(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0008139
(43) 공개일자 2025년01월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07C 47/42* (2006.01)
C07C 49/517 (2006.01) *C07D 471/14* (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/496 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2024-7043033(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년01월08일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7022538
원출원일자(국제) 2019년01월08일
심사청구일자 2021년12월28일
(85) 번역문제출일자 2024년12월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/012695
(87) 국제공개번호 WO 2019/139899
국제공개일자 2019년07월18일
(30) 우선권주장
62/615,857 2018년01월10일 미국(US)

(71) 출원인
리커리엄 아이피 홀딩스, 엘엘씨
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이언스 센터 드라이브 10275
(72) 발명자
핀치맨, 죠셉, 로버트
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드 투 더 큐어 10835
후앙, 피터, 친후아
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이언스 센터 드라이브 10275
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인에이아이피

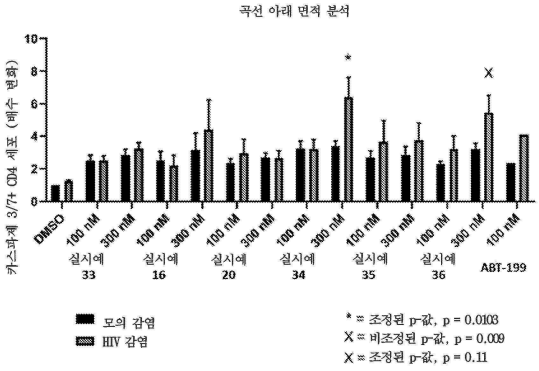
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 **벤즈아미드 화합물**

(57) 요 약

화학식 (I)의 화합물이 본 명세서에 제공된다. 그러한 화합물뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물은 과도한 세포 증식, 예컨대 암 및 종양뿐만 아니라, 바이러스성 감염, 예컨대 HIV를 특징으로 하는 질환을 포함한, 질병 또는 질환을 치료하는 데 유용하다.

대 표 도 - 도5



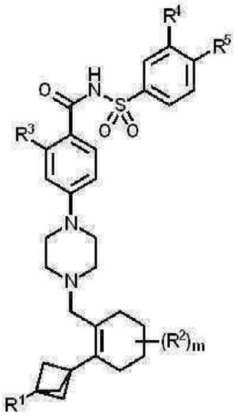
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 31/18 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07C 47/42 (2013.01)
C07C 49/517 (2013.01)
C07D 471/14 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
(72) 발명자
번커, 케빈, 듀언
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드 투 더 큐어10835
싯, 라케쉬, 쿠마르
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 수트 205 로드 투 더 큐어 10835
사마타르, 아흐메드, 아브디
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이언스 센터 드라이브 10275

명 세 서

청구범위

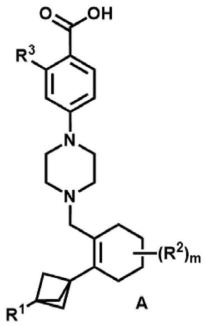
청구항 1

하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법으로,



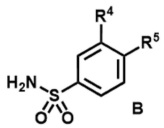
(I)

하기 구조를 갖는 화학식 A의 산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을



A

하기 구조를 갖는 화학식 B의 설폰아미드와 반응시켜



B

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 단계를 포함하는, 방법:

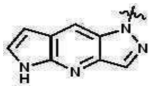
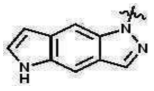
상기 식에서,

R^1은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민, 및 비치환된 디-C_1-C_6 알킬아민으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

m이 2 또는 3일 때, 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^2 기가,

이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^3은 X-R^{3A},  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{3A}는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

R^4는 NO_2, $S(O)R^6$, SO_2R^6, 할로겐, 시아노 및 비치환된 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 -X^1-(알크^1)$_n$-R^7 이고;

알크^{1}은 비치환된 C_1-C_4 알킬렌, 및 플루오로, 클로로, 비치환된 C_1-C_3 알킬 및 비치환된 C_1-C_3 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬렌으로부터 선택되고;

R^6은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 하이드록시, 아미노, 치환 또는 비치환된, 일치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된, 이치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된 N-카르바밀, 치환 또는 비치환된 C-아미도 및 치환 또는 비치환된 N-아미도로부터 선택되고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

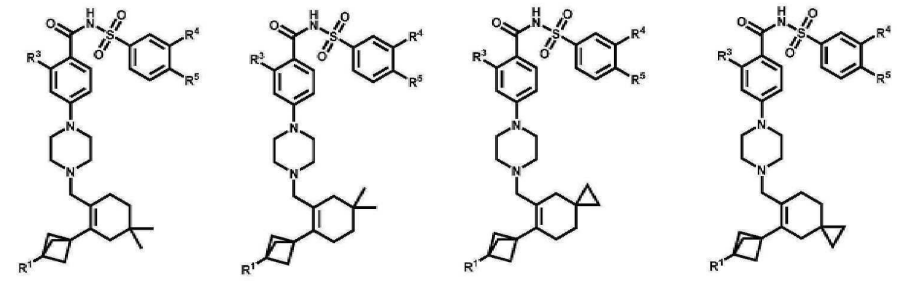
n은 0 및 1로부터 선택되고;

X^1은 -NH-이고; 그리고

X는 -O-, -S- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

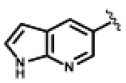
제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 또는 화학식 (Id)의 화합물:



(Ia) (Ib) (Ic) (Id)

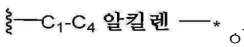
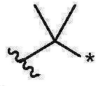
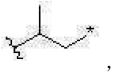
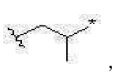
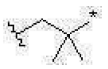
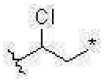
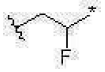
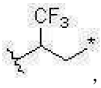
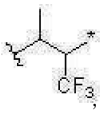
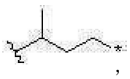
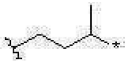
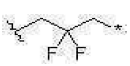
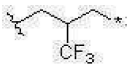
또는 이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3은 X-R^{3A}; X는 -O-; 그리고 R^{3A}는  인, 방법.

청구항 4

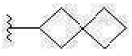
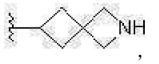
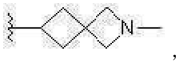
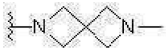
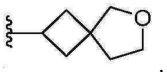
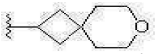
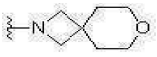
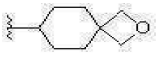
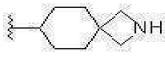
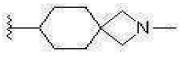
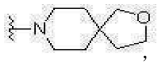
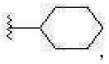
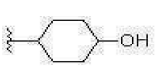
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 알크[1]은, "*"가 R^7에 대한 부착점을 나타내는, 비치환된 $-(CH_2)_{1-4}-$*이며, , , ,  및  로부터 선택되고,

"*"는 R^7에 대한 부착점을 나타내는, 치환된 이며, 또는, , , , , , , , , , , , , , , ,  및  로부터 선택되며; n은 0 또는 1이며; R^7은 치환 또는 비치환된, 일치환 아민 기인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 치환 또는 비치환된 N-카르바밀, 치환 또는 비치환된 C-아미도, 치환 또는 비치환된 N-아미도, 치환 또는 비치환된 이치환 아민 기, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 스피로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된 하이드록시, 또는 치환 또는 비치환된 아미노인, 방법.

청구항 5

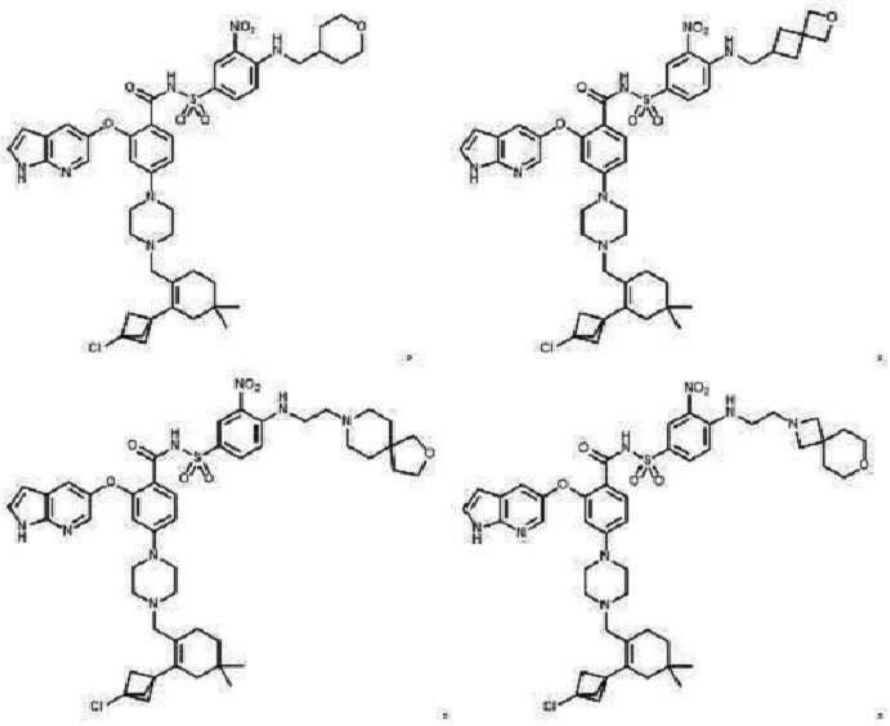
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 비치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 플루오로, 클로로, 하이드록시 및 $-SO_2-$(비치환된 C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되는, 방법.

