투여된다.
- [0340] 조합 요법은 또한 상기 기재된 치료 물질들을 다른 생물학적 활성 성분과 비-약물 요법과의 추가 조합으로 투여하는 것을 포함한다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우, 비-약물 치료는 상기 치료 물질과 비-약물 치료의 조합의 공동-작용으로부터 유익한 효과가 구현되는 한 임의의 적합한 시간에 수행된다. 예를 들면, 적절한 사례에서, 유익한 효과는 비-약물 치료가 치료 물질들의 투여에서 일시적으로, 아마도 수 일 또는 수 주 제거될 때 여전히 구현된다.
- [0341] 조합 성분들은 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 상기 성분들은 동일한 제약학적 허용가능한 담체에 존재하므로, 동시에 투여됨이 이해될 것이다. 대안적으로, 활성 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여되는 별도의 제약학적 담체, 가령, 종래의 경구 투여량 형태에 존재한다.
- [0342] 예를 들면, 예컨대, 의도한 통증 치료를 위해, 개시된 화합물은 통증에 대한 또 다른 치료제, 가령, 오피오이드, 카나비노이드 수용체 (CB-1 또는 CB-2) 조절제, COX-2 저해제, 아세트아미노펜, 및/또는 비-스테로이드 항-염증제와 공투여된다. 예컨대, 공투여되는 통증 치료를 위한 추가 치료제들에는, 모르핀, 코데인, 하이드로모르폰, 하이드로코돈, 옥시모르폰, 펜타닐, 트라마돌, 및 레보르파놀리 포함된다.
- [0343] 공투여에 고려되는 다른 치료제들에는, 아스피린, 나프록센, 이부프로펜, 살살레이트, 다이플루니살, 텍시부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 옥사프로진, 록소프로펜, 인도메타신, 톨메틴, 숄린닥, 에토돌락, 케톨락, 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄, 셀렉코시브, 파레코시브, 리모나반트, 및/또는 에토리콕시브가 포함된다.
- [0344] 하기 실시예는 단지 다양한 구체예들을 설명하고자 제공되는 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0345] **실시예**
- [0346] **약어 목록**
- [0347] 상기 그리고 발명의 설명 전반에 걸쳐 사용되는, 하기 약어들은, 달리 언급이 없는 한, 하기 의미를 가지는 것으로 이해되어야 할 것이다:
- [0348] ACN 또는 MeCN 아세토나이트릴
- [0349] Bn 벤질
- [0350] BOC 또는 Boc *tert*-부틸 카바메이트
- [0351] CDI 1,1'-카보닐다이이미다졸
- [0352] Cy 사이클로헥실
- [0353] DCE 다이클로로에탄 (CICH₂CH₂Cl)
- [0354] DCM 다이클로로메탄 (CH₂Cl₂)
- [0355] DIPEA 또는 DIEA 다이아이소프로필에틸아민
- [0356] DMAP 4(*N,N*-다이메틸아미노)피리딘
- [0357] DMF 다이메틸포름아마이드
- [0358] DMA *N,N*-다이메틸아세트아마이드
- [0359] DMSO 다이메틸설폭사이드

[0360]	equiv	당량(들)
[0361]	Et	에틸
[0362]	EtOH	에탄올
[0363]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0364]	HATU	1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
[0365]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0366]	LAH	리튬 알루미늄 하이드라이드
[0367]	Me	메틸
[0368]	MeOH	메탄올
[0369]	MS	질량 분광법
[0370]	NMM	<i>N</i> -메틸모르폴린
[0371]	NMR	핵자기 공명
[0372]	PMB	<i>p</i> -메톡시벤질
[0373]	TEA	트라이에틸아민
[0374]	TFA	트라이플루오로아세트산
[0375]	THF	테트라하이드로퓨란
[0376]	TLC	박층 크로마토그래피

[0377] **I. 화학적 합성**

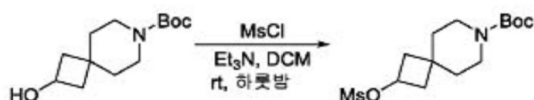
[0378] 달리 언급이 없는 한, 시약 및 용매들은 상업적 공급업체로부터 얻은 상태로 사용되었다. 수분 및/또는 산소에 민감한 합성 변환을 위해 무수 용매 및 오븐-건조된 유리용기가 사용되었다. 수율은 최적화되지 않았다. 반응 시간은 대략적이며 최적화되지 않았다. 달리 언급이 없는 한 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 및 박층 크로마토그래피 (TLC)를 실시하였다. 스펙트럼은 ppm (δ)으로 주어지고 결합 상수 (J)는 Hertz로 기록된다. 양성자 스펙트럼에 있어서 용매 피크가 기준 피크로 사용되었다.

[0379] **실시예 1: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(트라이플루오로메틸)페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트**



[0380]

[0381] **단계 1: *tert*-부틸 2-((메틸설포닐)옥시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조**



[0382]

[0383] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-부틸 2-하이드록시-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (3.00 g, 12.4 mmol, 1.00 equiv), 트라이에틸아민 (3.77 g, 37.3 mmol, 3.00 equiv), 및 다이클로로메탄 (50 mL)을 채웠다. 메탄설포닐 클로라이드 (2.13 g, 18.7 mmol, 1.50 equiv)가 0 °C에서 첨가되었다. 반응을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고 물로 쿨링하였다 (100 mL). 생성된 용액을 다이클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에

농축시켜, 4.55 g의 *tert*-부틸 2-((메틸설포닐)옥시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 갈색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 320 $[M+H]^+$.

[0384] 단계 2: *tert*-부틸 2-(3-(트라이플루오로메틸)페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



[0385]

[0386] 50-mL의 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-부틸 2-((메틸설포닐)옥시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (0.909 g, 2.85 mmol, 1.00 equiv), 3-(트라이플루오로메틸)페놀 (0.554 g, 3.42 mmol, 1.20 equiv), 세슘 카보네이트 (2.79 g, 8.55 mmol, 3.00 equiv), 및 DMF (20 mL)를 채웠다. 반응을 하룻밤 동안 80 °C에서 교반하고 물 (20 mL)로 퀀칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 0.880 g (80% 수율)의 *tert*-부틸 2-(3-(트라이플루오로메틸)페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 연노랑색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 386 $[M+H]^+$.

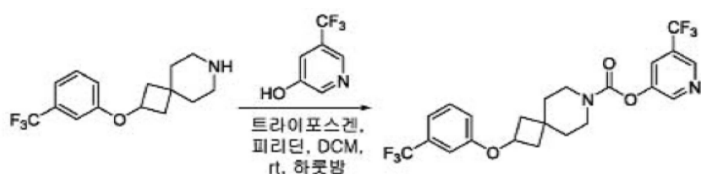
[0387] 단계 3: 2-(3-(트라이플루오로메틸)페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난의 제조



[0388]

[0389] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-부틸 2-(3-(트라이플루오로메틸)페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (880 mg, 2.28 mmol, 1.00 equiv), 다이클로로메탄 (20 mL), 및 트라이플루오로아세트산 (12 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 1M 소듐 하이드록사이드 용액 (10 mL)에 용해시키고 다이클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기층들이 조합되고, 식염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 638 mg (98% 수율)의 2-(3-(트라이플루오로메틸)페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난이 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 286 $[M+H]^+$.

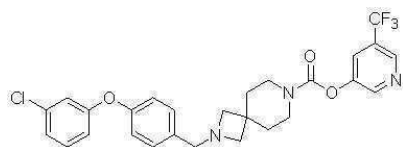
[0390] 단계 4: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(트라이플루오로메틸)페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



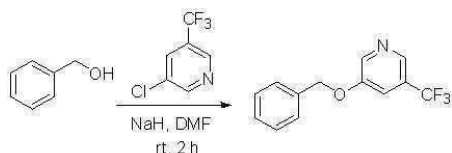
[0391]

[0392] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 트라이포스젠 (158 mg, 0.530 mmol, 0.70 equiv) 및 다이클로로메탄 (20 mL)을 채웠다. 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올 (248 mg, 1.52 mmol, 2.00 equiv) 및 피리딘을 0 °C에서 순차적으로 첨가하고, 이 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 계속 교반한 후 2-(3-(트라이플루오로메틸)페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난 (217 mg, 0.760 mmol, 1.00 equiv)를 추가하였다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (20 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (900 mg)을 분취 HPLC로 정제하여 206.5 mg (57% 수율)의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(트라이플루오로메틸)페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 갈색 오일로 제공되었다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d) δ 8.75(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.22 - 7.25 (m, 1H), 6.99 - 7.04 (m, 2H), 4.74 - 4.82 (m, 1H), 3.51 - 3.68 (m, 4H), 2.49 - 2.56 (m, 2H), 2.03 - 2.10 (m, 2H), 1.78 (s, 4H). LCMS (ESI, m/z): 516 $[M+H+MeCN]^+$.

실시예 2: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(4-(3-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트

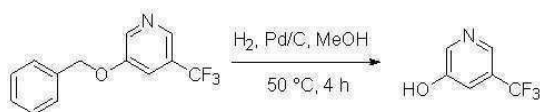


단계 1: 3-(벤질옥시)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘의 제조



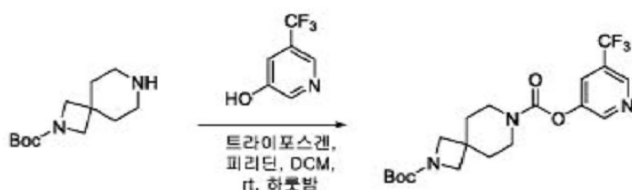
250-mL 3-목 둥근 바닥 플라스크에 3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (5.04 g, 27.5 mmol, 1.00 equiv), 페닐메탄올 (2.98 g, 27.6 mmol, 1.00 equiv), 및 DMF (30 mL)를 질소하에 채웠다. 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일에서 60% 분산액, 2.32 g, 55.8 mmol, 2.00 equiv)를 0 °C에서 부분부분 첨가하였다. 생성된 용액을 40 °C에서 2시간 동안 교반하고 물 (20 mL)로 쿨링하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 3.00 g (43% 수율)의 3-(벤질옥시)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘이 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 254 [M+H]⁺.

단계 2: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올의 제조



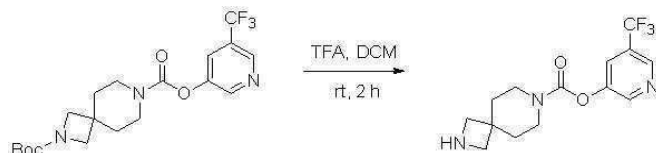
250-mL 3-목 둥근 바닥 플라스크에 3-(벤질옥시)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (3.00 g, 11.9 mmol, 1.00 equiv), 메탄올 (30 mL) 및 10% 팔라듐 탄소 (150 mg)를 채웠다. 생성된 용액을 50 °C에서 수소하에 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고 메탄올 (3 x 30 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 1.60 g (83% 수율)의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올이 백색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 164 [M+H]⁺.

단계 3: 2-(tert-부틸) 7-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일) 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-2,7-다이카르복실레이트의 제조



100-mL 둥근 바닥 플라스크에 트라이포스겐 (0.971 mg, 3.27mmol, 0.37 equiv), 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 클로로포름레이트 (2.08 g, 8.87 mmol, 1.10 equiv) 및 다이클로로메탄 (30 mL)을 채웠다. 피리딘 (1.94 g, 24.5 mmol, 3.00 equiv)을 0 °C에서 점적하여 추가하였다. 생성된 용액을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 다음 tert-부틸 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트 (1.85 g, 8.17 mmol, 1.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (10 mL)로 쿨링하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 1.40 g (41% 수율)의 2-(tert-부틸) 7-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일) 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-2,7-다이카르복실레이트가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 416 [M+H]⁺.

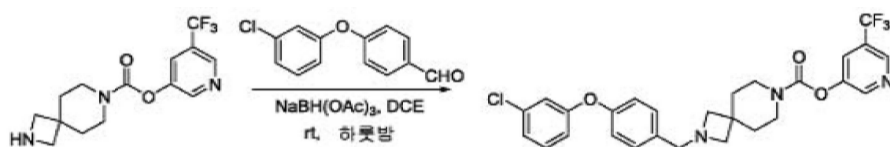
[0404] 단계 4: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



[0405]

[0406] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 2-(*tert*-부틸) 7-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일) 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-2,7-다이카르복실레이트 (1.40 g, 3.37 mmol, 1.00 equiv), 다이클로로메탄 (20 mL) 및 트라이플루오로아세트산 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켜, 1.02 g의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 316 $[M+H]^+$.

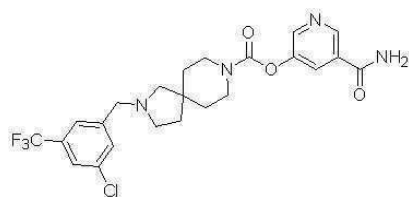
[0407] 단계 5: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(4-(3-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



[0408]

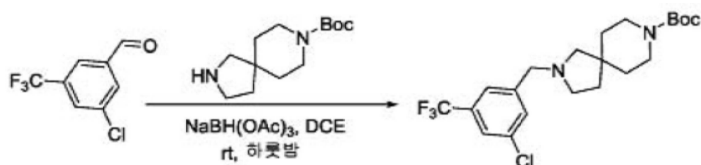
[0409] 40-mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(3-클로로페녹시)벤즈알데하이드 (100 mg, 0.431 mmol, 1.00 equiv), 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (164 mg, 0.522 mmol, 1.20 equiv), 트라이에틸아민 (130 mg, 1.28 mmol, 3.0 equiv), 및 1,2-다이클로로에탄 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (228 mg, 1.08 mmol, 2.50 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (10 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여, 36.4 mg (16% 수율)의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(4-(3-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 무색 오일로 제공되었다. 1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.05 - 7.12 (m, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 3H), 6.88 - 6.90 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (br, 2H), 3.50 (br, 2H), 3.04 - 3.15 (m, 4H), 1.87 (br, 4H). LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$.

[0410] 실시예 3: 5-카바모일피리딘-3-일 2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트



[0411]

[0412] 단계 1: *tert*-부틸 2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조

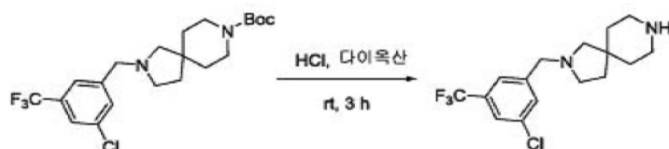


[0413]

[0414] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에 3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드 (2.08 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv), *tert*-부틸 2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (2.40 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv), 및 1,2-

다이클로로에탄 (50 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 소듐 트라이아세톡시보로 하이드라이드 (4.24 g, 20.0 mmol, 2.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (150 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 3.67 g (90% 수율)의 *tert*-부틸 2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 433 [M+H]⁺.