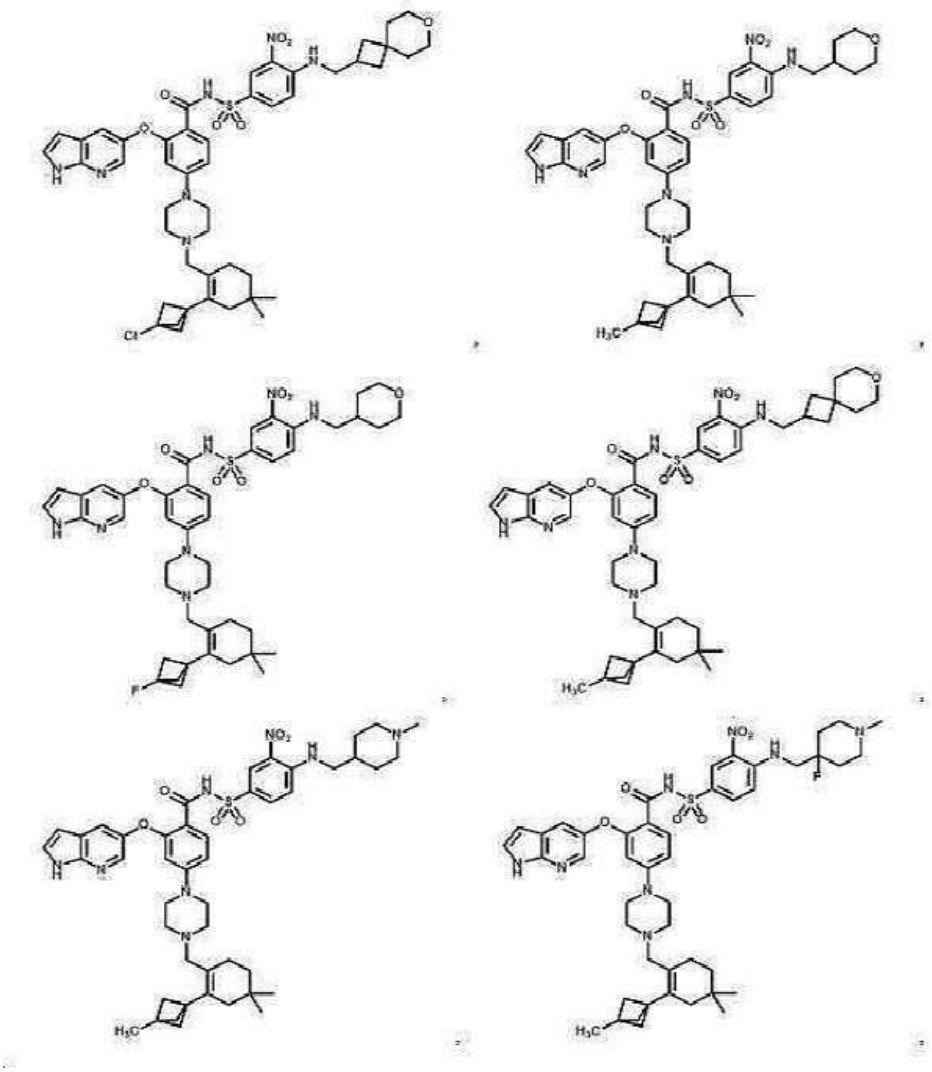
청구항 6

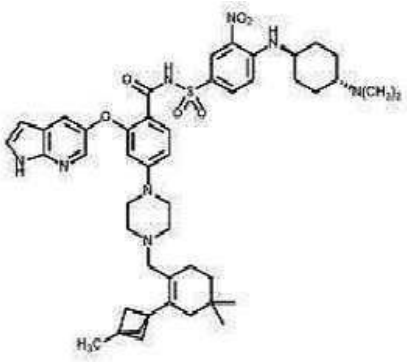
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 , , , , , , , , , , , , , , , , , 및 로부터 선택되거나; R^7은 , , , 및 로부터 선택되는, 방법.

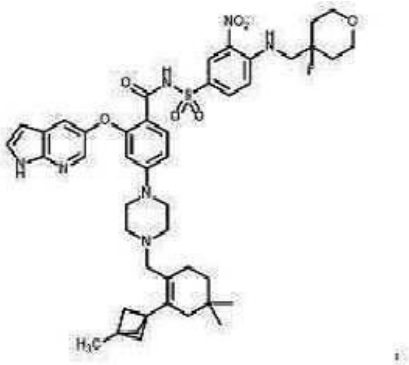
청구항 7

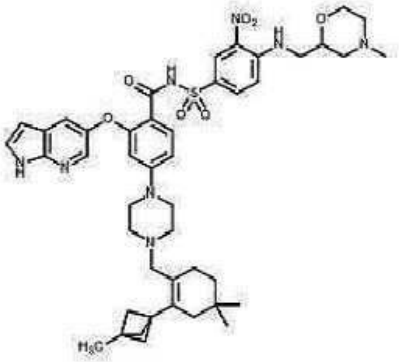
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로 구성된 군으로부터 선택되거나, 이들의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법:

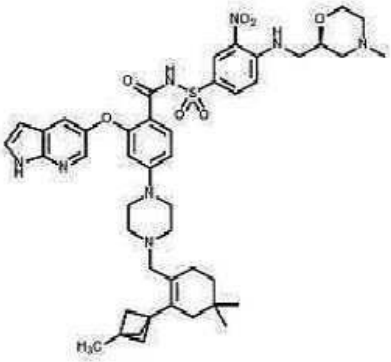


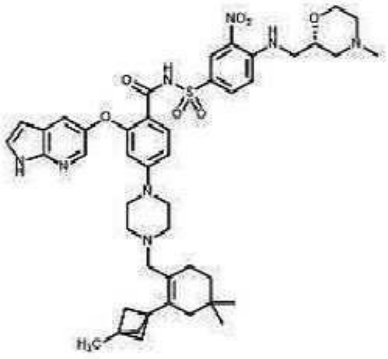


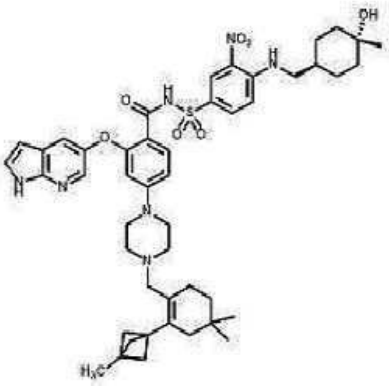


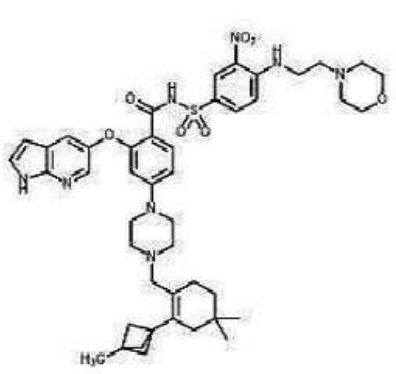


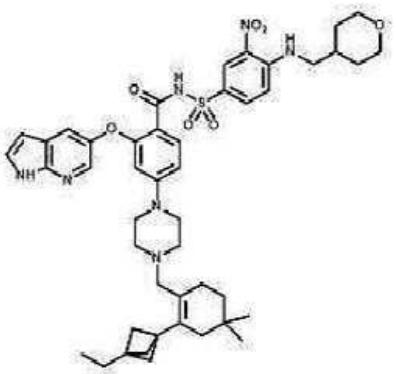


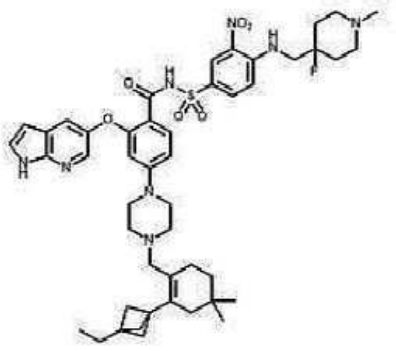


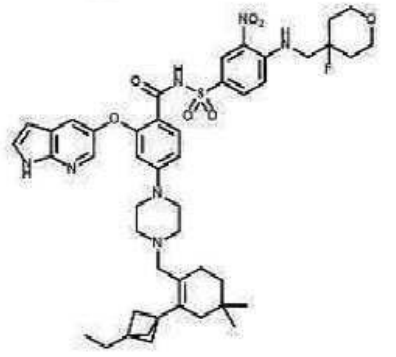


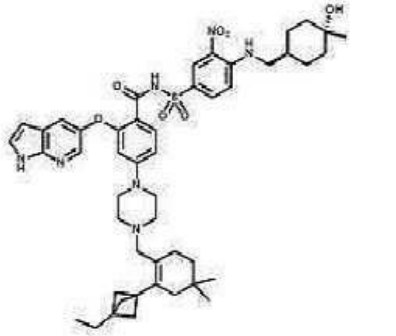


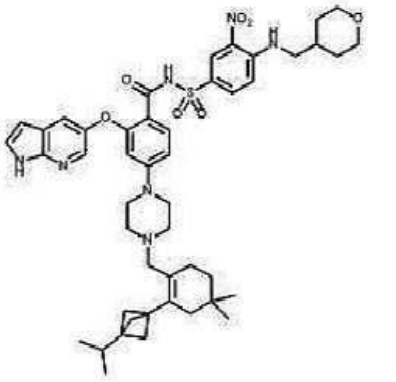


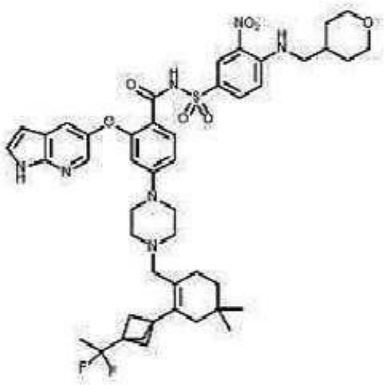


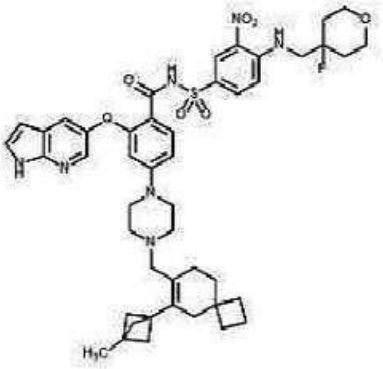


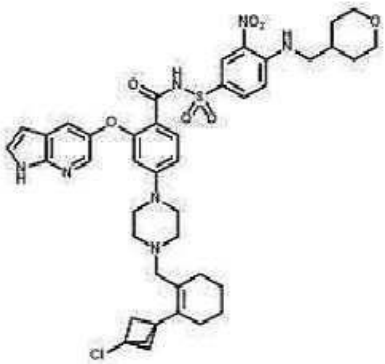


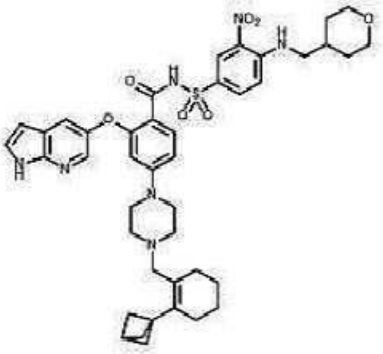


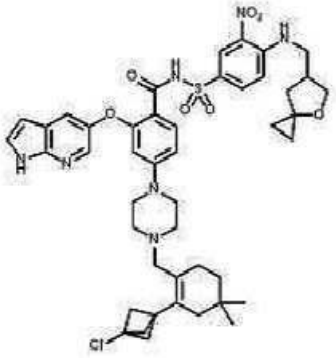


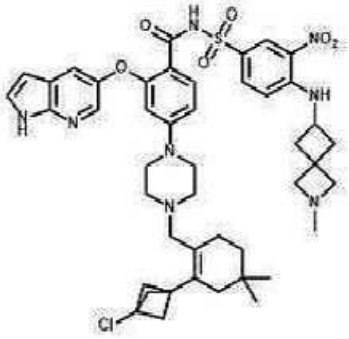


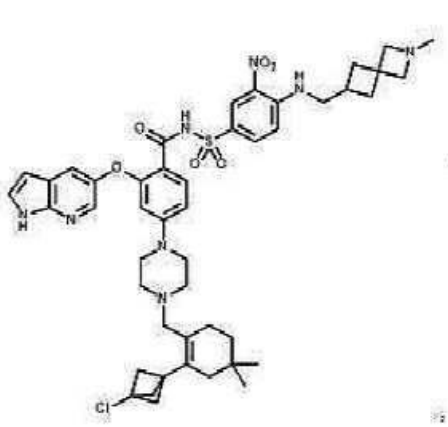


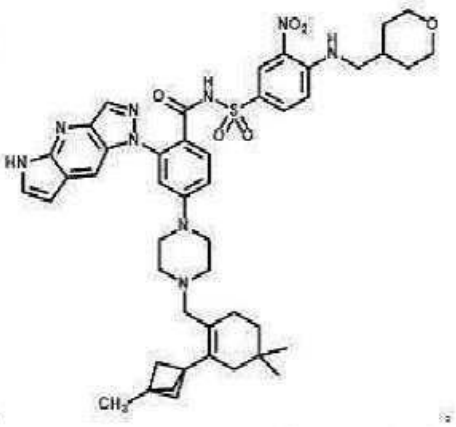


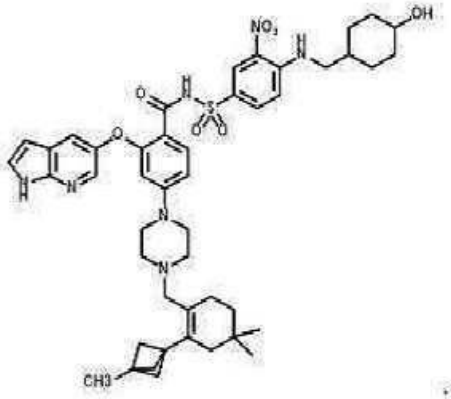


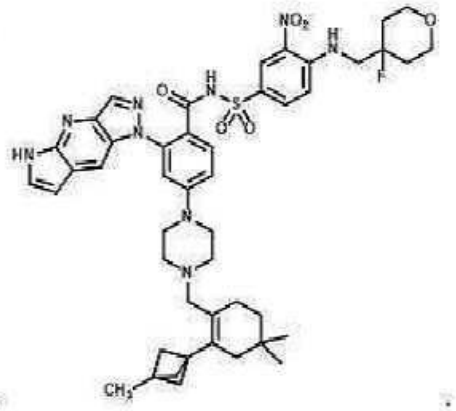


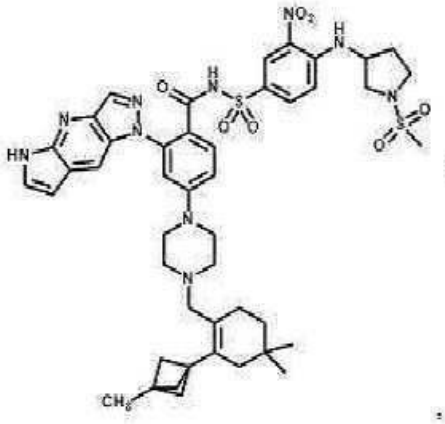


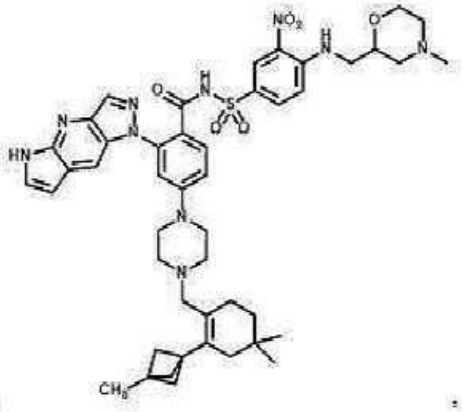


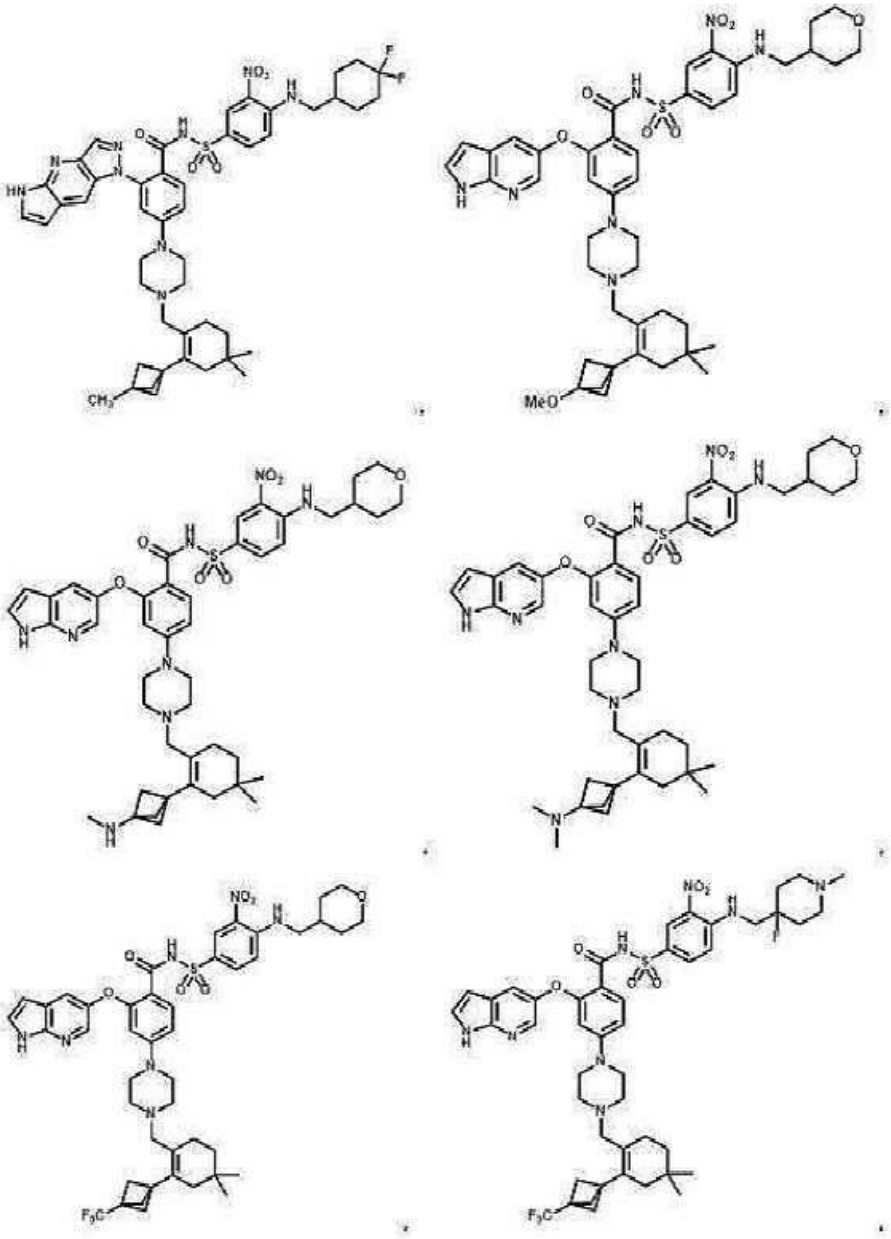


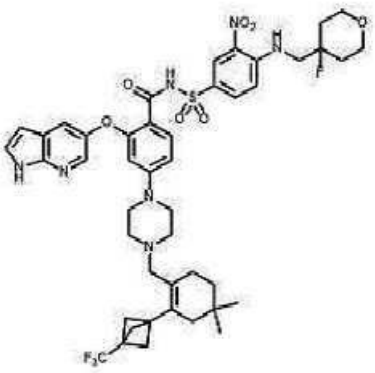


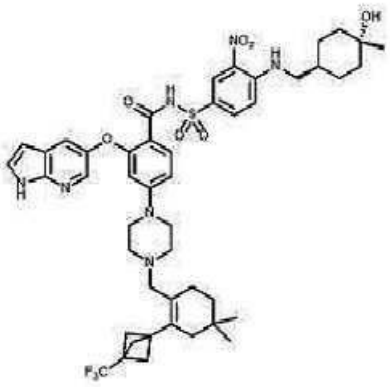


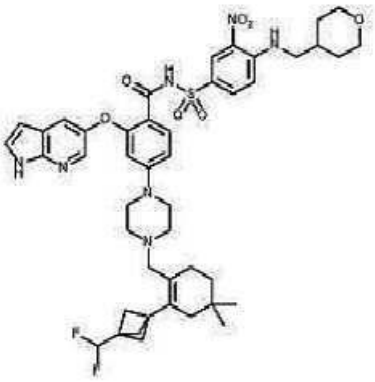


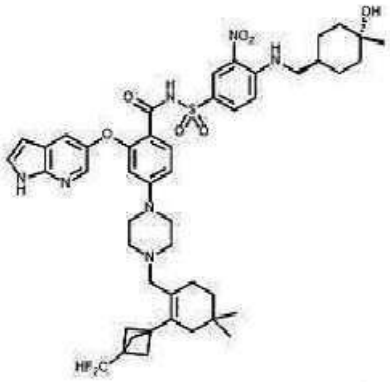


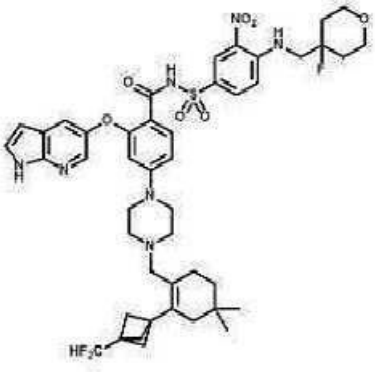


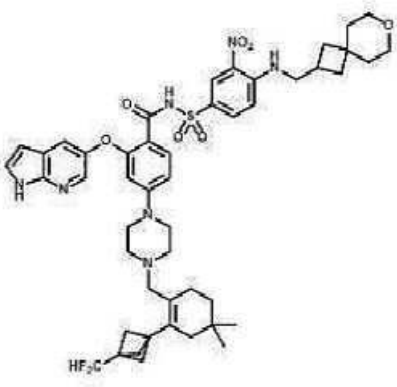


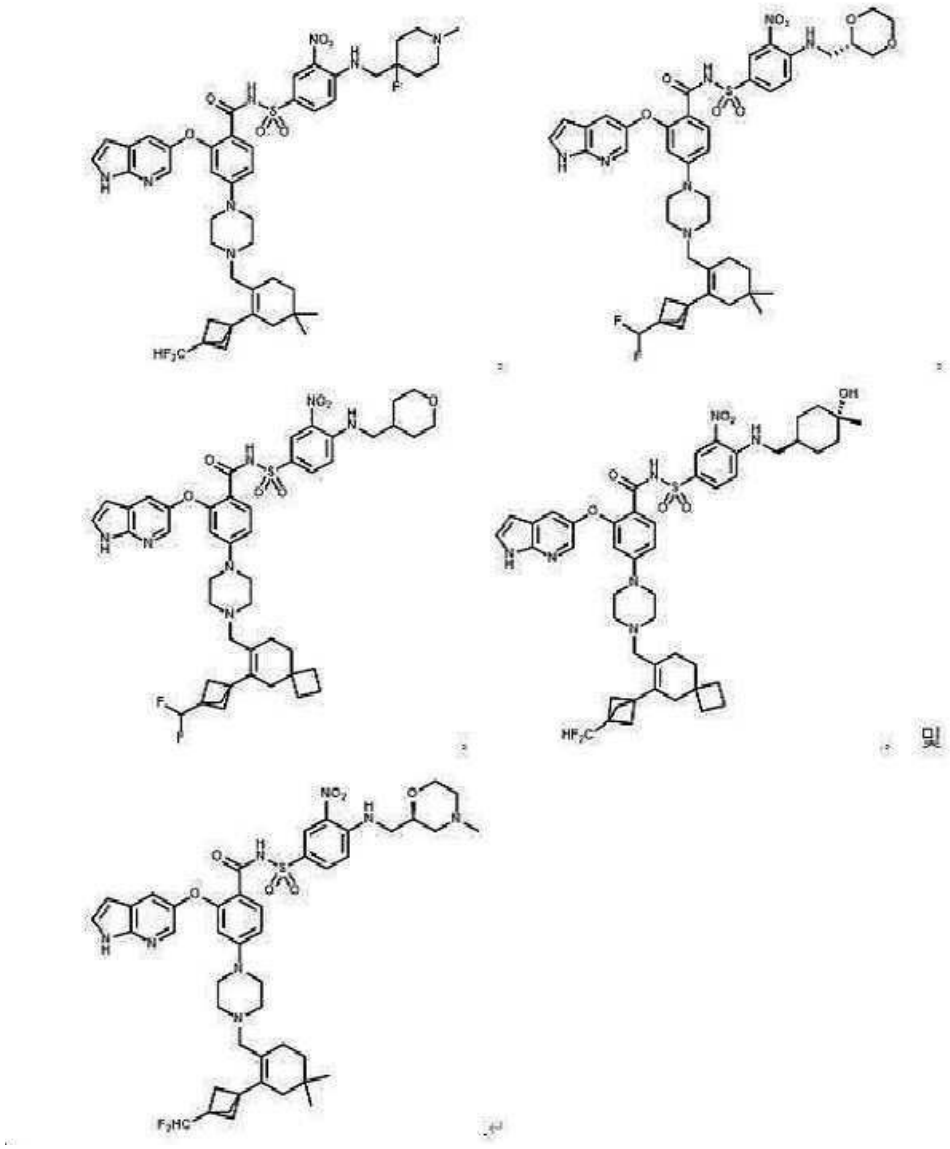








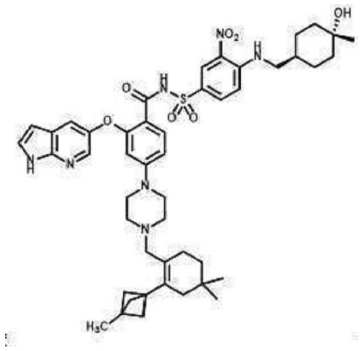




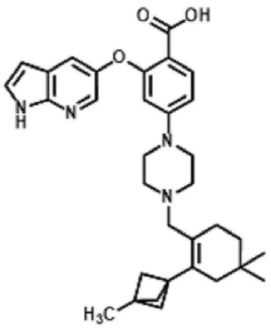
및

청구항 8

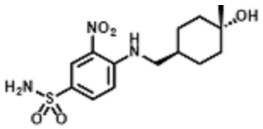
제7항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;



상기 산은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고; 그리고

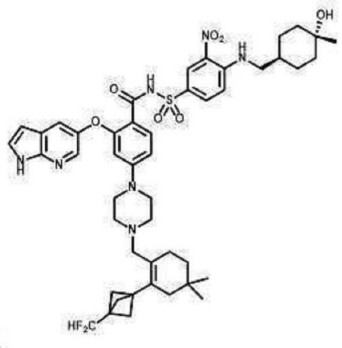


상기 설폰아미드는 하기 구조를 갖는, 방법:

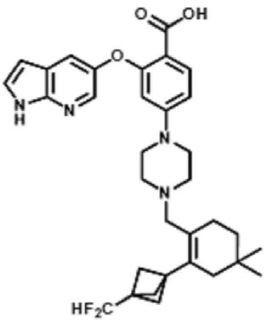


청구항 9

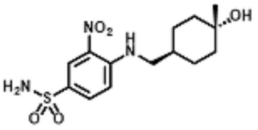
제7항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;



상기 산은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고; 그리고

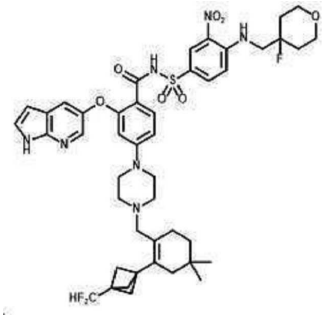