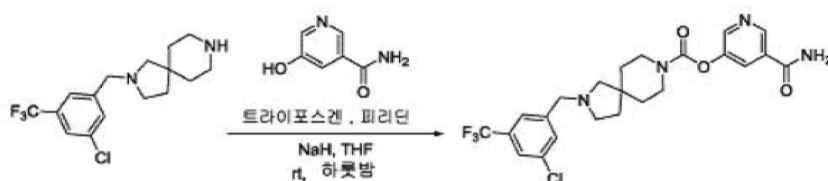
[0415] 단계 2: 2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸의 제조



[0416]

[0417] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-부틸 2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (3.67 g, 9.20 mmol, 1.00 equiv), 농축 염산 (10 mL) 및 1,4-다이옥산 (20 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켜, 2.82 g의 2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸이 백색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 333 [M+H]⁺.

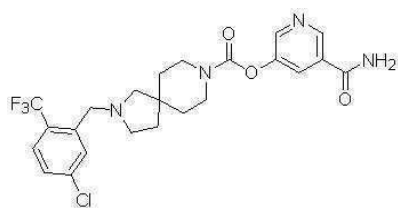
[0418] 단계 3: 5-카바모일피리딘-3-일 2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조



[0419]

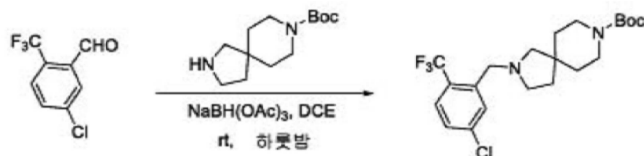
[0420] 40-mL 바이알에 5-하이드록시피리딘-3-카르복사마이드 (207 mg, 1.50 mmol, 1.50 equiv), 트라이포스겐 (93.0 mg, 0.330 mmol, 0.33 equiv) 및 테트라하이드로퓨란 (5 mL)을 채웠다. 피리딘 (395 mg, 4.99 mmol, 5.00 equiv)을 0 °C에서 점적하여 추가하고 생성된 용액을 0 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸 (333 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv)을 테트라하이드로퓨란 (5 mL)에서의 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일에서 60% 분산액, 48.0 mg, 1.20 mol, 1.20 equiv)와 조합하고 이 용액을 상기 반응에 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (20 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 50.1 mg (10% 수율)의 5-카바모일피리딘-3-일 2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.83 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 6.29 (br, 1H), 5.91 (br, 1H), 3.45 - 3.70 (m, 6H), 2.64 (br, 2H), 2.44 (br, 2H), 1.67 - 1.76 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 497 [M+H]⁺.

[0421] 실시예 4: 5-카바모일피리딘-3-일 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트



[0422]

[0423] 단계 1: *tert*-부틸 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조



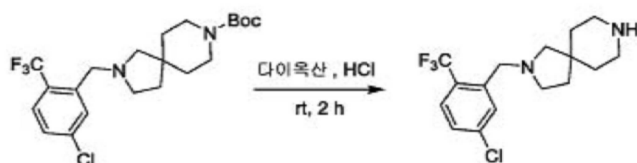
[0424]

[0425]

250-mL 둥근 바닥 플라스크에 5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드 (0.860 g, 4.12 mmol, 1.00 equiv), *tert*-부틸 2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (1.00 g, 4.16 mmol, 1.00 equiv), 및 1,2-다이클로로에탄 (50 mL)을 채웠다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.90 g, 18.4 mmol, 2.00 equiv)를 추가하였다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (50 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 1.50 g (84% 수율)의 *tert*-부틸 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트가 백색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 433 $[M+H]^+$.

[0426]

단계 2: 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸의 제조



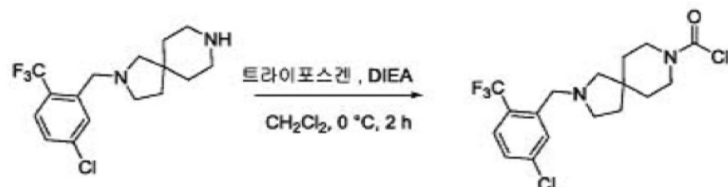
[0427]

[0428]

250-mL 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-부틸 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (1.50 g, 3.46 mmol, 1.00 equiv), 1,4-다이옥산 (50 mL) 및 농축 염화수소 (20 mL)를 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켜, 1.20 g의 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸이 백색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 333 $[M+H]^+$.

[0429]

단계 3: 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐 클로라이드의 제조



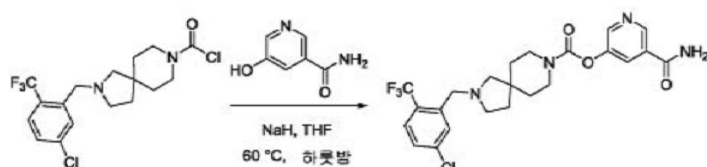
[0430]

[0431]

40-mL 둥근 바닥 플라스크에 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸 (1.00 g, 3.00 mmol, 1.00 equiv), 트라이포스젠 (0.358 g, 1.21 mmol, 0.40 equiv) 및 다이클로로메탄 (10 mL)을 채웠다. DIPEA (0.777 g, 6.01 mmol, 2.00 equiv)를 0 °C에서 점적하여 추가하고, 생성된 용액을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 후 물 (5 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 1.18 g의 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐 클로라이드가 노란색 오일로 제공되었다.

[0432]

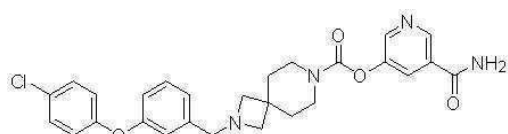
단계 4: 5-카바모일피리딘-3-일 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조



[0433]

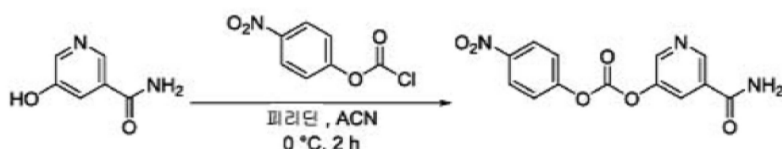
[0434] 40-mL 바이알에 5-하이드록시피리딘-3-카르복사마이드 (83.0 mg, 0.600 mmol, 1.00 equiv), 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일에서 60% 분산액, 120 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv), 및 테트라하이드로퓨란 (10 mL)을 질소하에 채웠다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐 클로라이드 (237 mg, 0.600 mmol, 1.00 equiv)를 추가하였다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 60 °C에서 교반하고 물 (30 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 42.6 mg (14% 수율)의 5-카바모일피리딘-3-일 2-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98- 8.00 (m, 1H), 7.84 - 7.86 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 5.70 - 6.40 (m, 2H), 3.50 - 3.80 (m, 6H), 2.50 - 2.72 (m, 4H), 1.66 - 1.74 (m, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 497 [M+H]⁺.

[0435] 실시예 5: 5-카바모일피리딘-3-일 2-(3-(4-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트



[0436]

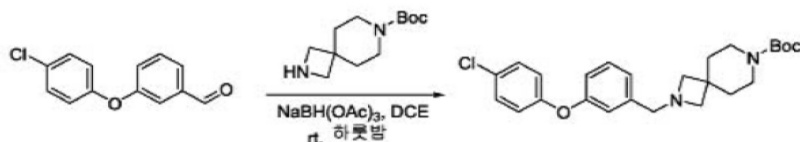
[0437] 단계 1: 5-카바모일피리딘-3-일 (4-나이트로페닐) 카보네이트의 제조



[0438]

[0439] 40-mL 바이알에 5-하이드록시피리딘-3-카르복사마이드 (138 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv), 피리딘 (158 mg, 2.00 mmol, 2.00 equiv) 및 아세트로나이트릴 (5 mL)을 채웠다. 4-나이트로페닐 클로로포르메이트 (222 mg, 1.10 mmol, 1.10 equiv)를 0 °C에서 추가하였다. 생성된 용액을 0 °C에서 2시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켜 303 mg의 5-카바모일피리딘-3-일 (4-나이트로페닐) 카보네이트가 노란색 고체로 제공되었다.

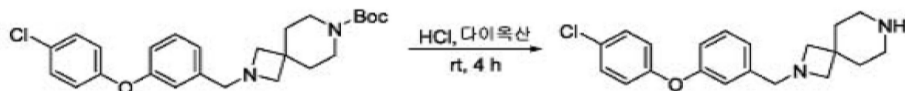
[0440] 단계 2: *tert*-부틸 2-(3-(4-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



[0441]

[0442] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-부틸 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (452 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv), 3-(4-클로로페녹시)벤즈알데하이드 (466 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv) 및 1,2-다이클로로에탄 (10 mL)을 채웠다. 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반한 다음, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (848 mg, 4.00 mmol, 2.00 equiv)를 추가하였다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (50 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여, 700 mg (79% 수율)의 *tert*-부틸 2-(3-(4-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 백색 반-고체로 제공되었다. LCMS (ESI, *m/z*): 443 [M+H]⁺.

[0443] 단계 3: 2-(3-(4-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난의 제조

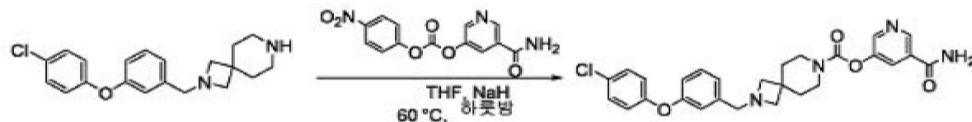


[0444]

[0445] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-부틸 2-(3-(4-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난 (443 mg,

1.00 mmol, 1.00 equiv), 1,4-다이옥산 (20 mL) 및 농축 염화수소 (5 mL)를 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켜, 343 mg의 2-(3-(4-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 백색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 343 $[M+H]^+$.

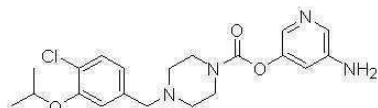
[0446] 단계 4: 5-카바모일피리딘-3-일 2-(3-(4-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



[0447]

[0448] 40-mL 바이알에 2-(3-(4-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난 (343 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv), 테트라하이드로푸란 (5 mL) 및 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일에서 60% 분산액, 100 mg, 2.50 mmol, 2.50 equiv)를 질소하에 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 5-카바모일피리딘-3-일 4-나이트로페닐 카보네이트 (303 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 60 °C에서 교반하고 물 (10 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 21.2 mg (4% 수율)의 5-카바모일피리딘-3-일 2-(3-(4-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. 1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d) δ 8.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 3H), 7.05 - 7.08 (m, 1H), 6.86 - 6.96 (m, 4H), 6.23 (br, 1H), 5.78 (br, 1H), 3.39 - 3.74 (m, 6H), 3.27 (br, 4H), 1.87 (br, 4H). LCMS (ESI, m/z): 507 $[M+H]^+$.

[0449] 실시예 6: 5-아미노피리딘-3-일 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르복실레이트



[0450]

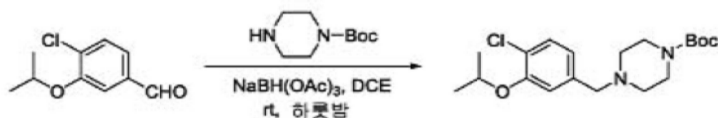
[0451] 단계 1: 4-클로로-3-아이소프로폭시벤즈알데하이드의 제조



[0452]

[0453] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에 4-클로로-3-아이소프로폭시벤즈알데하이드 (2.00 g, 12.8 mmol, 1.00 equiv), 2-아이오도프로판 (4.30 g, 25.3 mmol, 2.00 equiv), 세슘 카보네이트 (12.4 g, 38.1 mmol, 3.00 equiv) 및 DMF (80 mL)를 채웠다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 80 °C에서 교반하고 물 (50 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 2.37 g (93% 수율)의 4-클로로-3-아이소프로폭시벤즈알데하이드가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 199 $[M+H]^+$.

[0454] 단계 2: *tert*-부틸 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0455]

[0456] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 4-클로로-3-아이소프로폭시벤즈알데하이드 (1.00 g, 5.03 mmol, 1.00 equiv), *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (1.40 g, 7.52 mmol, 1.50 equiv) 및 1,2-다이클로로에탄 (30 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.20 g, 10.4

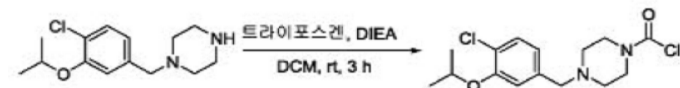
mmol, 2.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (30 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 1.49 g (80% 수율)의 *tert*-부틸 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르복실레이트가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 369 [M+H]⁺.

단계 3: 1-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진의 제조



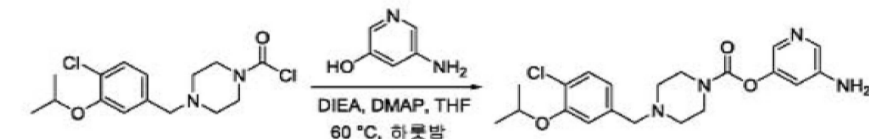
50-mL 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-부틸 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르복실레이트 (1.11 g, 3.00 mmol, 1.00 equiv), 트라이플루오로아세트산 (1 mL) 및 다이클로로메탄 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켜, 0.807 g의 1-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진이 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 269 [M+H]⁺.

단계 4: 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르보닐 클로라이드의 제조



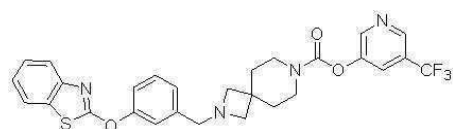
50-mL 둥근 바닥 플라스크에 1-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진 (538 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv), 트라이포스젠 (298 mg, 1.00 mmol, 0.50 equiv), 및 다이클로로메탄 (10 mL)을 채웠다. DIPEA (516 mg, 4.00 mmol, 2.00 equiv)를 0 °C에서 점적하여 추가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고 물 (10 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 662 mg의 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르보닐 클로라이드가 노란색 고체로 제공되었다.

단계 5: 5-아미노피리딘-3-일 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

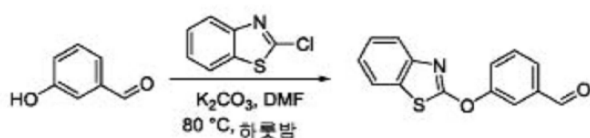


50-mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르보닐 클로라이드 (390 mg, 1.18 mmol, 1.20 equiv), 5-아미노피리딘-3-올 (108 mg, 0.980 mmol, 1.00 equiv), 4-다이메틸아미노피리딘 (23.9 mg, 0.200 mmol, 0.20 equiv), DIPEA (457 mg, 3.54 mmol, 3.00 equiv) 및 테트라하이드로퓨란 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 60 °C에서 교반하고 물 (10 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여, 249.0 mg (63% 수율)의 5-아미노피리딘-3-일 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르복실레이트가 노란색 고체로 제공되었다. ¹H NMR: (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.71 - 7.93 (m, 2H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 6.89 - 7.01 (s, 1H), 6.74 - 6.89 (m, 2H), 4.42 - 4.71 (m, 1H), 3.34 - 3.90 (m, 8H), 2.30 - 2.61 (m, 4H), 1.24 - 1.40 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 405 [M+H]⁺.

실시예 7: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(벤조[d]싸이아졸-2-일옥시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트



[0468] 단계 1: 3-(벤조[d]싸이아졸-2-일옥시)벤즈알데하이드의 제조



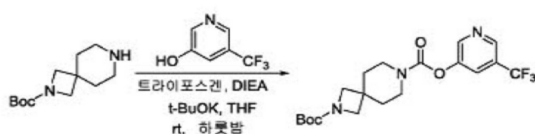
[0469]

[0470]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에 3-하이드록시벤즈알데하이드 (1.00 g, 8.20 mmol, 1.00 equiv), 2-클로로벤조[d]싸이아졸 (2.08 g, 12.3 mmol, 1.50 equiv), DMF (25 mL), 및 포타슘 카보네이트 (3.40 g, 24.6 mmol, 3.00 equiv)를 질소하에 채웠다. 반응을 하룻밤 동안 80 °C에서 교반하고 물 (25 mL)로 퀀칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 0.800 g (38% 수율)의 3-(벤조[d]싸이아졸-2-일옥시)벤즈알데하이드가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 256 [M+H]⁺.

[0471]

단계 2: 2-(*tert*-부틸) 7-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일) 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-2,7-다이카르복실레이트의 제조



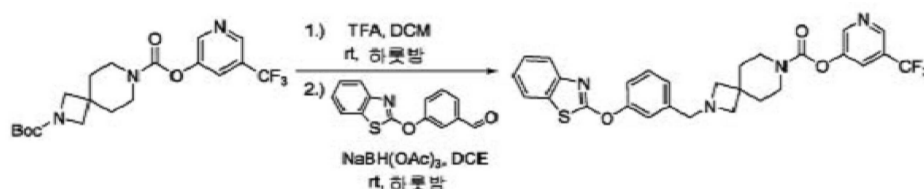
[0472]

[0473]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에 트라이포스젠 (0.986 g, 3.32 mmol, 0.50 equiv), 및 테트라하이드로퓨란 (15 mL)을 채웠다. *tert*-부틸 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트 (1.50 g, 6.64 mmol, 1.00 equiv)를 0 °C에서 추가한 후 DIPEA (3.43 g, 26.6 mmol, 4.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 2시간 동안 실온에서 교반하고 물 (15 mL)로 퀀칭하였다. 생성된 용액을 다이클로로메테인 (3 x 15 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 테트라하이드로퓨란 (15 mL) 및 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-올 (1.30 g, 7.97 mmol, 1.20 equiv)에 용해시키고 포타슘 *tert*-부톡사이드 (1.12 g, 9.96 mmol, 1.50 equiv)를 추가하였다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (15 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 75 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 1.60 g (58% 수율)의 2-(*tert*-부틸) 7-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일) 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-2,7-다이카르복실레이트가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 416 [M+H]⁺.

[0474]

단계 3: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(벤조[d]싸이아졸-2-일옥시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조

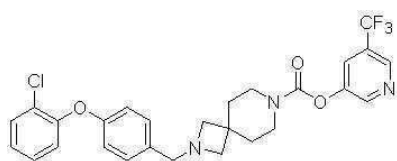


[0475]

[0476]

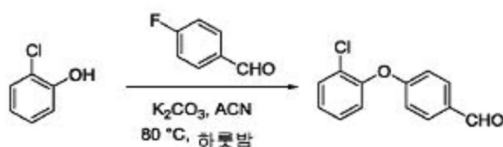
표제 화합물을 실시예 2, 단계 4-5에 기재된 바에 따라, 단계 5에서 3-(벤조[d]싸이아졸-2-일옥시)벤즈알데하이드를 사용하여 합성하여, 111 mg (50% 수율)의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(벤조[d]싸이아졸-2-일옥시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 무색 오일로 제공되었다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.62 - 8.71 (m, 2H), 7.66 - 7.76 (m, 3H), 7.30 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.12 - 7.24 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (br, 2H), 3.49 (br, 2H), 3.11 - 3.14 (m, 4H), 1.75 - 1.85 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 555 [M+H]⁺.

[0477] 실시예 8: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(4-(2-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트



[0478]

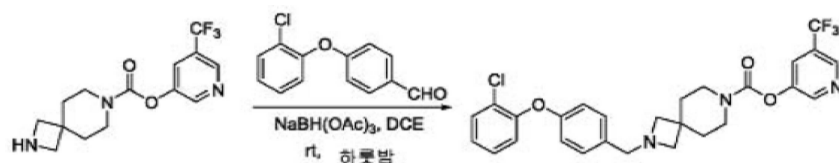
[0479] 단계 1: 4-(2-클로로페녹시)벤즈알데하이드의 제조



[0480]

[0481] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에 포타슘 카보네이트 (4.30 g, 31.1 mmol, 2.00 equiv), 2-클로로페놀 (2.00 g, 15.6 mmol, 1.00 equiv), 4-플루오로벤즈알데하이드 (1.94 g, 15.6 mmol, 1.00 equiv) 및 아세트나이트릴 (50 mL)을 질소하에 채웠다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 80 °C에서 교반하고 물 (100 mL)로 킁칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 2.20 g (61% 수율)의 4-(2-클로로페녹시)벤즈알데하이드가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 233 $[M+H]^+$.

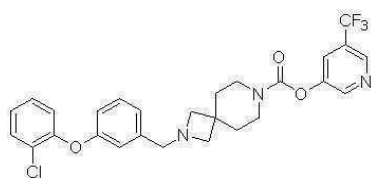
[0482] 단계 2: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(4-(2-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



[0483]

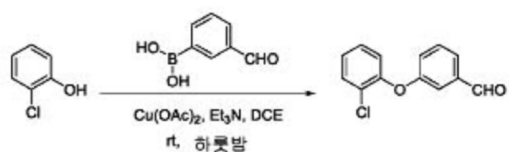
[0484] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(2-클로로페녹시)벤즈알데하이드 (100 mg, 0.432 mmol, 1.00 equiv), 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (164 mg, 0.522 mmol, 1.20 equiv, 실시예 2, 단계 1-4에 기재된 바와 같이 제조됨), 트리에틸아민 (130 mg, 1.28 mmol, 3.00 equiv), 및 1,2-다이클로로에탄 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (228 mg, 1.08 mmol, 2.50 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (10 mL)로 킁칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 56.2 mg (25% 수율)의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(4-(2-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 노란색 오일로 제공되었다. 1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 3H), 7.06 - 7.11 (m, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 3H), 3.50 - 3.64 (m, 4H), 3.49 (br, 2H), 3.10 - 3.11 (m, 4H), 1.85 - 1.97 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$.

[0485] 실시예 9: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(2-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트



[0486]

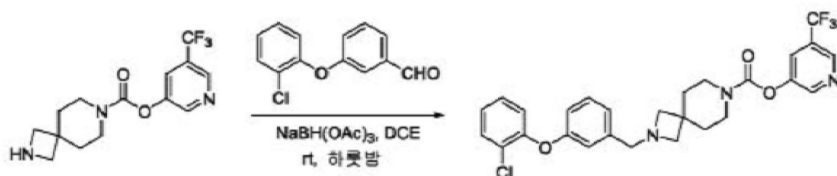
[0487] 단계 1: 3-(2-클로로페녹시)벤즈알데하이드의 제조



[0488]

[0489] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에 2-클로로페놀 (1.28 g, 9.96 mmol, 1.00 equiv), (3-포르밀페닐)보로닉 애시드 (1.50 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv), 트라이에틸아민 (5.05 g, 49.9 mmol, 5.00 equiv), 1,2-다이클로로에탄 (100 mL) 및 아세트산 제(II)구리 (1.82 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv)를 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 760 mg (33% 수율)의 3-(2-클로로페녹시)벤즈알데하이드가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 233 $[M+H]^+$.

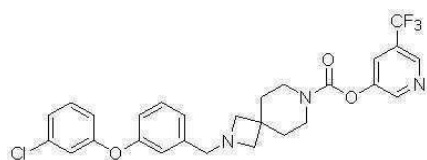
[0490] 단계 2: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(2-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



[0491]

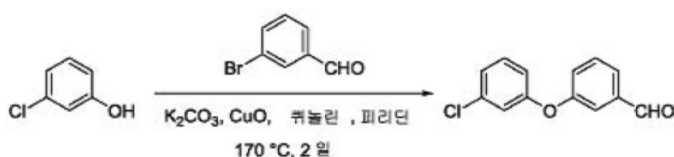
[0492] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 3-(2-클로로페녹시)벤즈알데하이드 (100 mg, 0.432 mmol, 1.00 equiv), 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (164 mg, 0.522 mmol, 1.20 equiv, 실시예 2, 단계 1-4에 기재된 바와 같이 제조됨), 트라이에틸아민 (130 mg, 1.28 mmol, 3.00 equiv), 및 1,2-다이클로로에탄 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (228 mg, 1.08 mmol, 2.50 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (5 mL)로 쿼칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 16.5 mg (7% 수율)의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(2-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 무색 오일로 제공되었다. 1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.07 - 7.20 (m, 2H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 1H), 6.84 - 6.91 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.40 - 3.59 (m, 4H), 3.01 - 3.35 (m, 4H), 1.86 (br, 4H). LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$.

[0493] 실시예 10: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(3-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트



[0494]

[0495] 단계 1: 3-(3-클로로페녹시)벤즈알데하이드의 제조



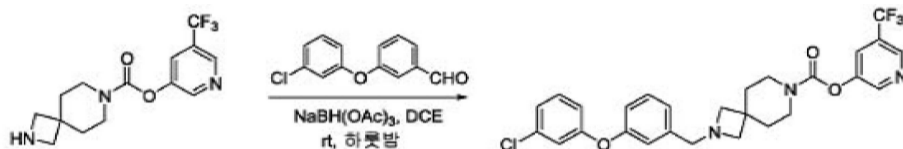
[0496]

[0497] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에 3-클로로페놀 (1.53 g, 11.9 mmol, 1.10 equiv), 포타슘 카보네이트 (11.2 g,

81.0 mmol, 8.00 equiv), 3-브로모벤즈알데하이드 (2.00 g, 10.8 mmol, 1.00 equiv), 퀴놀린 (50 mL), 피리딘 (100 mL) 및 산화 제(II)구리 (6.50 g, 81.2 mmol, 8.00 equiv)를 질소하에 채웠다. 생성된 용액을 2일 동안 170 °C에서 교반하고, 감압하에 농축시키고 물 (100 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 500 mg (20% 수율)의 3-(3-클로로페녹시)벤즈알데하이드가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 233 $[M+H]^+$.

[0498]

단계 2: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(3-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



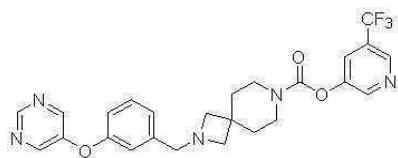
[0499]

[0500]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에 3-(3-클로로페녹시)벤즈알데하이드 (100 mg, 0.432 mmol, 0.83 equiv), 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (164 mg, 0.522 mmol, 1.00 equiv, 실시예 2, 단계 1-4에 기재된 바와 같이 제조됨), 트라이에틸아민 (130 mg, 1.28 mmol, 2.50 equiv), 및 1,2-다이클로로에탄 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (228 mg, 1.08 mmol, 2.50 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (10 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 10.8 mg (4% 수율)의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(3-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 무색 오일로 제공되었다. 1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d) δ 8.12 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.00 - 7.12 (m, 2H), 6.88 - 6.98 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.49 - 3.77 (m, 4H), 3.14 - 3.42 (m, 4H), 1.87 - 1.89 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$.

[0501]

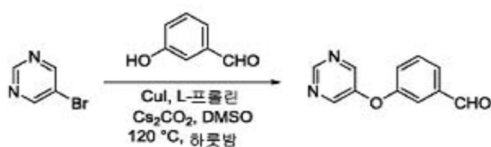
실시예 11: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(피리미딘-5-일옥시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트



[0502]

[0503]

단계 1: 3-(피리미딘-5-일옥시)벤즈알데하이드의 제조



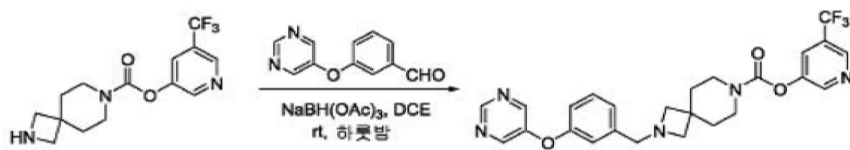
[0504]

[0505]

250-mL 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모피리미딘 (3.18 g, 20.0 mmol, 1.00 equiv), 3-하이드록시벤즈알데하이드 (2.44 g, 20.0 mmol, 1.00 equiv), 세슘 카보네이트 (13.0 g, 40.0 mmol, 2.00 equiv), 구리(I) 아이오다이드 (380 mg, 2.00 mmol, 0.10 equiv), L-프롤린 (460 mg, 4.00 mmol, 0.20 equiv), 및 다이메틸 설펝사이드 (10 mL)를 질소하에 채웠다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 120 °C에서 교반하고 물 (50 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 1.00 g (25% 수율)의 3-(피리미딘-5-일옥시)벤즈알데하이드가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 201 $[M+H]^+$.