상기 설폰아미드는 하기 구조를 갖는, 방법:

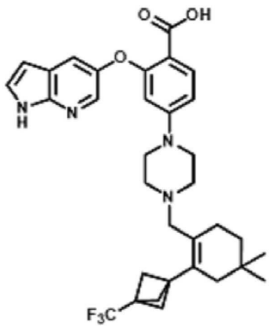


청구항 10

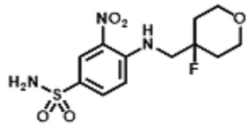
제7항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;



상기 산은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

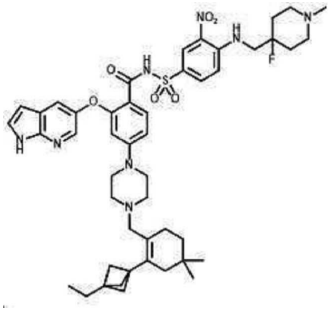


상기 설폰아미드는 하기 구조를 갖는, 방법:

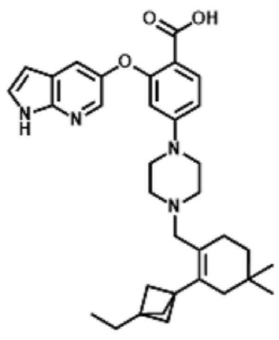


청구항 11

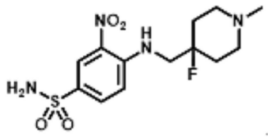
제7항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;



상기 산은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고; 그리고



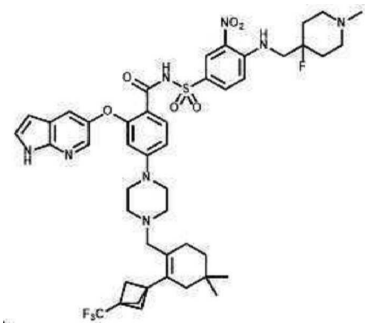
상기 설폰아미드는 하기 구조를 갖는, 방법:



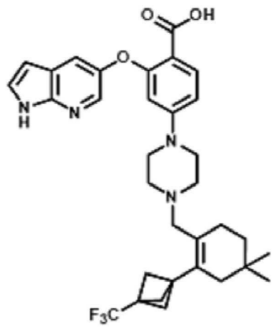
.

청구항 12

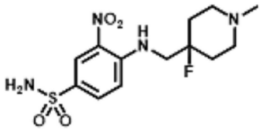
제7항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;



상기 산은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고; 그리고



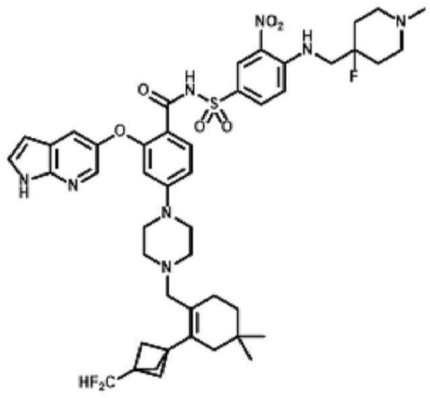
상기 설폰아미드는 하기 구조를 갖는, 방법:



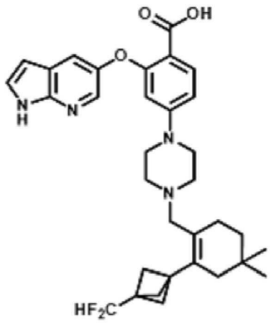
.

청구항 13

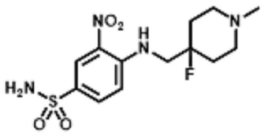
제7항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;



상기 산은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고; 그리고



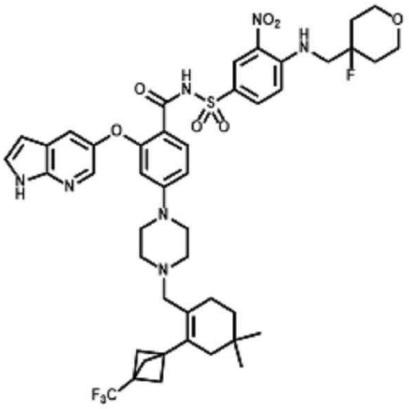
상기 설폰아미드는 하기 구조를 갖는, 방법:



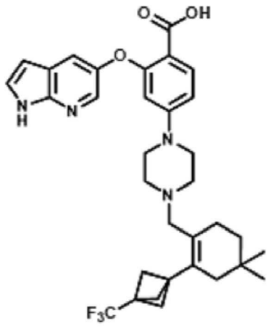
.

청구항 14

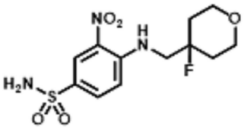
제7항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;



상기 산은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고; 그리고



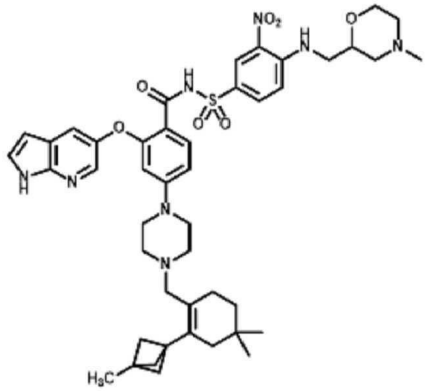
상기 설폰아미드는 하기 구조를 갖는, 방법:



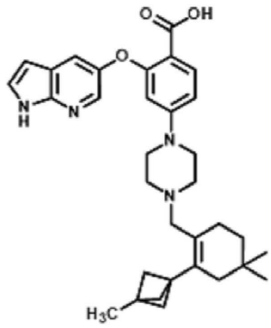
.

청구항 15

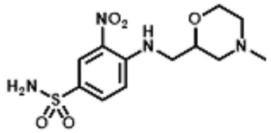
제7항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;



상기 산은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고; 그리고



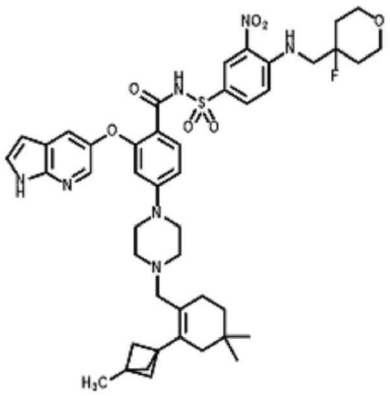
상기 설폰아미드는 하기 구조를 갖는, 방법:



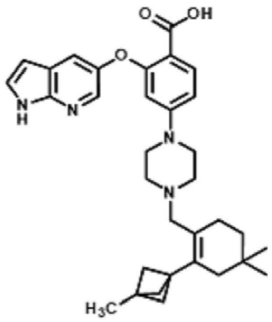
.