[0506]

단계 2: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(피리미딘-5-일옥시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



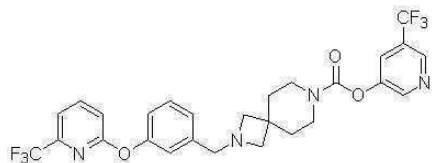
[0507]

[0508]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에 3-(피리미딘-5-일옥시)벤즈알데하이드 (100 mg, 0.501 mmol, 1.00 equiv), 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (189 mg, 0.602 mmol, 1.20 equiv, 실시예 2, 단계 1-4에 기재된 바와 같이 제조됨), 트라이에틸아민 (151 mg, 1.49 mmol, 3.00 equiv), 및 1,2-다이클로로에탄 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (265 mg, 1.25 mmol, 2.50 equiv)를 추가하였다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (10 mL)로 쿼칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 36.5 mg (15% 수율)의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(피리미딘-5-일옥시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 회색 반고체로 제공되었다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.15 - 7.18 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 - 6.98 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.49 - 3.60 (m, 4H), 3.14 (br, 4H), 1.87 (br, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 500 [M+H]⁺.

[0509]

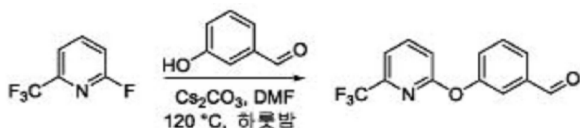
실시예 12: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트



[0510]

[0511]

단계 1: 3-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤즈알데하이드의 제조



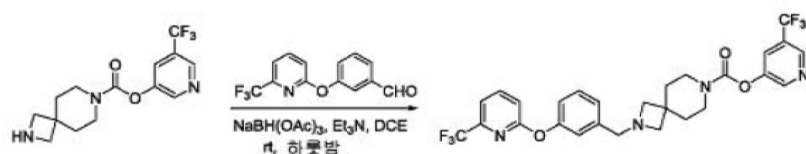
[0512]

[0513]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에 2-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 (0.330 g, 2.00 mmol, 1.00 equiv), 3-하이드록시벤즈알데하이드 (0.244 g, 2.00 mmol, 1.00 equiv), 세슘 카보네이트 (1.30 g, 4.00 mmol, 2.00 equiv), 및 DMF (15 mL)를 질소하에 채웠다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 120 °C에서 교반하고 물 (40 mL)로 쿼칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 0.438 g (82% 수율)의 3-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤즈알데하이드가 노란색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, *m/z*): 268 [M+H]⁺.

[0514]

단계 2: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



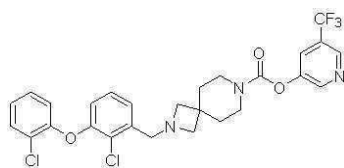
[0515]

[0516]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에 3-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤즈알데하이드 (160 mg, 0.601

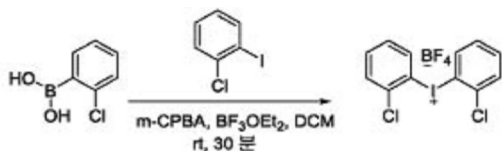
mmol, 1.00 equiv), 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (189 mg, 0.601 mmol, 1.00 equiv, 실시예 2, 단계 1-4에 기재된 바와 같이 제조됨), 트라이에틸아민 (121 mg, 1.20 mmol, 2.00 equiv), 및 1,2-다이클로로에탄 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (382 mg, 1.80 mmol, 3.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (40 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 86.4 mg (25% 수율)의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 무색 오일로 제공되었다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.50 - 8.80 (m, 2H), 7.68 - 7.95 (m, 2H), 7.30 - 7.50 (m, 2H), 7.10 - 7.25 (m, 2H), 6.98 - 7.10 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.37 - 3.63 (m, 4H), 2.92 - 3.23 (m, 4H), 1.72 - 1.92 (d, J = 3.0 Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0517] 실시예 13: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(2-클로로-3-(2-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트



[0518]

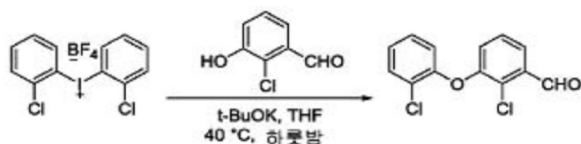
[0519] 단계 1: 비스(2-클로로페닐)아이오도늄 테트라플루오로보레이트의 제조



[0520]

[0521] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 3-클로로페녹시벤조산 (1.20 g, 6.94 mmol, 1.12 equiv), 1-클로로-2-아이오도벤젠 (1.48 mg, 6.20 mmol, 1.00 equiv), 보론 트라이플루오라이드 에테레이트 (2.18 g, 15.5 mmol, 2.50 equiv), 및 다이클로로메탄 (30 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 0 °C로 냉각시킨 다음, (2-클로로페닐)보로닉 애시드 (1.08 g, 6.91 mmol, 1.12 equiv)를 추가하였다. 반응을 30분 동안 실온에서 교반하고 물 (40 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 1.36 g (50% 수율)의 비스(2-클로로페닐)아이오도늄 테트라플루오로보레이트가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 349 $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$.

[0522] 단계 2: 2-클로로-3-(2-클로로페녹시)벤즈알데하이드의 제조

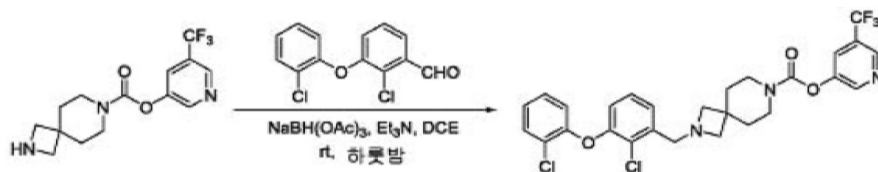


[0523]

[0524] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 2-클로로-3-하이드록시벤즈알데하이드 (0.366 g, 2.34 mmol, 1.00 equiv), 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.289 g, 2.58 mmol, 1.10 equiv), 비스(2-클로로페닐)아이오도늄 테트라플루오로보레이트 (1.23 g, 2.82 mmol, 1.20 equiv), 및 테트라하이드로퓨란 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 40 °C에서 교반하고 물 (40 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 0.481 g의 2-클로로-3-(2-클로로페녹시)벤즈알데하이드가 노란색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0525] 단계 3: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(2-클로로-3-(2-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노

난-7-카르복실레이트의 제조



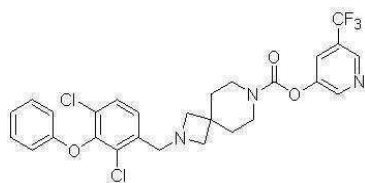
[0526]

[0527]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에 2-클로로-3-(2-클로로페녹시)벤즈알데하이드 (120 mg, 0.451 mmol, 1.00 equiv), 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (141 mg, 0.451 mmol, 1.00 equiv, 실시예 2, 단계 1-4에 기재된 바와 같이 제조됨), 트라이에틸아민 (91.1 mg, 0.902 mmol, 2.00 equiv), 및 1,2-다이클로로에탄 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (286 mg, 1.35 mmol, 3.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (40 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 52.8 mg (21% 수율)의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(2-클로로-3-(2-클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.72 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 7.01 - 7.14 (m, 1H), 6.81 - 6.93 (m, 1H), 6.68 - 6.81 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.57 - 3.70 (m, 2H), 3.45 - 3.57 (m, 2H), 3.22 (s, 4H), 1.81 - 2.00 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 566 [M+H]⁺.

[0528]

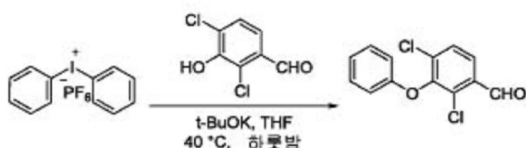
실시예 14: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(2,4-다이클로로-3-페녹시벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트



[0529]

[0530]

단계 1: 2,4-다이클로로-3-페녹시벤즈알데하이드의 제조



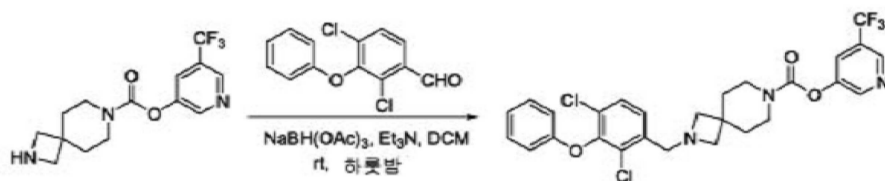
[0531]

[0532]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에 2,4-다이클로로-3-하이드록시벤즈알데하이드 (0.380 g, 1.99 mmol, 1.00 equiv), 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.246 g, 2.19 mmol, 1.10 equiv), 다이페닐아이오도늄 헥사플루오로포스페이트 (1.02 g, 2.39 mmol, 1.20 equiv), 및 테트라하이드로퓨란 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 40 °C에서 교반하고 물 (40 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 0.380 g의 2,4-다이클로로-3-페녹시벤즈알데하이드가 노란색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, *m/z*): 267 [M+H]⁺.

[0533]

단계 2: 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(2,4-다이클로로-3-페녹시벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



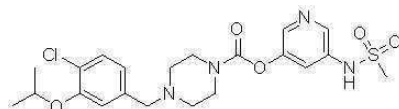
[0534]

[0535]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에 2,4-다이클로로-3-페녹시벤즈알데하이드 (134 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv), 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (158 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv, 실시예 2, 단계 1-4에 기재된 바와 같이 제조됨), 트라이에틸아민 (152 mg, 1.50 mmol, 3.00 equiv), 및 1,2-다이클로로에탄 (20 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (318 mg, 1.50 mmol, 3.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (40 mL)로 쿼칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여, 60.3 mg (21% 수율)의 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(2,4-다이클로로-3-페녹시벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.74 (s, 1H), 8.40 - 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 - 7.48 (m, 4H), 6.99 - 7.15 (m, 1H), 6.73 - 6.93 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.49 - 3.68 (m, 4H), 3.20 (s, 4H), 1.90 (s, 4H). LCMS (ESI, m/z): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0536]

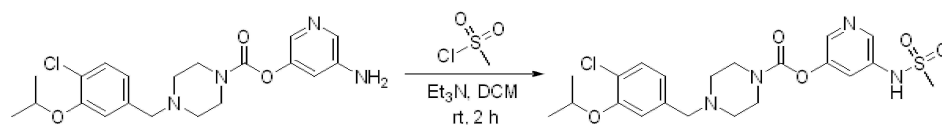
실시예 15: 5-(메틸설포나미도)피리딘-3-일 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르복실레이트



[0537]

[0538]

단계 1: 5-(메틸설포나미도)피리딘-3-일 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



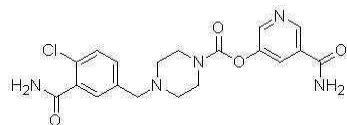
[0539]

[0540]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에 5-아미노피리딘-3-일 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르복실레이트 (83.0 mg, 0.200 mmol, 1.00 equiv, 실시예 6, 단계 1-5에 기재된 바와 같이 제조됨), 트라이에틸아민 (63.6 mg, 0.630 mmol, 3.00 equiv) 및 다이클로로메탄 (5 mL)을 채웠다. 메틸설포닐 클로라이드 (36.2 mg, 0.310 mmol, 1.50 equiv)를 0 °C에서 추가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여, 83.4 mg (84% 수율)의 5-(메틸설포나미도)피리딘-3-일 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)피페라진-1-카르복실레이트가 노란색 고체로 제공되었다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.14 - 8.35 (m, 2H), 7.87 - 8.14 (m, 1H), 7.52 - 7.67 (m, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.73 - 6.91 (m, 1H), 4.45 - 4.67 (m, 1H), 3.42 - 3.78 (m, 6H), 3.04 (s, 3H), 2.35 - 2.57 (m, 4H), 1.30 - 1.47 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

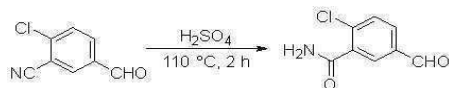
[0541]

실시예 16: 5-카바모일피리딘-3-일 4-(3-카바모일-4-클로로벤질)피페라진-1-카르복실레이트



[0542]

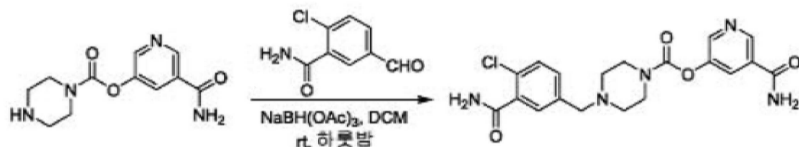
[0543] 단계 1: 2-클로로-5-포르밀벤즈아마이드의 제조



[0544]

[0545] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 2-클로로-5-포르밀벤조나이트릴 (500 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) 및 황산 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 2 시간 동안 110 °C에서 교반하고 얼음물 (20 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 430 mg (78% 수율)의 2-클로로-5-포르밀벤즈아마이드가 노란색 고체로 제공되었다.

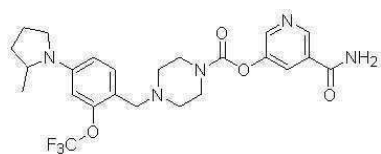
[0546] 단계 2: 5-카바모일피리딘-3-일 4-(3-카바모일-4-클로로벤질)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0547]

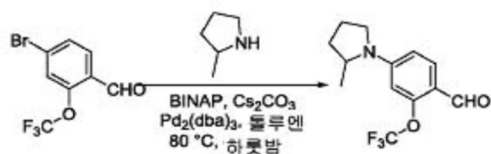
[0548] 40-mL 바이알에 5-카바모일피리딘-3-일 피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.400 mmol, 1.00 equiv), 2-클로로-5-포르밀벤즈아마이드 (135 mg, 0.740 mmol, 1.00 equiv) 및 다이클로로메탄 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (228 mg, 1.08 mmol, 2.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (10 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 61.4 mg (37% 수율)의 5-카바모일피리딘-3-일 4-(3-카바모일-4-클로로벤질)피페라진-1-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.82 - 8.99 (m, 1H), 8.50 - 8.65 (m, 1H), 8.03 - 8.14 (m, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 3.67 - 3.85 (m, 2H), 3.51 - 3.67 (m, 4H), 2.48 - 2.67 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0549] 실시예 17: 5-카바모일피리딘-3-일 4-(4-(2-메틸피롤리딘-1-일)-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트



[0550]

[0551] 단계 1: 4-(2-메틸피롤리딘-1-일)-2-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드의 제조

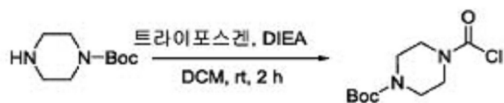


[0552]

[0553] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 4-브로모-2-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드 (0.500 g, 1.86 mmol, 1.00 equiv), 세슘 카보네이트 (1.82 g, 5.59 mmol, 3.00 equiv), 2-메틸피롤리딘 (0.367 g, 4.31 mmol, 2.00 equiv), 2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸 (0.116 g, 0.190 mmol, 0.10 equiv), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐 (0.100 g, 0.110 mmol, 0.05 equiv), 및 톨루엔 (10 mL)을 질소하에서 채웠다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 질소대기 하에 80 °C에서 교반하고 물 (20 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 0.300 g (59% 수율)의 4-(2-메틸피롤리딘-1-일)-2-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드가 백색 오일로 제공되었다. LCMS

(ESI, m/z): 274 $[M+H]^+$.