청구항 16

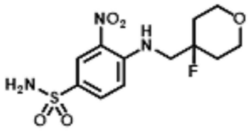
제7항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;



상기 산은 하기 구조를 갖거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고; 그리고



상기 설폰아미드는 하기 구조를 갖는, 방법:



.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 다이클로로메탄(DCM)의 존재 하에 상기 산을 상기 설폰아미드와 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, (3-다이메틸아미노-프로필)-에틸-카보다이이미드 염산염(EDC-HCl)의 존재 하에 상기 산을 상기 설폰아미드와 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 4-다이메틸아미노피리딘(DMAP)의 존재 하에 상기 산을 상기 설폰아미드와 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, *N*-메틸모르폴린의 존재 하에 상기 산을 상기 설폰아미드와 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 트라이에틸아민(Et_3N)의 존재 하에 상기 산을 상기 설폰아미드와 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 다이클로로메탄(DCM) 중 설폰아미드를 포함하는 용액에 (3-다이메틸아미노-프로필)-에틸-카보다이이미드 염산염(EDC-HCl) 및 4-다이메틸아미노피리딘(DMAP)을 첨가하여 설폰아미드 용액을 생성하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 설폰아미드 용액에 산 및 선택적으로 *N*-메틸모르폴린을 첨가하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 산을 DCM에 용해시키고 산을 트라이에틸아민(Et_3N)으로 처리하여 산 용액을 생성하고, 상기

설폰아미드 용액에 상기 산 용액을 첨가하여 반응 혼합물을 생성하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 25

제22항에 있어서, 산을 DCM에 용해시켜 산 용액을 생성하고, 상기 설폰아미드 용액에 트라이에틸아민(Et_3N) 및 상기 산 용액을 첨가하여 반응 혼합물을 생성하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 반응 혼합물에 *N,N*-다이메틸에틸렌다이아민을 첨가하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 다이클로로메탄(DCM) 중 산을 포함하는 용액에 (3-다이메틸아미노-프로필)-에틸-카보다이이미드 염산염(EDC-HCl) 및 4-다이메틸아미노피리딘(DMAP)을 첨가하여 산 용액을 생성하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 28

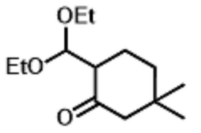
제25항에 있어서, 상기 산 용액에 설폰아미드 및 선택적으로 *N*-메틸모르폴린을 첨가하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 실온 또는 약 35℃ 이하에서 상기 산을 설폰아미드와 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 30

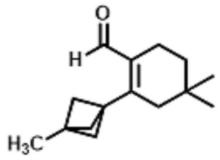
하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



.

청구항 31

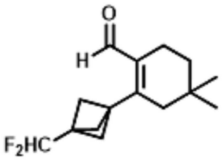
하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



.

청구항 32

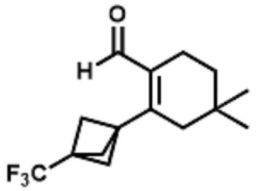
하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



.

청구항 33

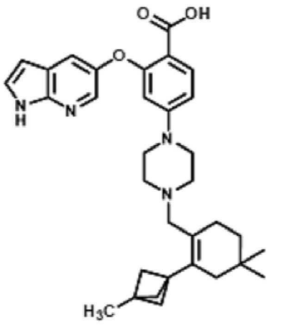
하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



.

청구항 34

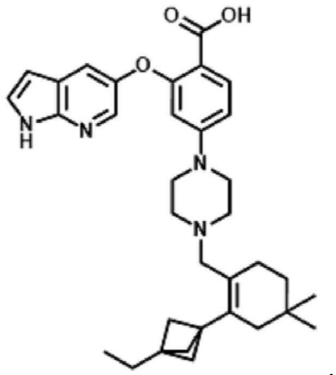
하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



.

청구항 35

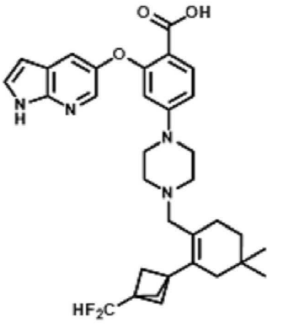
하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



.

청구항 36

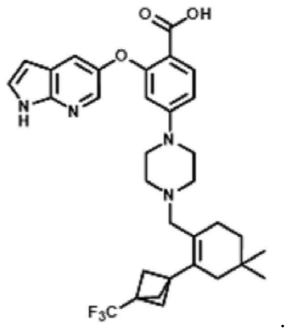
하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



.

청구항 37

하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



.

청구항 38

화합물 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 39

화합물 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 40

화합물 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 41

화합물 메틸 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원 정보

[0002] 본 출원은 2018년 1월 10일자로 출원된 미국 특허 출원 제62/615,857호에 대한 우선권을 주장하며, 이 출원은 이로써 모든 목적을 위하여 전체적으로 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 출원은 Bcl-2 억제제인 화합물 및 이를 사용하여 과도한 세포 증식, 예컨대 암 및 종양, 및 바이러스성 감염, 예컨대 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의한 감염을 특징으로 하는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] Bcl-2는 아폽토시스, 괴사 및 자가포식(autophagy)을 포함한 세포 사멸 조절에 있어서 역할을 한다. 따라서, Bcl-2 발현 및 기능의 변경은 인간 암 및 종양의 발병기전 및 진행에 기여하며, HIV와 같은 소정의 바이러스성 감염을 촉진시킬 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 일부 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의

유효량과, 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0008] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암 또는 종양을 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암을 가진 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암 또는 종양을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암 또는 종양을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0009] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양의 복제를 억제하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 성장 또는 상기 종양을 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양의 복제를 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양의 복제를 억제하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량에 관한 것이다.

[0010] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양을 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량의 용도에 관한 것으로, 상기 용도는 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양을 약제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암에 기인하는 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양과 접촉시키기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량에 관한 것이다.

[0011] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 Bcl-2의 활성을 억제하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 또한, Bcl-2를 발현하는 세포를 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 대상체에서 Bcl-2의 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 또는 Bcl-2를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, Bcl-2의 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 대상체에서 Bcl-2의 활성을 억제하기 위한; 또는, Bcl-2를 발현하는 세포와 접촉시킴으로써 Bcl-2의 활성을 억제하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량에 관한 것이다.

[0012] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 HIV 감염을 개선 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제(latency reversing agent) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 HIV 잠복기

역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 상기 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 상기 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 상기 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다.

[0013] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다.

[0014] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다.

[0015] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 HIV 감염을 개선 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 상기 HIV 감염을

개선 또는 치료하기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 상기 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다.

[0016] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다.

[0017] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다.

[0018] 이들 및 다른 실시 형태가 이하에서 보다 상세히 설명된다.

발명의 효과

[0019] Bcl-2는 프로그래밍된 세포 사멸(아폽토시스)의 중요한 조절인자이다. Bcl-2는 B 세포 림프종 2(BCL-2)에 속하며, 프로-아폽토시스 단백질(예컨대, Bak, Bax, Bim, Bid, tBid, Bad, Bik, PUMA, Bnip-1, Hrk, Bmf 및 Noxa) 및 항-아폽토시스 단백질(예컨대, Bcl-2, Bcl-X_L, Bcl-W, Mcl-1 및 Bcl-2A1) 둘 모두를 포함하는 단백질 패밀리이다. 예를 들어, 정상 조건 하에서, Bcl-2는 Bak 및 Bax의 활성화를 방지함으로써 아폽토시스를 부분적으로 억제한다. (예를 들어, 세포 스트레스에 의한) 내인성 아폽토시스 경로의 활성화는 Bcl-2를 억제하며, 그럼으로써 Bak 및 Bax를 활성화시킨다. 이들 단백질은 미토콘드리아 외부 막 투과화를 촉진시켜, 사이토크롬 c 및 Smac를 방출시킨다. 이는 카스파제 신호전달 경로를 개시하여, 궁극적으로 세포 사멸을 가져온다. Bcl-2의 조절이상은 세포-사멸-촉진 단백질의 봉쇄로 이어져서, 아폽토시스의 회피를 초래한다. 이러한 과정은 악성종양에 기여하며, 다른 불리한 조건 하에서, 예컨대 바이러스성 감염 동안에 세포 생존을 촉진한다. 예를 들어, 전사적으로 활성인 HIV는 우발적으로 카스파제 단백질 단편을 생성할 수 있다. 이 단편은 프로-아폽토시스 Bak에 결합하고 이를 활성화시킨다. 그러나, 이 단편은 또한 Bcl-2에 결합하고 그에 의해 봉쇄되어, 세포 사멸을 유도하는 데 있어서의 그의 유효성을 감소시킨다. Bcl-2의 억제는 프로-아폽토시스 단백질의 봉쇄를 파괴하여, 아폽토시스 신호전달을 회복시키고, 손상된 세포가 프로그래밍된 세포 사멸을 겪도록 촉진시킨다. 따라서, Bcl-2 억제는 암 및 종양을 개선 또는 치료할 뿐만 아니라, 다른 작용제와 병용하여 소정의 바이러스성 감염을 개선 또는 치료할 잠재력을 가진다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 예시적인 HIV 잠복기 역전제를 나타낸다.

도 2는 예시적인 Bcl 단백질 억제제를 나타낸다.

도 3은 화학식 (I)의 화합물의 예를 나타낸다.

도 4a, 도 4b 및 도 4c는 화학식 (I)의 화합물의 예를 나타낸다.

도 5는 화학식 (I)의 화합물의 예에 대한 HIV 검정 데이터를 예시하는 도표를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

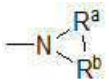
[0021] 정의

[0022] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 언급된 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물은 달리 언급되지 않는 한 전체적으로 참고로 포함된다. 본 명세서에서의 용어에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우에, 달리 언급되지 않는 한 이 섹션에 있는 것들이 우선한다.

[0023] 기가 "선택적으로 치환된"으로 기재되어 있는 경우에는 언제든지, 그 기는 비치환되거나 또는 지시된 치환체 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 마찬가지로, 기가 "비치환 또는 치환된"으로 기재되어 있는 경우, 치환된다면, 치환체(들)는 지시된 치환체들 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다. 치환체가 지시되어 있지 않은 경우, 지시된 "선택적으로 치환된" 또는 "치환된" 기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 사이클로알킬(알킬), 헤테로아릴(알킬), 헤테로사이클릴(알킬), 하이드록시, 알콕시, 아실, 시아노, 할로겐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, C-카르복시, O-카르복시, 니트로, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 아미노, 일치환된 아민 기, 이치환된 아민 기, 일치환된 아민(알킬) 및 이치환된 아민(알킬)로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)로 치환될 수 있음을 의미한다.

[0024] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "C_a 내지 C_b"(여기서, "a" 및 "b"는 정수임)는 기의 탄소 원자수를 지칭한다. 지시된 기는 "a" 내지 "b"개(종점 포함)의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어, "C_1 내지 C_4 알킬" 기는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 알킬 기, 즉 CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$- 및 $(CH_3)_3C$-를 지칭한다. "a"와 "b"가 지정되지 않은 경우, 이러한 정의에 기재된 가장 넓은 범위를 가정하여야 한다.