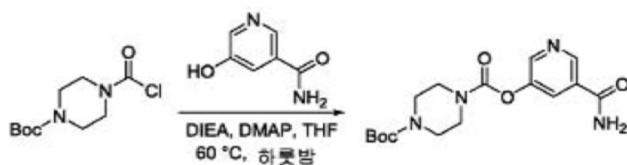
[0554] 단계 2: *tert*-부틸 4-(클로로카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0555]

[0556] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (2.86 g, 15.4 mmol, 1.00 equiv), 트라이포스겐 (2.29 g, 7.71 mmol, 0.50 equiv) 및 다이클로로메탄 (20 mL)을 채웠다. DIPEA (7.95 g, 61.5 mmol, 4.00 equiv)를 0℃에서 추가하고 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (20 mL)로 퀀칭하고, 다이클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 3.82 g의 *tert*-부틸 4-(클로로카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트가 노란색 고체로 제공되었다.

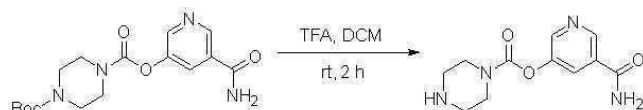
[0557] 단계 3: 1-(*tert*-부틸) 4-(5-카바모일피리딘-3-일) 피페라진-1,4-다이카르복실레이트의 제조



[0558]

[0559] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 5-하이드록시피리딘-3-카르복사마이드 (276 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv), *tert*-부틸 4-(클로로카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트 (598 mg, 2.40 mmol, 1.20 equiv), 4-다이메틸아미노피리딘 (48.8 mg, 0.400 mmol, 0.20 equiv), DIPEA (774 mg, 5.99 mmol, 3.00 equiv) 및 테트라하이드로퓨란 (10 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 60℃에서 교반하고 물 (20 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여, 437 mg (62% 수율)의 1-(*tert*-부틸) 4-(5-카바모일피리딘-3-일) 피페라진-1,4-다이카르복실레이트가 백색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 351 $[M+H]^+$.

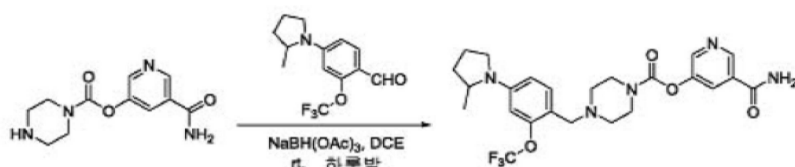
[0560] 단계 4: 5-카바모일피리딘-3-일 피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0561]

[0562] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 1-(*tert*-부틸) 4-(5-카바모일피리딘-3-일) 피페라진-1,4-다이카르복실레이트 (200 mg, 0.570 mmol, 1.00 equiv), 트라이플루오로아세트산 (1 mL) 및 다이클로로메탄 (4 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켜, 143 mg의 5-카바모일피리딘-3-일 피페라진-1-카르복실레이트이 백색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 251 $[M+H]^+$.

[0563] 단계 5: 5-카바모일피리딘-3-일 4-(4-(2-메틸피롤리딘-1-일)-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

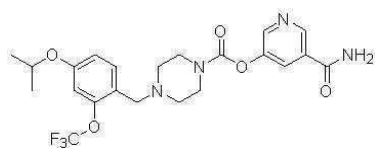


[0564]

[0565] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 5-카바모일피리딘-3-일 피페라진-1-카르복실레이트 (107 mg, 0.430 mmol, 1.00 equiv), 4-(2-메틸피롤리딘-1-일)-2-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드 (117 mg, 0.430 mmol, 1.00 equiv)

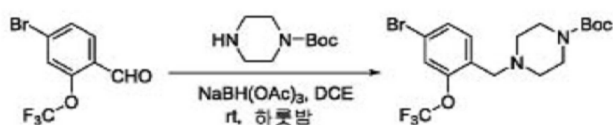
및 1,2-다이클로로에탄 (5 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (182 mg, 0.860 mmol, 2.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (10 mL)로 킁칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 14.5 mg (8% 수율)의 5-카바모일피리딘-3-일 4-(4-(2-메틸피롤리딘-1-일)-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.75 - 8.87 (m, 1H), 8.50 - 8.61 (m, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 6.43 - 6.50 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.05 - 6.31 (m, 1H), 5.59 - 5.95 (m, 1H), 3.34 - 3.92 (m, 8H), 3.05 - 3.22 (m, 1H), 2.50 (s, 4H), 1.91 - 2.17 (m, 3H), 3.78 - 2.87 (m, 1H), 1.10 - 1.24 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0566] 실시예 18: 5-카바모일피리딘-3-일 4-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트



[0567]

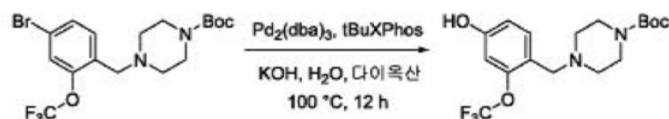
[0568] 단계 1: *tert*-부틸 4-(4-브로모-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0569]

[0570] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 4-브로모-2-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드 (1.08 g, 4.00 mmol, 1.00 equiv), *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.823 g, 4.42 mmol, 1.10 equiv) 및 1,2-다이클로로에탄 (50 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.70 g, 8.00 mmol, 2.00 equiv)를 추가하였다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (30 mL)로 킁칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 0.980 g (55.6% 수율)의 *tert*-부틸 4-(4-브로모-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, *m/z*): 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0571] 단계 2: *tert*-부틸 4-(4-하이드록시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0572]

[0573] 40-mL 바이알에 *tert*-부틸 4-(4-브로모-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트 (880 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐 (183 mg, 0.200 mmol, 0.10 equiv), 2-다이-*tert*-부틸포스포노-2', 4', 6'-트리아이소프로필바이페닐 (85.1 mg, 0.200 mmol, 0.10 equiv), 포타슘 하이드록사이드 (449 mg, 8.01 mmol, 4.00 equiv), 물 (2 mL) 및 1,4-다이옥산 (8 mL)을 질소 대기하에 채웠다. 생성된 용액을 12시간 동안 100 °C에서 교반하고 물 (10 mL)로 킁칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 661 mg (87.7% 수율)의 *tert*-부틸 4-(4-하이드록시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, *m/z*): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

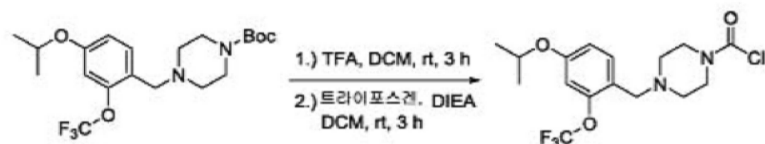
[0574] 단계 3: *tert*-부틸 4-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0575]

[0576] 40-mL 바이알에 *tert*-부틸 4-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트 (0.500 g, 1.33 mmol, 1.00 equiv), 2-아이오도프로판 (0.248 g, 1.46 mmol, 1.10 equiv), 세슘 카보네이트 (1.30 g, 3.98 mmol, 3.00 equiv) 및 다이메틸 포름아마이드 (15 mL)를 채웠다. 반응을 하룻밤 동안 60 °C에서 교반하고 물 (5 mL)로 희석시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2x 20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 420 mg (76% 수율)의 *tert*-부틸 4-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 419 $[M+H]^+$.

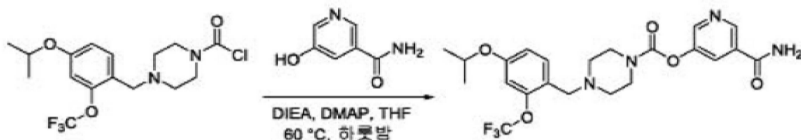
[0577] 단계 4: 4-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르보닐 클로라이드의 제조



[0578]

[0579] 40-mL 바이알에 *tert*-부틸 4-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.480 mmol, 1.00 equiv), 다이클로로메탄 (10 mL) 및 트라이플루오로아세트산 (2 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켜 152 mg의 1-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진이 백색 고체로 제공되었다 (LCMS (ESI, m/z): 319 $[M+H]^+$). 이러한 미정제 생성물을 40-mL 바이알에 옮기고 여기에 트라이포스젠 (71.3 mg, 0.240 mmol, 0.50 equiv) 및 다이클로로메탄 (15 mL)을 추가하였다. DIPEA (278 mg, 2.16 mmol, 4.50 equiv)를 0 °C에서 점적하여 추가하였다. 반응을 2시간 동안 실온에서 교반하고 물 (5 mL)로 희석하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 5 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (3 x 5 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 182 mg의 4-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르보닐 클로라이드가 노란색 고체로 제공되었다.

[0580] 단계 5: 5-카바모일피리딘-3-일 4-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

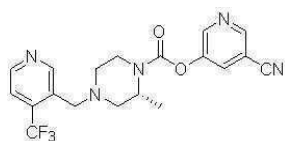


[0581]

[0582] 40-mL 바이알에 4-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르보닐 클로라이드 (182 mg, 0.480 mmol, 1.00 equiv), 5-아이소프로폭시피리딘-3-카르복스아마이드 (66.0 mg, 0.480 mmol, 1.00 equiv), 4-다이메틸아미노피리딘 (11.7 mg, 0.100 mmol, 0.20 equiv), DIPEA (124 mg, 0.960 mmol, 2.00 equiv) 및 테트라하이드로퓨란 (15 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 60 °C에서 교반하고 물 (20 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여, 60.3 mg (26% 수율)의 5-카바모일피리딘-3-일 4-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. 1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.89 - 8.90 (m, 1H), 8.56 - 8.57 (m, 1H), 8.08 - 8.10 (m, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 1H), 6.92 - 6.95 (m, 1H), 6.81 - 6.82 (m, 1H), 4.59

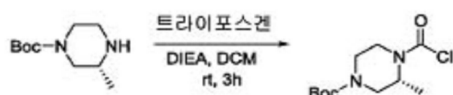
- 4.67 (m, 1H), 3.75 (br, 2H), 3.58 (br, 4H), 2.56 (br, 4H), 1.33 - 1.35 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 483 $[M+H]^+$.

[0583] 실시예 19: 5-시아노피리딘-3-일 (*R*)-2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트



[0584]

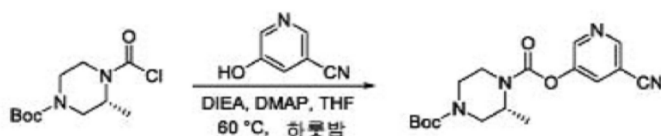
[0585] 단계 1: *tert*-부틸 (*R*)-4-(클로로카르보닐)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0586]

[0587] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 트라이포스겐 (0.743 g, 2.50 mmol, 0.50 equiv), *tert*-부틸 (*R*)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.00 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv), 및 다이클로로메탄 (10 mL)을 채웠다. DIPEA (1.94 g, 15.0 mmol, 3.00 equiv)를 0 °C에서 추가하였다. 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 물 (80 mL)로 쿼칭하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (2 x 100 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 80 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 1.40 g의 *tert*-부틸 (*R*)-4-(클로로카르보닐)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 263 $[M+H]^+$.

[0588] 단계 2: 4-(*tert*-부틸) 1-(5-시아노피리딘-3-일) (*R*)-2-메틸피페라진-1,4-다이카르복실레이트의 제조



[0589]

[0590] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-부틸 (*R*)-4-(클로로카르보닐)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.31 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv), 5-하이드록시피리딘-3-carbon아이트릴 (0.720 g, 6.00 mmol, 1.20 equiv), DIPEA (1.94 g, 15.0 mmol, 3.00 equiv), 4-다이메틸아미노피리딘 (0.122 g, 1.00 mmol, 0.20 equiv), 및 테트라하이드로퓨란 (10 mL)을 채웠다. 반응을 하룻밤 동안 60 °C에서 교반하고 물 (50 mL)로 쿼칭하였다. 생성된 용액을 다이클로로메탄 (2 x 80 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 1.30 g (75% 수율)의 4-(*tert*-부틸) 1-(5-시아노피리딘-3-일) (*R*)-2-메틸피페라진-1,4-다이카르복실레이트가 노란색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 347 $[M+H]^+$.

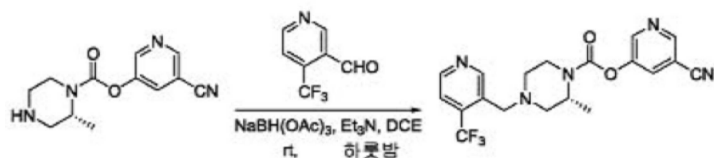
[0591] 단계 3: 5-시아노피리딘-3-일 (*R*)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0592]

[0593] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(*tert*-부틸) 1-(5-시아노피리딘-3-일) (*R*)-2-메틸피페라진-1,4-다이카르복실레이트 (750 mg, 2.17 mmol, 1.00 equiv), 다이클로로메탄 (10 mL), 및 트라이플루오로아세트산 (2 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켜, 800 mg의 5-시아노피리딘-3-일 (*R*)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 247 $[M+H]^+$.