[0025] 2개의 "R" 기가 "함께 결합되는" 것으로 기재되어 있는 경우, R 기 및 이들이 부착되어 있는 원자는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있다. 예를 들어, 제한 없이, NR^aR^b 기의 R^a와 R^b가 "함께 결합되는" 것으로 지시되어 있는 경우, 이는 이들이 서로 공유 결합되어 고리를 형성함을 의미한다:

[0026] 

[0027] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 완전 포화 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 모이어티(moiety)는 분지형 또는 직쇄일 수 있다. 분지형 알킬 기의 예에는 아이소-프로필, sec-부틸, t-부틸 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 직쇄 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 알킬 기는 1 내지 30개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본 명세서에 나타날 때마다, "1 내지 30"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 지칭하며; 예를 들어, "1 내지 30개의 탄소 원자"는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등, 종점을 포함하여 최대 30개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포함한다). 알킬 기는 또한 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬일 수 있다. 알킬 기는 또한 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0028] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬렌"은 2가 완전 포화 직쇄 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬

렌 기의 예에는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌 및 옥틸렌이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 알킬렌 기는 , 그 뒤를 따르는 탄소 원자수, 그 뒤를 따르는 "*"로 나타낼 수 있다. 예를 들어, 가 에틸렌을 나타낸다. 알킬렌 기는 1 내지 30개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본 명세서에 나타날 때마다, "1 내지 30"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 지칭하며; 예를 들어, "1 내지 30개의 탄소 원자"는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등, 종점을 포함하여 최대 30개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬렌"의 경우도 포함한다). 알킬렌 기는 또한 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬일 수 있다. 알킬렌 기는 또한 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 아킬렌 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 예를 들어, 저급 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기의 하나 이상의 수소를 대체하고/하거나, 동일 탄소 상의 두 수소 모두를 C_{3-6} 모노사이클릭 사이클로알킬 기(예를 들어, )로 치환함으로써 치환될 수 있다.

[0029] 본 명세서에 사용되는 용어 "알케닐"은 탄소 이중 결합(들)을 함유하는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 지칭하며, 이에는 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0030] 본 명세서에 사용되는 용어 "알키닐"은 탄소 삼중 결합(들)을 함유하는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 지칭하며, 이에는 1-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 알키닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0031] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이클로알킬"은 (이중 또는 삼중 결합이 없는) 완전 포화 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭(예컨대, 바이사이클릭) 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리들은 융합, 가교, 또는 스피로 방식으로 함께 결합될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 하나의 결합을 공유하는 2개의 고리를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "가교된 사이클로알킬"은 사이클로알킬이 비인접 원자들을 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 함유하는 화합물을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "스피로"는 1개의 원자를 공유하고 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 사이클로알킬 기는 고리(들) 내에 3 내지 30개의 원자, 고리(들) 내에 3 내지 20개의 원자, 고리(들) 내에 3 내지 10개의 원자, 고리(들) 내에 3 내지 8개의 원자 또는 고리(들) 내에 3 내지 6개의 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 모노-사이클로알킬 기의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이 포함되지만 어떠한 방식으로든 이로 한정되지 않는다. 융합된 사이클로알킬 기의 예는 데카하이드로나프탈레닐, 도데카하이드로-1H-페날레닐 및 테트라데카하이드로안트라세닐이고; 가교된 사이클로알킬 기의 예는 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 아다만타닐 및 노르보르나닐이며; 스피로 사이클로알킬 기의 예에는 스피로[3.3]헵탄 및 스피로[4.5]데칸이 포함된다.

[0032] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 고리 내에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭(예컨대, 바이사이클릭) 탄화수소 고리 시스템을 지칭하지만; 이중 결합이 하나 초과로 존재한다면, 이들은 모든 고리 전체에 걸쳐 완전히 비편재화된 파이-전자계를 형성할 수 없다(그렇지 않으면, 그 기는 본 명세서에 정의된 바와 같이 "아릴"일 것이다). 사이클로알케닐 기는 고리(들) 내에 3 내지 10개의 원자, 고리(들) 내에 3 내지 8개의 원자 또는 고리(들) 내에 3 내지 6개의 원자를 함유할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합, 가교 또는 스피로 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알케닐 기는 비치환될 수 있거나 치환될 수 있다.

[0033] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아릴"은, 모든 고리 전체에 걸쳐 완전히 비편재화된 파이-전자계를 갖는, 카르보사이클릭(모두 탄소) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭(예컨대, 바이사이클릭) 방향족 고리 시스템(2개의 카르보사이클릭 고리가 화학 결합을 공유하는 융합 고리 시스템을 포함함)을 지칭한다. 아릴 기 내의 탄소 원자의 개수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 아릴 기는 C_6-C_{14} 아릴 기, C_6-C_{10} 아릴 기 또는 C_6 아릴 기일 수 있다. 아릴 기의 예에는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0034] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 헤테로원자), 즉, 질소, 산소 및 황을 포함하지만 이로 한정되지 않는, 탄소 이외의 원소를 함유하는 모노사이클릭 또

는 멀티사이클릭(예컨대, 바이사이클릭) 방향족 고리 시스템(완전히 비편재화된 파이-전자계를 갖는 고리 시스템)을 지칭한다. 헤테로아릴 기의 고리(들) 내의 원자의 개수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴 기는 고리(들) 내에 4 내지 14개의 원자, 고리(들) 내에 5 내지 10개의 원자 또는 고리(들) 내에 5개 또는 6개의 원자, 예컨대 9개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자; 8개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 7개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 8개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 7개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 6개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 5개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로 원자; 5개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자; 4개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 또는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자를 함유할 수 있다. 더욱이, 용어 "헤테로아릴"은 2개의 고리, 예컨대 적어도 하나의 아릴 고리와 적어도 하나의 헤테로아릴 고리, 또는 적어도 2개의 헤테로아릴 고리가 적어도 하나의 화학 결합을 공유하는 융합 고리 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 고리의 예에는 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사다이아졸, 1,2,4-옥사다이아졸, 티아졸, 1,2,3-티아다이아졸, 1,2,4-티아다이아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 아이소옥사졸, 벤조아이소옥사졸, 아이소티아졸, 트라이아졸, 벤조트라이아졸, 티아다이아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 프테리딘, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린 및 트라이아진이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0035] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴(heteroalicyclyl)"은 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원, 최대 18원 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트라이사이클릭 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 탄소 원자는 1 내지 5개의 헤테로원자와 함께, 상기 고리 시스템을 구성한다. 헤테로사이클은 선택적으로 하나 이상의 불포화 결합을 함유할 수 있지만, 이러한 불포화 결합은 완전히 비편재화된 파이-전자계가 모든 고리 전체에 걸쳐 발생되지 않는 방식으로 위치된다. 헤테로원자(들)는 탄소 이외의 원소로서, 이에는 산소, 황, 및 질소가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 헤테로사이클은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오카르보닐 작용기를 추가로 함유하여, 그 정의에 옥소-시스템 및 티오-시스템, 예컨대 락탐, 락톤, 사이클릭 이미드, 사이클릭 티오이미드 및 사이클릭 카르바메이트가 포함되게 할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리들은 융합, 가교, 또는 스피로 방식으로 함께 결합될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 하나의 결합을 공유하는 2개의 고리를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "가교된 헤테로사이클릴" 또는 "가교된 헤테로알리사이클릴"은 헤테로사이클릴 또는 헤테로알리사이클릴이 비인접 원자들을 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 함유하는 화합물을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "스피로"는 1개의 원자를 공유하고 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 헤테로사이클릴 및 헤테로알리사이클릴 기는 고리(들) 내에 3 내지 30개의 원자, 고리(들) 내에 3 내지 20개의 원자, 고리(들) 내에 3 내지 10개의 원자, 고리(들) 내에 3 내지 8개의 원자 또는 고리(들) 내에 3 내지 6개의 원자를 함유할 수 있다. 예를 들어, 5개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 1개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 또는 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자를 함유할 수 있다. 추가적으로, 헤테로알리사이클릭 내의 임의의 질소는 4차화될 수 있다. 헤테로사이클릴 또는 헤테로알리사이클릭 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 그러한 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴" 기의 예에는 1,3-다이옥신, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 1,2-다이옥솔란, 1,3-다이옥솔란, 1,4-다이옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-다이티올, 1,3-다이티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 다이옥소피페라진, 하이단토인, 다이하이드로우라실, 트라이옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트라이아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 아이소옥사졸린, 아이소옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아제판, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설폭사이드, 티아모르폴린 설폰, 및 이들의 벤조-융합 유사체(예를 들어, 벤즈이미다졸리디논, 테트라하이드로퀴놀린, 및/또는 3,4-메틸렌다이옥시페닐)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 스피로 헤테로사이클릴 기의 예에는 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.4]옥탄 및 2-아자스피로[3.4]옥탄이 포함된다.

[0036] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아르알킬" 및 "아릴(알킬)"은, 치환체로서, 저급 알킬렌 기를 통해 연결된 아릴 기를 지칭한다. 아르알킬의 저급 알킬렌 및 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 예에는 벤질, 2-페

닐알킬, 3-페닐알킬 및 나프틸알킬이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0037] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로아르알킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은, 치환체로서, 저급 알킬렌 기를 통해 연결된 헤테로아릴 기를 지칭한다. 헤테로아르알킬의 저급 알킬렌 및 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 예에는 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 푸릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 아이소옥사졸릴알킬 및 이미다졸릴알킬 및 이들의 벤조-융합된 유사체가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0038] "헤테로알리사이클릴(알킬)" 및 "헤테로사이클릴(알킬)"은, 치환체로서, 저급 알킬렌 기를 통해 연결된 헤테로사이클릭 또는 헤테로알리사이클릭 기를 지칭한다. (헤테로알리사이클릴)알킬의 저급 알킬렌 및 헤테로사이클릴은 치환 또는 비치환될 수 있다. 예에는 테트라하이드로-2H-피란-4-일(메틸), 피페리딘-4-일(에틸), 피페리딘-4-일(프로필), 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일(메틸) 및 1,3-티아지난-4-일(메틸)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0039] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록시"는 -OH 기를 지칭한다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알콕시"는 화학식 -OR을 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)이며, 이는 본 명세서에 정의되어 있다. 알콕시의 비제한적인 목록은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시(아이소프로폭시), n-부톡시, 아이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 페녹시 및 벤족시이다. 알콕시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0041] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아실"은, 치환체로서, 카르보닐 기를 통해 연결된, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 및 헤테로사이클릴(알킬)을 지칭한다. 예에는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일 및 아크릴이 포함된다. 아실은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0042] "시아노" 기는 "-CN" 기를 지칭한다.

[0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "할로겐 원자" 또는 "할로겐"은 원소 주기율표의 7열의 방사선-안정성(radio-stable) 원자, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드 중 임의의 하나를 의미한다.

[0044] "티오카르보닐" 기는 "-C(=S)R" 기를 지칭하며, 여기서 R은 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 티오카르보닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0045] "O-카르바밀" 기는 "-OC(=O)N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-카르바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0046] "N-카르바밀" 기는 "ROC(=O)N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-카르바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0047] "O-티오카르바밀" 기는 "-OC(=S)-N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-티오카르바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0048] "N-티오카르바밀" 기는 "ROC(=S)N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-티오카르바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0049] "C-아미도" 기는 "-C(=O)N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. C-아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0050] "N-아미도" 기는 "RC(=O)N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0051] "S-설폰아미도" 기는 "-SO_2N(R_AR_B)" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐,

사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. S-설폰아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0052] "N-설폰아미도" 기는 "$RSO_2N(R_A)$-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-설폰아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0053] "O-카르복시" 기는 "RC(=O)O-" 기를 지칭하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있으며, 이는 본 명세서에 정의된 바와 같다. O-카르복시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0054] 용어 "에스테르" 및 "C-카르복시"는 "-C(=O)OR" 기를 지칭하며, 여기서 R은 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 에스테르 및 C-카르복시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0055] "니트로" 기는 " $-NO_2$" 기를 지칭한다.

[0056] "설페닐" 기는 "-SR" 기를 지칭하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 설페닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0057] "설피닐" 기는 "-S(=O)-R" 기를 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 설피닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0058] "설포닐" 기는 "SO_2R" 기를 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 설포닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0059] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "할로알킬"은 수소 원자 중 하나 이상이 할로겐으로 대체된 알킬 기(예를 들어, 모노-할로알킬, 다이-할로알킬, 트라이-할로알킬 및 폴리할로알킬)를 지칭한다. 그러한 기에는 클로로메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로메틸, 2-플루오로아이소부틸 및 펜타플루오로에틸이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 할로알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0060] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "할로알콕시"는 수소 원자 중 하나 이상이 할로겐으로 대체된 알콕시 기(예를 들어, 모노-할로알콕시, 다이-할로알콕시 및 트라이-할로알콕시)를 지칭한다. 그러한 기에는 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 1-클로로-2-플루오로메톡시 및 2-플루오로아이소부톡시가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 할로알콕시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0061] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노" 및 "비치환된 아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다.

[0062] "일치환된 아민" 기는 "$-NHR_A$" 기를 지칭하며, 여기서 R_A는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있으며, 이는 본 명세서에 정의된 바와 같다. R_A는 치환 또는 비치환될 수 있다. 일치환된 아민 기는, 예를 들어 모노-알킬아민 기, 모노-C_1-C_6 알킬아민 기, 모노-아릴아민 기, 모노-C_6-C_{10} 아릴아민 기 등을 포함할 수 있다. 일치환된 아민 기의 예에는 -NH(메틸), -NH(페닐) 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0063] "이치환된 아민" 기는 "$-NR_AR_B$" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있으며, 이는 본 명세서에 정의된 바와 같다. R_A 및 R_B는 독립적으로 치환 또는 비치환될 수 있다. 이치환된 아민 기는, 예를 들어 다이-알킬아민 기, 다이-C_1-C_6 알킬아민 기, 다이-아릴아민 기, 다이-C_6-C_{10} 아릴아민 기 등을 포함할 수 있다. 이치환된 아민 기의 예에는 $-N(메틸)_2$, -N(페닐)(메틸), -N(에틸)(메틸) 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0064] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "일치환된 아민(알킬)" 기는, 치환체로서, 저급 알킬렌 기를 통해 연결된 본 명세서에 제공된 바와 같은 일치환된 아민을 지칭한다. 일치환된 아민(알킬)은 치환 또는 비치환될 수 있다. 일치환된 아민(알킬) 기는, 예를 들어 모노-알킬아민(알킬) 기, 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 기, 모노-아릴아민(알킬) 기, 모노-C_6-C_{10} 아릴아민(C_1-C_6 알킬) 기 등을 포함할 수 있다. 일치환된 아민(알킬)기의 예에는

$-CH_2NH$(메틸), $-CH_2NH$(페닐), $-CH_2CH_2NH$(메틸), $-CH_2CH_2NH$(페닐) 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0065] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "이치환된 아민(알킬)" 기는, 치환체로서, 저급 알킬렌 기를 통해 연결된 본 명세서에 제공된 바와 같은 이치환된 아민을 지칭한다. 이치환된 아민(알킬)은 치환 또는 비치환될 수 있다. 이치환된 아민(알킬) 기는, 예를 들어 다이알킬아민(알킬) 기, 다이-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 기, 다이-아릴아민(알킬) 기, 다이-C_6-C_{10} 아릴아민(C_1-C_6 알킬) 기 등을 포함할 수 있다. 이치환된 아민(알킬)기의 예에는 $-CH_2N$(메틸)$_2$, $-CH_2N$(페닐)(메틸), $-NCH_2$(에틸)(메틸), $-CH_2CH_2N$(메틸)$_2$, $-CH_2CH_2N$(페닐)(메틸), $-NCH_2CH_2$(에틸)(메틸) 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0066] 치환체의 수가 명시되어 있지 않은 경우(예를 들어, 할로알킬), 하나 이상의 치환체가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로겐을 포함할 수 있다. 다른 예로서, "C_1-C_3 알콕시페닐"은 1, 2 또는 3개의 원자를 함유하는 하나 이상의 동일하거나 상이한 알콕시 기를 포함할 수 있다.

[0067] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 라디칼은, 라디칼을 함유하는 화학종이 다른 화학종에 공유 결합될 수 있도록, 단일 홀전자를 갖는 화학종을 나타낸다. 따라서, 이와 관련하여, 라디칼은 반드시 자유 라디칼은 아니다. 오히려, 라디칼은 더 큰 분자의 특정 부분을 나타낸다. 용어 "라디칼"은 용어 "기"와 상호교환 가능하게 사용될 수 있다.

[0068] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 그것이 투여되는 유기체에 대해 상당한 자극을 야기하지 않는 화합물의 염을 지칭하고, 그러한 염은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실시키지 않는다. 일부 실시 형태에서, 염은 화합물의 산 부가 염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기 산, 예컨대 할로겐화수소산(예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산(예컨대, 2,3-다이하이드록시프로필 다이하이드로겐 포스페이트)과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 유기 산, 예컨대 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 설폰산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 트라이플루오로아세트산, 벤조산, 살리실산, 2-옥소펜탄이산 또는 나프탈렌설폰산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 염기와 반응시켜 염, 예컨대 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 칼륨 또는 리튬 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염, 탄산 염, 중탄산 염, 다이사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C_1-C_7 알킬아민, 사이클로헥실아민, 트라이에탄올아민, 에틸렌다이아민과 같은 유기 염기의 염 및 아르기닌 및 라이신과 같은 아미노산과의 염을 형성함으로써 얻어질 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 경우, 당업자는 염이 질소-기반 기(예를 들어, NH_2)의 양성자화에 의해 형성되는 경우, 질소-기반 기는 양전하와 회합될 수 있고(예를 들어, NH_2는 NH_3^+가 될 수 있음), 양전하는 음으로 하전된 반대이온(예컨대, Cl^-)에 의해 균형이 이루어질 수 있음을 이해한다.

[0069] 잠복 감염된 HIV 세포는 전사적으로 침묵된 바이러스를 보유하며, 이것은 여전히 복제할 수 있어서 활성 HIV를 생성할 수 있다. 용어 "HIV 잠복기 역전제"는 HIV 전사를 자극하여, 잠복 감염된 HIV 세포를 복제성 HIV를 발현하는 세포로 변환시키는 작용제(소분자 및 단백질을 포함함)를 지칭한다. HIV 잠복기 역전제는 단백질 키나제 C 효능제(예컨대, 프로스트라틴, 브리오스타틴-1 및 인게놀), PD-1 억제제(예컨대, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, BGB-A317, 피딜리주맙, AMP-224, AMP-514, PDR001, REGN2810 및 MEDI0680), PD-L1 억제제(예컨대, 아테졸리주맙, 두르발루맙, 아벨루맙 및 BMS-936559), HDAC 억제제(예컨대, 보리노스타트, 파노비노스타트, 로미뎁신 및 발프로산), 포르볼 에스테르(예컨대, 포르볼 12-미리스테이트-13-아세테이트 및 (S)-tert-부틸-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)아세테이트) 및 브로모도메인 억제제(예컨대, JQ1, I-BET762, OTX015, I-BET151, CPI203, PFI-1, MS436, CPI-0610, RVX2135, FT-1101, BAY1238097, INCB054329, TEN-010, GSK2820151, ZEN003694, BAY-299, BMS-986158, ABBV-075 및 GS-5829)를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0070] 용어 "Bcl 단백질 억제제"는 프로-아폽토시스 Bcl 단백질(예컨대, Bak, Bax, Bim, Bid, tBid, Bad, Bik, PUMA, Bnip-1, Hrk, Bmf 및 Noxa)에 대한 항-아폽토시스 Bcl 단백질(예컨대, Bcl-2, Bcl-X_L, Bcl-W, Mcl-1 및 Bcl-2A1)의 결합을 억제하는 작용제(소분자 및 단백질을 포함함)를 지칭한다. Bcl 단백질 억제제는 베네토클락스, 나비토클락스, 오바토클락스, S55746, APG-2575, ABT-737, AMG176, AZD5991 및 APG-1252를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 추가의 Bcl 단백질 억제제는 국제 특허 출원 공개 WO2017/132474호, WO 2014/113413호 및 WO

2013/110890호, 및 미국 특허 출원 공개 제2015/0051189호 및 중국 특허 출원 CN 106565607호에 개시된 화합물을 포함하지만 이로 한정되지 않으며, 이들 출원 각각은 추가의 Bcl 단백질 억제제를 개시한다는 제한된 목적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 공동-면역침전, 형광 공명 에너지 전달(FRET), 표면 플라즈몬 공명(SPR) 및 형광 편광/이방성을 포함하지만 이로 한정되지 않는 단백질 결합 상호작용을 평가하는 다수의 방법이 있다.

[0071] 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명백히 나타나 있지 않다면, 각각의 중심은 독립적으로 R-배치 또는 S-배치 또는 이들의 혼합일 수 있음이 이해된다. 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수하거나, 거울상 이성질체적으로 풍부하거나, 라세미 혼합물이거나, 부분입체 이성질체적으로 순수하거나, 부분입체 이성질체적으로 풍부하거나, 또는 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 게다가, 하나 이상의 이중 결합(들)을 가져서 E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성질체를 생성하는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z, 또는 이들의 혼합일 수 있음이 이해된다. 마찬가지로, 기재된 임의의 화합물에서, 모든 호변이성질체 형태를 또한 포함시키고자 함이 이해된다.

[0072] 본 명세서에 개시된 화합물이 채워지지 않은 가수를 갖는 경우, 가수는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들어 수소-1(경수소) 및 수소-2(중수소)로 채워져야 함이 이해되어야 한다.

[0073] 본 명세서에 기재된 화합물이 동위원소로 표지될 수 있음이 이해된다. 중수소와 같은 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 기인되는, 예를 들어 증가된 생체내(*in vivo*) 반감기 또는 감소된 투여량 요건과 같은 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있다. 화합물 구조에 나타낸 바와 같은 각각의 화학 원소는 상기 원소의 임의의 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물 구조에서, 수소 원자가 화합물에 존재하는 것으로 명시적으로 개시되거나 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는, 수소-1(경수소) 및 수소-2(중수소)를 포함하지만 이로 한정되지 않는, 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 본 명세서에서의 화합물에 대한 언급은 그 문맥이 명백히 달리 나타내지 않는 한 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포함한다.

[0074] 본 명세서에 기재된 방법 및 병용물은 결정성 형태(이는 다형체로도 알려져 있으며, 이는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹 배열을 포함함), 비정질 상(phase), 염, 용매화물, 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매와의 용매화 형태로 존재한다. 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 비용매화 형태로 존재한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 약제학적으로 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등에 의한 결정화의 공정 동안 형성될 수 있다. 수화물이 용매가 물인 경우에 형성되거나, 알코올레이트가 용매가 알코올인 경우에 형성된다. 게다가, 본 명세서에 제공된 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라 용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본 명세서에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위하여 비용매화 형태와 등가인 것으로 여겨진다.