[0594] 단계 4: 5-시아노피리딘-3-일 (*R*)-2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



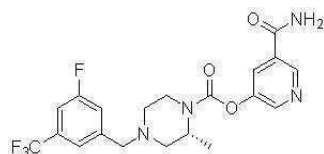
[0595]

[0596]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에 5-시아노피리딘-3-일 (*R*)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (179 mg, 0.727 mmol, 1.20 equiv), 4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-카브알데하이드 (106 mg, 0.606 mmol, 1.00 equiv), 트라이에틸아민 (184 mg, 1.82 mmol, 3.00 equiv), 및 1,2-다이클로로에탄 (10 mL)을 채웠다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (386 mg, 1.82 mmol, 3.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (30 mL)로 쿼칭하였다. 생성된 용액을 다이클로로메테인 (2 x 50 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (300 mg)을 분취 HPLC로 정제하여 94.9 mg (39% 수율)의 5-시아노피리딘-3-일 (*R*)-2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트가 노란색 오일로 제공되었다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.02 (s, 1H), 8.71 – 8.73 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.41 (br, 1H), 3.99 – 4.03 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.48 (br, 1H), 2.84 – 2.87 (m, 1H), 2.69 – 2.73 (m, 1H), 2.42 – 2.47 (m, 1H), 2.01 – 2.31 (m, 1H), 1.41 – 1.42 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0597]

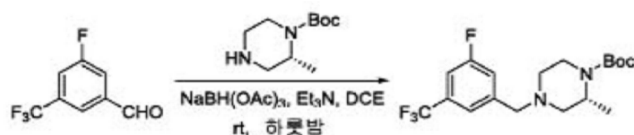
실시예 20: 5-카바모일피리딘-3-일 (*R*)-4-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트



[0598]

[0599]

단계 1: *tert*-뷰틸 (*R*)-4-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조



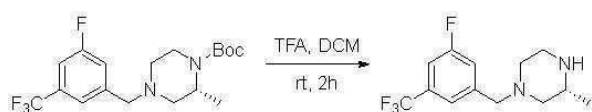
[0600]

[0601]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에 3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드 (2.00 g, 10.4 mmol, 1.00 equiv), *tert*-뷰틸 (*R*)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.50 g, 12.5 mmol, 1.20 equiv), 트라이에틸아민 (3.16 g, 31.2 mmol, 3.00 equiv), 및 1,2-다이클로로에탄 (20 mL)을 채웠다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (6.63 g, 31.2 mmol, 3.00 equiv)를 추가하였다. 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고 물 (20 mL)로 쿼칭하였다. 생성된 용액을 다이클로로메테인 (3 x 30 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 3.00 g (77% 수율)의 *tert*-뷰틸 (*R*)-4-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트가 무색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, *m/z*): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0602]

단계 2: (*R*)-1-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-3-메틸피페라진의 제조



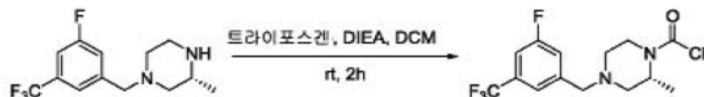
[0603]

[0604]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-뷰틸 (*R*)-4-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.00 g, 5.31 mmol, 1.00 equiv), 다이클로로메탄 (20 mL), 및 트라이플루오로아세트산 (5 mL)을 채웠다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 포화 NaHCO_3

용액 (20 mL)에 용해시키고 다이클로로메탄 (3 x 60 mL)으로 추출하였다. 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 1.87 g의 (*R*)-1-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-3-메틸피페라진이 얻은 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 277 $[M+H]^+$.

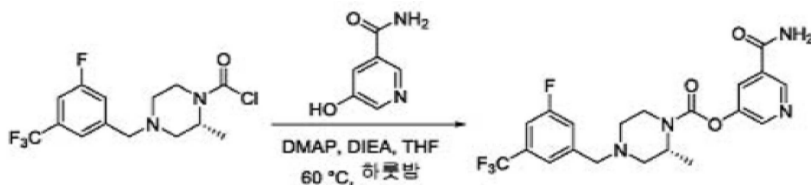
[0605] 단계 3: (*R*)-4-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드의 제조



[0606]

[0607] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 트라이포스젠 (646 mg, 2.18 mmol, 0.50 equiv), 다이클로로메탄 (10 mL), (*R*)-1-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-3-메틸피페라진 (1.20 g, 4.34 mmol, 1.00 equiv)을 채웠다. DIPEA (2.24 g, 17.4 mmol, 4.00 equiv)를 0 °C에서 점적하여 추가하였다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 물 (10 mL)로 퀀칭하였다. 생성된 용액을 다이클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜, 1.40 g (95% 수율)의 (*R*)-4-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드가 노란색 오일로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 339 $[M+H]^+$.

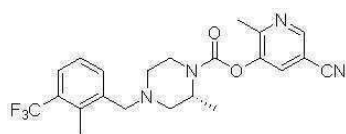
[0608] 단계 4: 5-카바모일피리딘-3-일 (*R*)-4-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0609]

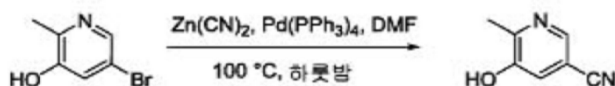
[0610] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에 (*R*)-4-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드 (350 mg, 1.03 mmol, 1.00 equiv), 5-하이드록시피리딘-3-카르복시아마이드 (171 mg, 1.24 mmol, 1.20 equiv), 4-다이메틸아미노피리딘 (25.2 mg, 0.206 mmol, 0.20 equiv), DIPEA (400 mg, 3.10 mmol, 3.00 equiv), 및 테트라하이드로퓨란 (5 mL)을 채웠다. 반응을 하룻밤 동안 60 °C에서 교반하고 물 (10 mL)로 퀀칭하였다. 생성된 용액을 다이클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (400 mg)을 분취 HPLC로 정제하여 96.9 mg (21% 수율)의 5-카바모일피리딘-3-일 (*R*)-4-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트가 희백색 고체로 제공되었다. 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.03 - 6.41 (m, 2H), 4.40 (br, 1H), 4.02 (br, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.31 - 3.53 (m, 2H), 2.84 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.68 (m, 1H), 2.18 - 2.35 (m, 2H), 1.41 (d, J = 5.7 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 441 $[M+H]^+$.

[0611] 실시예 21: 5-시아노-2-메틸피리딘-3-일 (*R*)-2-메틸-4-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트



[0612]

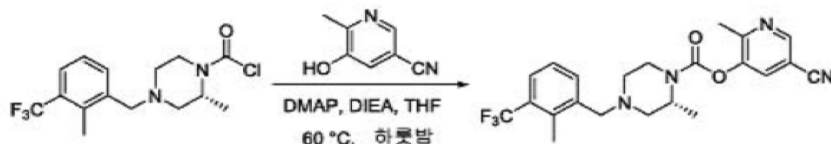
[0613] 단계 1: 5-하이드록시-6-메틸니코티노나이트릴의 제조



[0614]

[0615] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-2-메틸피리딘-3-올 (1.00 g, 5.32 mmol, 1.00 equiv), 시안화아연 (802 mg, 6.83 mmol, 1.30 equiv), 테트라키스(트라이페닐포스판)팔라듐 (615 mg, 0.532 mmol, 0.10 equiv), 및 DMF (10 mL)를 채웠다. 반응을 하룻밤 동안 100 °C에서 교반하고 물 (10 mL)로 쿨링하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 5 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 250 mg (35% 수율)의 5-하이드록시-6-메틸니코티노나이트릴이 갈색 고체로 제공되었다. LCMS (ESI, m/z): 135 $[M+H]^+$.

[0616] 단계 2: 5-시아노-2-메틸피리딘-3-일 (*R*)-2-메틸-4-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0617]

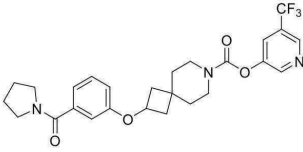
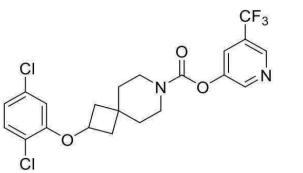
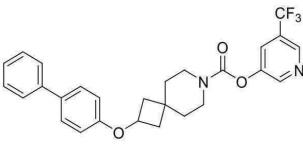
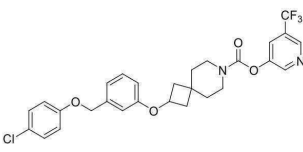
[0618] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에 (*R*)-2-메틸-4-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르보닐 클로라이드 (240 mg, 0.716 mmol, 1.00 equiv, 실시예 20, 단계 1-3에 기재된 바와 같이 제조됨), 5-하이드록시-6-메틸니코티노나이트릴 (115 mg, 0.858 mmol, 1.20 equiv), 4-다이메틸아미노피리딘 (17.5 mg, 0.143 mmol, 0.20 equiv), DIPEA (277 mg, 2.15 mmol, 3.00 equiv), 및 테트라하이드로퓨란 (5 mL)을 채웠다. 반응을 하룻밤 동안 60 °C에서 교반하고 물 (5 mL)로 쿨링하였다. 생성된 용액을 다이클로로메테인 (3 x 20 mL)으로 추출하였으며 유기층들이 조합되었고, 식염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물 (300 mg)을 분취 HPLC로 정제하여 95.3 mg (31% 수율)의 5-시아노-2-메틸피리딘-3-일 (*R*)-2-메틸-4-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트가 백색 고체로 제공되었다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 4.41 (br, 1H), 3.98 (br, 1H), 3.49 - 3.59 (m, 2H), 3.28 - 3.32 (m, 1H), 2.81 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.71 (m, 1H), 2.48 - 2.53 (m, 6H), 2.34 - 2.38 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 1.38 (br, 3H). LCMS (ESI, m/z): 433 $[M+H]^+$.

[0619]

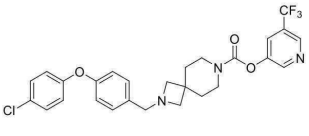
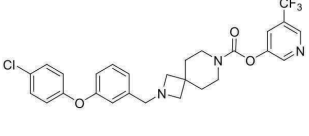
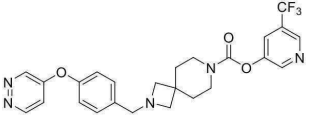
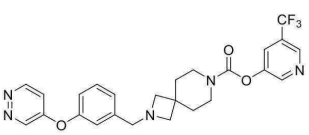
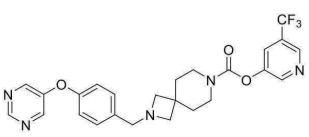
실시예 22-86: 실시예 22-86은 실시예 1-21에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조되었다.

실시예	명칭	구조	NMR (¹ H NMR, 300 MHz 또는 400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>)	MS [M+H] ⁺
22	5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-아이소프로폭시벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트		δ 8.62 - 8.71 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 6.77 - 6.85 (m, 3H), 4.52 - 4.60 (m, 1H), 3.59 - 3.64 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 3.10 - 3.12 (m, 4H), 1.74 - 1.85 (m, 4H), 1.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H).	464
23	5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(벤조[<i>d</i>]싸이아졸-2-일옥시)-5-클로로벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 3H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.60 (br, 2H), 3.49 (br, 2H), 3.11 - 3.13 (m, 4H), 1.86 (br, 4H).	589
24	5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-클로로-5-아이소프로폭시벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트		δ 8.62 - 8.71 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 - 6.76 (m, 2H), 4.48 - 4.56 (m, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.49 (br, 2H), 3.08 - 3.10 (m, 4H), 1.85 (br, 4H), 1.33 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H).	498
25	5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3,5-다이클로로페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트		δ 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.65 - 4.74 (m, 1H), 3.52 - 3.67 (m, 4H), 2.46 - 2.53 (m, 2H), 2.00 - 2.06 (m, 2H), 1.75 (s, 4H).	475

[0620]

26	5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(피롤리딘-1-카르보닐)페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트		δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.06 - 7.09 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 - 6.88 (m, 1H), 4.71 - 4.80 (m, 1H), 3.48 - 3.67 (m, 6H), 3.42 - 3.46 (m, 2H), 2.46 - 2.53 (m, 2H), 1.84 - 2.07 (m, 6H), 1.75 (s, 4H).	504
27	5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(2,5-다이클로로페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트		δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.29 - 7.30 (m, 1H), 6.90 - 6.93 (m, 1H), 6.73 - 6.74 (m, 1H), 4.72 - 4.81 (m, 1H), 3.51 - 3.70 (m, 4H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 2.10 - 2.16 (m, 2H), 1.75 - 1.81 (m, 4H).	516 [M+H+ MeCN] ⁺
28	5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-([1,1'-바이페닐]-4-일옥시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트		δ 8.67 - 8.76 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 4H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 6.90 - 6.93 (m, 2H), 4.76 - 4.84 (m, 1H), 3.52 - 3.69 (m, 4H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 2.02 - 2.13 (m, 2H), 1.76 - 1.80 (m, 4H).	483
29	5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-((4-클로로페녹시)메틸)페녹시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트		δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.24 - 7.26 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.94 (m, 3H), 6.77 - 6.80 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.71 - 4.80 (m, 1H), 3.50 - 3.69 (m, 4H), 2.45 - 2.52 (m, 2H), 2.01 - 2.08 (m, 2H), 1.76 (br, 4H).	547

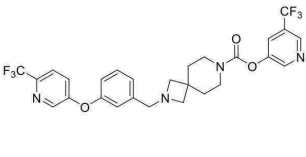
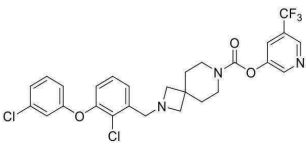
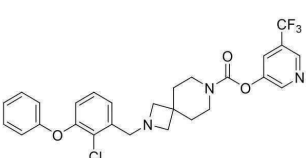
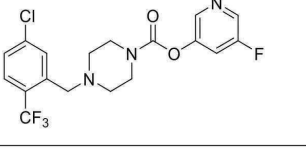
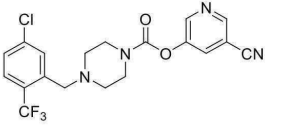
[0621]

30	5-((트라이플루오로메틸)피리 딘-3-일 2-(4-(4- 클로로페녹시)벤질)-2,7- 다이아자스피로[3.5]노난- 7-카르복실레이트		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 - 8.65 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 - 7.40 (m, 4H), 6.92 - 7.02 (m, 4H), 3.68 - 3.75 (m, 2H), 3.40 - 3.60 (m, 4H), 3.06 - 3.29 (m, 4H), 1.88 (br, 4H).	532
31	5-((트라이플루오로메틸)피리 딘-3-일 2-(3-(4- 클로로페녹시)벤질)-2,7- 다이아자스피로[3.5]노난- 7-카르복실레이트		δ 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 3H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 6.88 - 6.97 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.49 - 3.60 (m, 4H), 3.00 - 3.28 (m, 4H), 1.87 (br, 4H).	532
32	5-((트라이플루오로메틸)피리 딘-3-일 2-(4-(피리다진-4- 일옥시)벤질)-2,7- 다이아자스피로[3.5]노난- 7-카르복실레이트		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 - 8.21 (m, 1H), 8.03 - 8.04 (m, 1H), 7.73 - 7.76 (m, 1H), 7.50 - 7.66 (m, 4H), 6.59 - 6.63 (m, 1H), 3.75 - 3.83 (m, 2H), 3.39 - 3.61 (m, 4H), 3.15 (br, 4H), 1.88 (br, 4H).	500
33	5-((트라이플루오로메틸)피리 딘-3-일 2-(3-(피리다진-4- 일옥시)벤질)-2,7- 다이아자스피로[3.5]노난- 7-카르복실레이트		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.23 - 8.26 (m, 1H), 8.04 - 8.05 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.48 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 6.60 - 6.64 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.36 - 3.61 (m, 4H), 3.17 (s, 4H), 1.89 (br, 4H).	500
34	5-((트라이플루오로메틸)피리 딘-3-일 2-(4-(피리미딘-5- 일옥시)벤질)-2,7- 다이아자스피로[3.5]노난- 7-카르복실레이트		δ 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 2H), 7.01 - 7.04 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.50 - 3.69 (m, 4H), 3.13 - 3.15 (m, 4H), 1.88 (br, 4H).	500

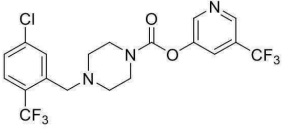
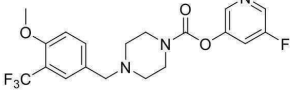
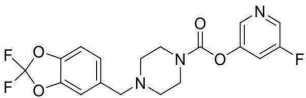
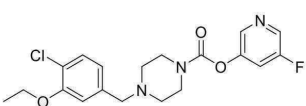
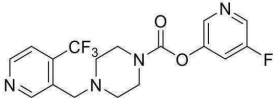
[0622]

35	5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-(3,5-다이클로로페녹시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트		δ 8.73 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 1H), 7.07 - 7.14 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.92 - 6.95 (m, 1H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (br, 2H), 3.50 (br, 2H), 3.11 (br, 4H), 1.86 (br, 4H).	566
36	5-카바모일피리딘-3-일 2-(3,4-다이클로로벤질)-2,8-다이아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트		δ 8.82 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.16 - 7.19 (m, 1H), 6.28 (br, 1H), 5.86 (br, 1H), 3.45 - 3.69 (m, 6H), 2.62 (br, 2H), 2.43 (br, 2H), 1.66 - 1.90 (m, 6H).	463
37	5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.82 - 7.96 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.32 - 7.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.83 - 7.09 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.40 - 3.65 (m, 4H), 3.01 - 3.20 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 1.73 - 1.96 (d, J = 3.2 Hz, 4H).	567
38	5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일 2-(3-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 8.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 - 7.40 (t, J = 15.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.87 - 7.00 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.54 - 3.63 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.38 - 3.54 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 3.03 - 3.18 (m, 4H), 1.75 - 1.93 (m, 4H).	567

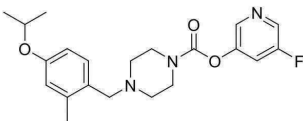
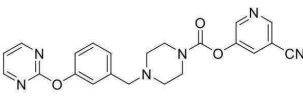
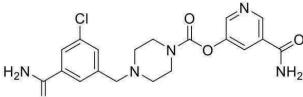
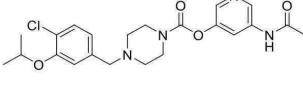
[0623]

39	5- (트라이플루오로메틸)피리 딘-3-일 2-(3-((6- (트라이플루오로메틸)피리 딘-3-일)옥시)벤질)-2,7- 다이아자스피로[3.5]노난- 7-카르복실레이트		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88 - 7.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.40 - 3.70 (m, 6H), 3.00 - 3.18 (m, 4H), 1.80 - 1.90 (m, 4H).	567
40	5- (트라이플루오로메틸)피리 딘-3-일 2-(2-클로로-3-(3- 클로로페녹시)벤질)-2,7- 다이아자스피로[3.5]노난- 7-카르복실레이트		δ 8.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.22 - 7.34 (m, 3H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 6.92 - 7.00 (m, 1H), 6.88 - 6.92 (m, 1H), 6.78 - 6.88 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.43 - 3.72 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 1.76 - 2.00 (d, J = 4.6 Hz, 4H).	566
41	5- (트라이플루오로메틸)피리 딘-3-일 2-(2-클로로-3- 페녹시벤질)-2,7- 다이아자스피로[3.5]노난- 7-카르복실레이트		δ 8.73 (s, 1H), 8.50 - 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 2H), 6.82 - 6.92 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.59 - 3.72 (m, 2H), 3.43 - 3.59 (m, 2H), 3.21 (s, 4H), 1.85 - 1.98 (m, 4H).	532
42	5-플루오로피리딘-3-일 4-(5-클로로-2- (트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.30 - 8.36 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 2H), 3.63 - 3.72 (m, 6H), 2.55 - 2.58 (m, 4H).	418
43	5-시아노피리딘-3-일 4- (5-클로로-2- (트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.66 - 8.72 (m, 2H), 7.83 - 7.86 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.73 (m, 6H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H).	425

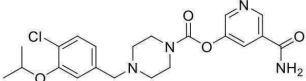
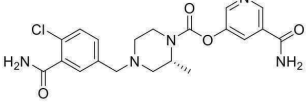
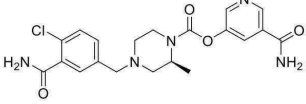
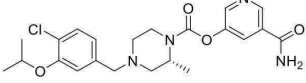
[0624]

44	5-((트라이플루오로메틸)피리 딘-3-일 4-(5-클로로-2- (트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.65 - 8.73 (m, 2H), 7.80 - 7.84 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 3.70 - 3.76 (m, 4H), 3.64 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.1 Hz, 4H).	468
45	5-플루오로피리딘-3-일 4-(4-메톡시-3-((트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.34 - 8.35 (m, 1H), 8.29 - 8.30 (m, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.53 - 3.68 (m, 6H), 2.50 (br, 4H).	414
46	5-플루오로피리딘-3-일 4-((2,2- 다이플루오로벤조[d] [1,3]다이옥솔-5- 일)메틸)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.29 - 8.35 (m, 2H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 2H), 3.54 - 3.68 (m, 6H), 2.49 - 2.52 (m, 4H).	396
47	5-플루오로피리딘-3-일 4-(4-클로로-3- 에톡시벤질)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.86 (m, 1H), 4.09 - 4.16 (m, 2H), 3.57 - 3.69 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.48 - 2.51 (m, 4H), 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	394
48	5-플루오로피리딘-3-일 4-((4-((트라이플루오로메틸)피리 딘-3-일)메틸)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 9.02 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.35 (m, 2H), 7.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 3.60 - 3.76 (m, 6H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H).	385

[0625]

49	5-플루오로피리딘-3-일 4-(4-아이소프로폭시-2- 메틸벤질)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.29 - 8.34 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 - 6.73 (m, 2H), 4.49 - 4.57 (m, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.47 - 2.50 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 6H).	388
50	5-시아노피리딘-3-일 4- (3-(피리미딘-2- 일옥시)벤질)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.83 - 7.85 (m, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 7.07 (m, 1H), 3.58 - 3.70 (m, 6H), 2.53 - 2.56 (m, 4H).	417
51	5-카바모일피리딘-3-일 4-(3-카바모일-5- 클로로벤질)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.89 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.18 (br, 1H), 8.09 (br, 1H), 8.02 - 8.03 (m, 1H), 7.80 - 7.83 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 2H), 3.60 - 3.65 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 2.49 - 2.51 (m, 4H).	418
52	5-아세트아미도피리딘-3- 일 4-(4-클로로-3- 아이소프로폭시벤질)피페 라진-1-카르복실레이트		δ 8.11 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.73 - 6.92 (m, 1H), 4.45 - 4.72 (m, 1H), 3.26 - 3.93 (m, 6H), 2.58 (s, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.34 - 1.47 (m, 6H).	447

[0626]

53	5-카바모일피리딘-3-일 4-(4-클로로-3- 아이소프로폭시벤질)피페 라진-1-카르복실레이트		δ 8.84 (s, 1H), 8.50 - 8.61 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 - 6.88 (m, 1H), 5.73 - 6.60 (m, 2H), 4.51 - 4.64 (m, 1H), 3.51 - 3.74 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.41 - 2.73 (m, 4H), 1.24 - 1.51 (m, 6H).	433
54	5-카바모일피리딘-3-일 (R)-4-(3-카바모일-4- 클로로벤질)-2- 메틸피페라진-1- 카르복실레이트		(메탄올- d_4) δ 8.82 - 8.95 (m, 1H), 8.52 - 8.62 (m, 1H), 8.01 - 8.17 (m, 1H), 7.50 - 7.62 (m, 1H), 7.30 - 7.50 (m, 2H), 4.28 - 4.57 (m, 1H), 3.90 - 4.19 (m, 1H), 3.48 - 3.67 (m, 2H), 3.35 - 3.48 (m, 1H), 2.84 - 2.97 (m, 1H), 2.69 - 2.82 (m, 1H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 2.08 - 2.25 (m, 1H), 1.35 - 1.55 (m, 3H).	432
55	5-카바모일피리딘-3-일 (들)-4-(3-카바모일-4- 클로로벤질)-2- 메틸피페라진-1- 카르복실레이트		(메탄올- d_4) δ 8.89 - 9.05 (m, 1H), 8.65 - 8.81 (m, 1H), 8.18 - 8.39 (m, 1H), 7.49 - 7.85 (m, 3H), 4.18 - 4.77 (m, 4H), 3.33 - 3.88 (m, 5H), 1.28 - 1.78 (m, 3H).	432
56	(R)-5-카바모일피리딘-3- 일 4-(4-클로로-3- 아이소프로폭시벤질)-2- 메틸피페라진-1- 카르복실레이트		(메탄올- d_4) δ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.27 - 4.54 (br, 1H), 3.86 - 4.18 (br, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 3.36 - 3.51 (m, 2H), 2.86 - 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.80 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.34 (m, 2H), 1.40 - 1.50 (m, 3H), 1.37 (m, 6H).	447

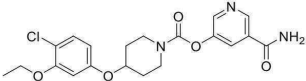
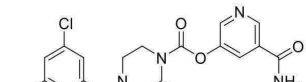
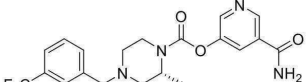
[0627]

57	(S)-5-카바모일피리딘-3-일 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트		(메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.27 - 4.54 (br, 1H), 3.86 - 4.18 (br, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 3.36 - 3.51 (m, 2H), 2.86 - 2.99 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.80 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.34 (m, 2H), 1.40 - 1.50 (m, 3H), 1.37 (m, 6H).	447
58	(R)-5-카바모일피리딘-3-일 2-메틸-4-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		(메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.49 - 7.70 (m, 2H), 7.22 - 7.40 (m, 1H), 4.28 - 4.59 (br, 1H), 3.87 - 4.19 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.80 - 2.91 (m, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 - 2.41 (m, 1H), 2.10 - 2.28 (m, 1H), 1.38 (s, 3H).	437
59	(S)-5-카바모일피리딘-3-일 2-메틸-4-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		(메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.49 - 7.70 (m, 2H), 7.22 - 7.40 (m, 1H), 4.28 - 4.59 (br, 1H), 3.87 - 4.19 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.80 - 2.91 (m, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 - 2.41 (m, 1H), 2.10 - 2.28 (m, 1H), 1.38 (s, 3H).	437

[0628]

60	5-카바모일피리딘-3-일 4-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 - 8.04 (m, 1H), 7.51 - 7.64 (m, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 1H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 5.79 - 6.26 (m, 1H), 6.26 - 6.67 (m, 1H), 3.46 - 3.79 (m, 6H), 2.45 - 2.62 (m, 7H).	423
61	(S)-5-아미노피리딘-3-일 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.89 - 8.99 (m, 1H), 8.82 - 8.86 (m, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 6.98 - 7.18 (m, 1H), 6.79 - 6.94 (m, 2H), 4.50 - 4.71 (m, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 1H), 3.26 - 4.08 (m, 6H), 2.58 - 3.11 (m, 2H), 2.07 - 2.41 (m, 2H), 1.35 - 1.45 (m, 9H).	419
62	(R)-5-아미노피리딘-3-일 4-(4-클로로-3-아이소프로폭시벤질)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.89 - 8.97 (m, 1H), 8.82 - 8.87 (m, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 6.98 - 7.12 (m, 1H), 6.79 - 6.88 (m, 2H), 4.50 - 4.71 (m, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 1H), 3.18 - 4.15 (m, 6H), 2.52 - 3.01 (m, 2H), 2.07 - 2.38 (m, 2H), 1.25 - 1.48 (m, 9H).	419
63	5-카바모일피리딘-3-일 4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트		(메탄올- d_4) δ 9.04 (s, 1H), 8.85 - 8.93 (m, 1H), 8.67 - 8.76 (m, 1H), 8.53 - 8.62 (m, 1H), 8.04 - 8.14 (m, 1H), 7.67 - 7.77 (m, 1H), 3.82 - 3.91 (m, 2H), 3.70 - 3.82 (m, 2H), 3.54 - 3.66 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 4H), 1.88 - 2.02 (m, 2H).	410

[0629]

64	5-카바모일피리딘-3-일 4-(4-클로로-3-에톡시페녹시)피페리딘-1-카르복실레이트		(메탄올- d_4) δ 8.82 - 8.96 (m, 1H), 8.49 - 8.66 (m, 1H), 7.99 - 8.15 (m, 1H), 7.12 - 7.28 (m, 1H), 6.48 - 6.72 (m, 2H), 4.53 - 4.72 (m, 1H), 3.51 - 4.18 (m, 6H), 1.78 - 2.19 (m, 4H), 1.38 - 1.51 (m, 3H).	420
65	(R)-5-카바모일피리딘-3-일 4-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트		(메탄올- d_4) δ 8.90 - 8.91 (m, 1H), 8.57 - 8.58 (m, 1H), 8.09 - 8.10 (m, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 3H), 4.25 - 4.61 (m, 1H), 3.83 - 4.25 (m, 1H), 3.67 - 3.77 (m, 1H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.38 - 3.54 (m, 1H), 2.83 - 2.98 (m, 1H), 2.62 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 2.45 (m, 2H), 1.30 - 1.56 (m, 3H).	457
66	(R)-5-카바모일피리딘-3-일 4-(2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트		(메탄올- d_4) δ 8.86 - 8.95 (m, 1H), 8.52 - 8.60 (m, 1H), 8.05 - 8.14 (m, 1H), 7.82 - 7.93 (m, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 1H), 7.44 - 7.56 (m, 1H), 4.24 - 4.69 (m, 1H), 3.84 - 4.24 (m, 1H), 3.65 - 3.84 (br, 2 H), 3.38 - 3.57 (m, 1H), 2.85 - 2.98 (m, 1H), 2.70 - 2.85 (m, 1H), 2.38 - 2.54 (m, 1H), 2.17 - 2.38 (m, 1H), 1.32 - 1.56 (m, 3H).	457

[0630]

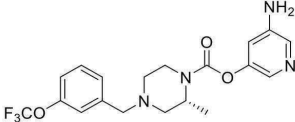
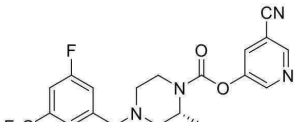
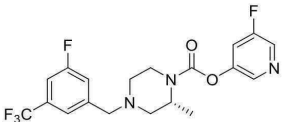
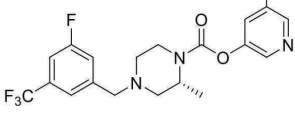
67	(R)-5-시아노피리딘-3-일 4-(5-클로로-2- (트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (br, 1H), 4.00 - 4.04 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.43 (br, 1H), 2.85 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.40 - 2.42 (m, 1H), 2.25 - 2.32 (m, 1H), 1.44 - 1.46 (m, 3H).	439
68	(R)-5-시아노피리딘-3-일 2-메틸-4-(2-메틸-3- (트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 4.40 (br, 1H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.32 (br, 1H), 2.81 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35 - 2.38 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 1.38 (br, 3H).	419
69	(R)-5-플루오로피리딘-3- 일 4-(5-클로로-2- (트라이플루오로메틸)벤질)-2-메틸피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.85 (br, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.37 (m, 2H), 4.41 (br, 1H), 4.01 - 4.05 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.49 (br, 1H), 2.84 - 2.88 (m, 1H), 2.70 - 2.76 (m, 1H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.24 - 2.28 (m, 1H), 1.43 - 1.45 (m, 3H).	432

[0631]

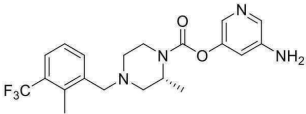
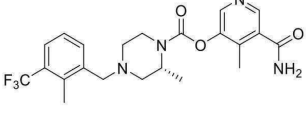
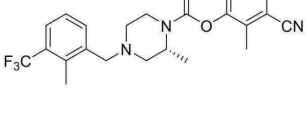
70	(R)-5-플루오로피리딘-3-일 2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트		δ 9.01 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 4.41 (br, 1H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.49 (br, 1H), 2.82 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.71 (m, 1H), 2.41 - 2.46 (m, 2H), 2.21 - 2.30 (m, 1H), 1.41 - 1.47 (m, 3H).	399
71	(R)-5-플루오로피리딘-3-일 2-메틸-4-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 4.39 (br, 1H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 3.52 - 3.58 (m, 2H), 3.30 (br, 1H), 2.80 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20 - 2.38 (m, 1H), 2.11 - 2.19 (m, 1H), 1.35 - 1.37 (m, 3H).	412
72	5-플루오로-4-메틸피리딘-3-일 4-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 3.76 (br, 2H), 3.71 (br, 2H), 3.63 (br, 2H), 2.56 - 2.59 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).	432
73	5-시아노-4-메틸피리딘-3-일 4-(5-클로로-2-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.83 (br, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.37 (m, 1H), 3.72 - 3.76 (m, 4H), 3.64 (br, 2H), 2.58 - 2.65 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).	439

[0632]

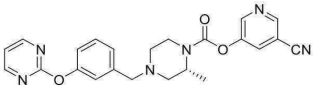
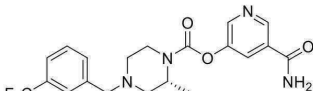
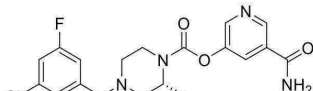
74	(R)-5-카바모일피리딘-3-일 2-메틸-4-(3-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.36 (br, 1H), 5.90 (br, 1H), 4.38 (br, 1H), 3.99 - 4.03 (m, 1H), 3.60 - 3.65 (m, 1H), 3.37 - 3.49 (m, 2H), 2.85 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 1H), 2.15 - 2.31 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	439
75	(R)-5-시아노피리딘-3-일 2-메틸-4-(3-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.64 - 8.71 (m, 2H), 7.84 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.27 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (br, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 3.60 - 3.65 (m, 1H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 2.86 - 2.89 (m, 1H), 2.66 - 2.70 (m, 1H), 2.16 - 2.31 (m, 2H), 1.40 (d, J = 5.7 Hz, 3H).	421
76	(R)-5-플루오로피리딘-3-일 2-메틸-4-(3-(트라이플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.29 - 8.34 (m, 2H), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.27 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.38 (br, 1H), 3.98 - 4.03 (m, 1H), 3.60 - 3.64 (m, 1H), 3.37 - 3.48 (m, 2H), 2.84 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.68 (m, 1H), 2.15 - 2.30 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	414

77	5-아미노피리딘-3-일 (R)- 2-메틸-4-(3- (트라이플루오로메틸)벤 질)피페라진-1- 카르복실레이트		δ 7.84 - 7.92 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.27 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (br, 1H), 3.92 - 4.02 (m, 1H), 3.34 - 3.71 (m, 3H), 2.82 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.67 (m, 1H), 2.13 - 2.29 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	411
78	5-시아노피리딘-3-일 (R)- 4-(3-플루오로-5- (트라이플루오로메틸)벤질)2-메틸피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.39 (br, 1H), 4.00 - 4.04 (m, 1H), 3.40 - 3.67 (m, 3H), 2.85 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 1H), 2.19 - 2.36 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	423
79	5-플루오로피리딘-3-일 (R)-4-(3-플루오로-5- (트라이플루오로메틸)벤질)2-메틸피페라진-1- 카르복실레이트		δ 8.29 - 8.35 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.40 (br, 1H), 4.00 - 4.04 (m, 1H), 3.61 - 3.66 (m, 1H), 3.39 - 3.53 (m, 2H), 2.83 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.68 (m, 1H), 2.18 - 2.35 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	416
80	5-아미노피리딘-3-일 (R)- 4-(3-플루오로-5- (트라이플루오로메틸)벤질)2-메틸피페라진-1- 카르복실레이트		δ 7.84 - 7.92 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.39 (br, 1H), 3.99 - 4.04 (m, 1H), 3.73 (br, 2H), 3.47 - 3.65 (m, 2H), 3.35 (br, 1H), 2.82 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.66 (m, 1H), 2.16 - 2.33 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	413

[0634]

81	5-아미노피리딘-3-일 (<i>R</i>)-2-메틸-4-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		δ 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.39 (br, 1H), 3.95 - 3.99 (m, 1H), 3.46 - 3.74 (m, 4H), 3.26 (br, 1H), 2.77 - 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.67 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31 - 2.36 (m, 1H), 2.10 - 2.18 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	409
82	5-카바모일-4-메틸피리딘-3-일 (<i>R</i>)-2-메틸-4-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 6.01 - 6.21 (m, 2H), 4.41 - 4.45 (m, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.47 - 3.59 (m, 2H), 3.28 - 3.31 (m, 1H), 2.80 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34 - 2.38 (m, 4H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 1.38 (br, 3H).	451
83	5-시아노-4-메틸피리딘-3-일 (<i>R</i>)-2-메틸-4-(2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 4.42 - 4.43 (m, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.49 - 3.59 (m, 2H), 3.25 - 3.39 (m, 1H), 2.82 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.72 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34 - 2.43 (m, 4H), 2.13 - 2.22 (m, 1H), 1.38 (br, 3H).	433

[0635]

84	5-시아노피리딘-3-일 (R)-2-메틸-4-(3-(피리미딘-2-일옥시)벤질)피페라진-1-카르복실레이트		δ 8.74 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.57 - 8.60 (m, 2H), 7.85 - 7.86 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.08 - 7.08 (m, 1H), 6.93 - 7.07 (m, 1H), 4.45 (br, 1H), 4.05 (br, 1H), 3.64 - 3.89 (m, 3H), 2.83 - 3.12 (m, 2H), 2.32 - 2.42 (m, 2H), 1.47 (br, 3H).	431
85	5-카바모일피리딘-3-일 (R)-2-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카복실레이트		δ 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 6.49 (br, 1H), 6.12 (br, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.85 - 2.83 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.32 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.41 (d, J = 3.2 Hz, 3H).	407
86	(R)-5-카바모일피리딘-3-일-4-(3-플루오로-5-클로로벤질)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트		(메탄올- d_4) δ 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.72 - 8.60 (m, 1H), 8.60 - 8.58 (m, 2H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 4.61 - 4.23 (m, 1H), 4.18 - 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1 H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.11 (m, 1 H), 1.55 - 1.27 (m, 3 H).	487 [M+Na] ⁺

[0636]

[0637]

II. 생물학적 평가

[0638]

MAGL 및 FAAH 활성을 평가하기 위해 다음과 같은 시험관내 및 생체내 분석법을 사용하여 화합물들을 테스트하였다.

[0639]

시험관내 경쟁적 활성도에 기반한 단백질 프로파일링.

[0640]

단백체 (생쥐 분석을 위한 생쥐 뇌 막 분획 또는 세포 용해물; 인간 분석을 위한 인간 전전두엽 피질 또는 세포 막 분획) (50 μ L, 1.0 mg/mL 총 단백질 농도)를 37 $^{\circ}$ C에서 저해제 농도를 달리하여 예비배양하였다. 30분 후, FP-Rh 또는 HT-01 (1.0 μ L, DMSO에서 50 μ M)을 추가하고 혼합물을 37 $^{\circ}$ C에서 30분 더 배양하였다. 반응을 SDS 부하 완충액 (15 μ L - 4X)으로 원칭하고 SDS-PAGE에서 가동시켰다. 겔 이미지화 후, ImageJ 1.43u 소프트웨어를 사용하여 MAGL 및 FAAH에 상응하는 겔 밴드의 형광 강도를 측정함으로써 세린 가수분해효소 활성을 결정하였다. 이 분석에서 얻은 IC₅₀ 데이터를 표 1에 제시한다.

[0641]

저해제 처리된 생쥐들로부터 생쥐 뇌 단백질 제조.

[0642]

폴리에틸렌 글리콜 비히클에서 경구 급식에 의해 야생형 C57Bl/6J에 저해제를 투여하였다. 투여 4 h 후 각 동물을 희생시키고, 기존에 확립된 방법들 (Niphakis, M. J., 외 (2011) ACS Chem. Neurosci. and Long, J. Z., 외 Nat. Chem. Biol. 5:37-44 참고)에 따라 뇌 단백체를 준비하고 분석하였다.

[0643] 본 명세서에 기재한 분석법들에서 화합물은 표 1에 제시된 바와 같은 활성을 나타내었다.

[0644] 표 1

실시예	FAAH (인간) % 저해 1 μ M	MAGL (인간) % 저해 1 μ M	FAAH (인간) IC ₅₀ (μ M)	MAGL (인간) IC ₅₀ (μ M)	FAAH (생쥐) % 저해 5 mg/kg	MAGL (생쥐) % 저해 5 mg/kg
1	A	A	***	***		
2			*	**		
3	A	A	***	***		
4	A	A	***	***	A	A
5	A	A	***	***		
6	A	A	***	**	A	D
7	A	A	***	***	A	C
8			**	***		
9			**	**		
10			***	***		
11			**	**		
12	B	A				
13	B	A				
14	B	A				
15	A	A	***	**	D	D
16	A	C				
17	A	A	**	***		
18	A	A	**	**	A	A
19	A	A	***	*	A	D
20	A	A	***	***	A	A
21	A	C	**	*		
22	B	C				
23	A	A	***	***		
24	A	A				
25	A	A	**	***		
26	A	A	**	***		

[0645]

27	A	A	***	***		
28	A	A	***	***		
29	A	A	***	**		
30			*	**		
31			***	**		
32	A (10 μ M)	A (10 μ M)				
33	C	B				
34			*	**		
35	A	A				
36	A	A	***	***	A	C
37	A	A				
38	A	A	***	***	A	D
39	A	A	**	**		
40	A	A	**	***		
41	A	A				
42	A	A	***	***		
43	A	A	***	***		
44	A	A	**	**		
45	A	A	***	***		
46	A	A				
47	A	A				
48	A	A	***	**		
49	A	A	***	**		
50	A	A	**	***		
51	A	A	**	*	D	D
52	A	A	**	***	A	D
53	A	A	***	***	A	B
54	A	C (10 μ M)				
55	A (50 μ M)	B				
56	A	A	**	**		
57	A (10 μ M)	A				

[0646]

58	A	A	***	**		
59	B	A				
60	A	A				
61	A (10 μ M)	A				
62	A	C	***	*		
63	A	A (10 μ M)				
64	A	A	***	***	A	A
65	A	A	**	**	A	A
66	A	A	***	***		
67	A	A	***	**		
68	A	A	***	***		
69	A	A (10 μ M)				
70	A	B (10 μ M)				
71	A	B	***	**	A	D
72	A	A	***	*		
73	A	A	***	***		
74	A	C	***	**	A	A
75	A	A	***	***		
76	A	A (50 μ M)	***	*		
77	A	D				
78	A	A	***	***		
79	A	A (10 μ M)	***	**		
80	A	C (50 μ M)				
81	A	D				
82	A	D				
83	A	A	***	**		
84	A	A	**	***		
85	A	A	***	**	A	A
86	A	A	***	**	A	A

[0647]

[0648] *** IC₅₀은 100 nM 이하이다; ** IC₅₀은 100 nM 초과 1 μ M 미만이다; * IC₅₀은 1 μ M 이상 10 μ M 이하이다.

[0649] A = % 저해는 75% 이상이다; B = % 저해는 50% 이상 75% 미만이다; C = % 저해는 25% 이상 50% 미만이다; D = % 저해는 0% 이상 25% 미만이다.