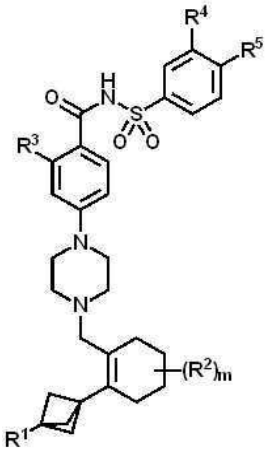
[0075] 일정 범위의 값이 제공되는 경우, 상한치 및 하한치, 그리고 그 범위의 상한치와 하한치 사이의 각각의 중간값이 실시 형태 내에 포함되는 것으로 이해된다.

[0076] 본 출원에 사용되는 용어 및 어구, 및 이들의 변형은, 특히 첨부된 청구범위에서, 달리 명백히 언급되지 않는 한, 제한적인 것과 대조적으로 개방형(open ended)인 것으로 해석되어야 한다. 전술한 것의 예로서, 용어 '포함하는'은 '제한 없이, 포함하는', '포함하지만, 이로 한정되지 않는' 등의 의미로 읽혀져야 하고; 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 '포함하는'은 '구비하는', '함유하는', 또는 '에 의해 특징지어지는'과 동의어이고, 포괄적 또는 개방형이고 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않고; 용어 '갖는'은 '적어도 갖는'으로 해석되어야 하고; 용어 '포함한다'는 '포함하지만 한정되지 않는다'로 해석되어야 하고; 용어 '예'는 논의에서 아이템의 예시적인 경우를 제공하기 위해 사용되고, 이의 총망라한 또는 제한적인 목록이 아니고; '바람직하게는', '바람직한', '원하는', 또는 '요망하는' 및 유사한 의미의 단어와 같은 용어의 사용은 소정의 특징부들이 구조 또는 기능에 결정적이거나, 본질적이거나, 또는 심지어는 중요한 것임을 내포하는 것으로 이해되어서는 안 되고, 대신에 단지 특정 실시 형태에서 이용될 수 있거나 이용될 수 없는 대안적 또는 추가의 특징부를 강조하고자 하는 것으로 이해되어야 한다. 게다가, 용어 "포함하는"은 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"과 동의어로 해석되어야 한다. 화합물, 조성물 또는 장치와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "포함하는"은 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 언급된 특징부들 또는 구성요소들을 포함하지만, 또한 추가의 특징부들 또는 구성요소들을 포함할 수 있음을 의미한다.

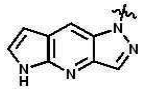
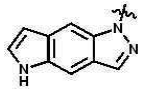
[0077] 본 명세서에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당업자는 문맥 및/또는 적용에 적절하게 복수를 단수로 번역하고/하거나 단수를 복수로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수 교환이 명료함을 위해 본 명세서에 명시적으로 기재될 수 있다. 부정 관사("a" 또는 "an")는 복수형을 배제하지 않는다. 소정의 측정치가 서로 상이한 종속항에서 언급된다는 사실만으로 이들 측정치의 조합이 유리하게 사용될 수 없음을 나타내지 않는다. 청구범위 내의 임의의 참조 부호는 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0078] 화합물

[0079] 본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0080] (I)

[0081] 상기 식에서, R^1은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민 및 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민으로부터 선택될 수 있고; 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로부터 선택될 수 있고; R^3은 수소, 할로겐, X-R^{3A},  및  로부터 선택될 수 있고; R^{3A}는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있고; R^4는 NO_2, S(O)R^6, SO_2R^6, 할로겐, 시아노 및 비치환된 C_1-C_6 할로알킬로부터 선택될 수 있고; R^5는 -X^1-(알크^1)$_n$-R^7 및 -X^2(CHR^8)-(알크^2)$_p$-X^3-R^9로부터 선택될 수 있고; 알크^1 및 알크^{2}는 독립적으로, 비치환된 C_1-C_4 알킬렌, 및 플루오로, 클로로, 비치환된 C_1-C_3 알킬 및 비치환된 C_1-C_3 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬렌으로부터 선택될 수 있고; R^6은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로부터 선택될 수 있고; R^7은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 하이드록시, 아미노 기, 치환 또는 비치환된, 일치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된, 이치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된 N-카르바밀, 치환 또는 비치환된 C-아미도 및 치환 또는 비치환된 N-아미도로부터 선택될 수 있고; R^8은 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬), 치환 또는 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 및 치환 또는 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬)로부터 선택될 수 있고; R^9는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택될 수 있고; m은 0, 1, 2 및 3일 수 있고; n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택될 수 있고; X, X^1, X^2 및 X^3은 독립적으로 -O-, -S- 및 -NH-로부터 선택될 수 있고; m이 2 또는 3일 때, 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬 또는

치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다.

[0082] 일부 실시 형태에서, R^1은 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1은 플루오로일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1은 클로로일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1은 수소일 수 있다.

[0083] 일부 실시 형태에서, R^1은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, R^1은 치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^1은 비치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 적합한 C_1-C_6 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, tert-부틸, 펜틸(분지형 및 직쇄) 및 헥실(분지형 및 직쇄)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, R^1은 비치환된 메틸 또는 비치환된 에틸일 수 있다.

[0084] 일부 실시 형태에서, R^1은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 예를 들어 치환 또는 비치환된 모노-할로 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 다이-할로 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 트라이-할로 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 테트라-할로 C_1-C_6 알킬 또는 치환 또는 비치환된 펜타-할로 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1은 비치환된 $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ 또는 $-CF_2CH_3$일 수 있다.

[0085] 일부 실시 형태에서, R^1은 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, R^1은 치환된 모노사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^1은 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다. 적합한 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬 기의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, [1.1.1]바이사이클로펜틸 및 사이클로헥실이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0086] 일부 실시 형태에서, R^1은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, R^1은 치환된 C_1-C_6 알콕시일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^1은 비치환된 C_1-C_6 알콕시일 수 있다. 적합한 C_1-C_6 알콕시 기의 예에는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시, 아이소부톡시, tert-부톡시, 펜톡시(분지형 및 직쇄) 및 헥속시(분지형 및 직쇄)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, R^1은 비치환된 메톡시 또는 비치환된 에톡시일 수 있다.

[0087] 일부 실시 형태에서, R^1은 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민, 예를 들어 메틸아민, 에틸아민, n-프로필아민, 아이소프로필아민, n-부틸아민, 아이소부틸아민, tert-부틸아민, 펜틸아민(분지형 및 직쇄) 및 헥실아민(분지형 및 직쇄)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸아민 또는 에틸아민일 수 있다.

[0088] 일부 실시 형태에서, R^1은 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 다이-C_1-C_6 알킬아민 내의 각각의 C_1-C_6 알킬은 동일하다. 다른 실시 형태에서, 다이-C_1-C_6 알킬아민 내의 각각의 C_1-C_6 알킬은 상이하다. 적합한 다이-C_1-C_6 알킬아민 기의 예에는 다이-메틸아민, 다이-에틸아민, (메틸)(에틸)아민, (메틸)(아이소프로필)아민 및 (에틸)(아이소프로필)아민이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0089] 일부 실시 형태에서, m은 0일 수 있다. m이 0일 때, 당업자는 R^2가 부착되어 있는 고리가 비치환되어 있음을 이해한다. 일부 실시 형태에서, m은 1일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m은 2일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m은 3일 수 있다.

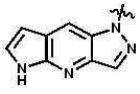
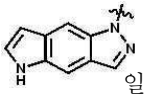
[0090] 일부 실시 형태에서, 1개의 R^2는 비치환된 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, tert-부틸, 펜틸(분지형 및 직쇄) 및 헥실(분지형 및 직쇄))일 수 있고, 존재한다면 임의의 다른

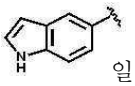
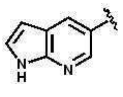
R^2는 독립적으로, 할로겐(예를 들어, 플루오로 또는 클로로), 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^2는 독립적으로, 비치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들로부터 선택될 수 있다.

[0091] 일부 실시 형태에서, m은 2일 수 있고; 각각의 R^2는 같은 자리(geminal)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m은 2일 수 있고; 각각의 R^2는 이웃자리(vicinal)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m은 2일 수 있고; 각각의 R^2는 비치환된 메틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m은 2일 수 있고; 각각의 R^2는 비치환된 같은 자리 메틸일 수 있다.

[0092] 일부 실시 형태에서, 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환된 모노사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들을 형성할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들을 형성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합되어 비치환된 사이클로프로필을 형성할 수 있다.

[0093] 일부 실시 형태에서, 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환된 모노사이클릭 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환된 모노사이클릭 3원 내지 6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 적합한 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 6원 헤테로사이클릴 기의 예에는 아지리딘, 옥시란, 아제티딘, 옥세탄, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 이미다졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 테트라하이드로피란, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 및 다이옥산이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0094] 일부 실시 형태에서, R^3은  일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^3은  일 수 있다.

[0095] 일부 실시 형태에서, R^3은 X-R^{3A}일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 -O-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 -S-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 -NH-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{3A}는  일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{3A}는  일 수 있다.

[0096] 일부 실시 형태에서, R^{3A}는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{3A}는 치환된 5원 내지 10원 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^{3A}는 치환된 5원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{3A}는 비치환된 5원 내지 10원 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^{3A}는 비치환된 5원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 적합한 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴 기의 예에는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 아이소옥사졸, 티아졸, 아이소티아졸, 트라이아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤로-피롤, 피롤로-푸란, 피롤로-티오펜, 인돌, 아이소인돌, 인돌리진, 인다졸,

벤즈이미다졸, 아자인돌, 아자인다졸, 푸린, 벤조푸란, 아이소벤조푸란, 벤조티오펜, 아이소벤조티오펜, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴녹살린, 프탈라진, 퀴나졸린, 신놀린, 1,8-나프티리딘, 피리도-피리미딘 및 프테리딘이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0097] 일부 실시 형태에서, R^3은 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^3은 할로겐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^3은 플루오로 또는 클로로일 수 있다.

[0098] 일부 실시 형태에서, R^4는 NO_2일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 시아노일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 할로겐일 수 있다.

[0099] 일부 실시 형태에서, R^4는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 $-CF_3$일 수 있다.

[0100] 일부 실시 형태에서, R^4는 $S(O)R^6$일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 SO_2R^6일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 SO_2CF_3일 수 있다.

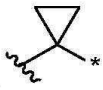
[0101] 일부 실시 형태에서, R^6은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, R^6은 치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^6은 비치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들일 수 있다.

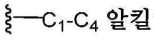
[0102] 일부 실시 형태에서, R^6은 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, R^6은 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^6은 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다. 적합한 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬 기의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, [1.1.1]바이사이클로펜틸 및 사이클로헥실이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0103] 일부 실시 형태에서, R^6은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 $-CF_3$일 수 있다.

[0104] 일부 실시 형태에서, R^5는 $-X^1-(\text{알크}^1)_n-R^7$일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^1은 -O-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^1은 -S-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X1은 -NH-일 수 있다.

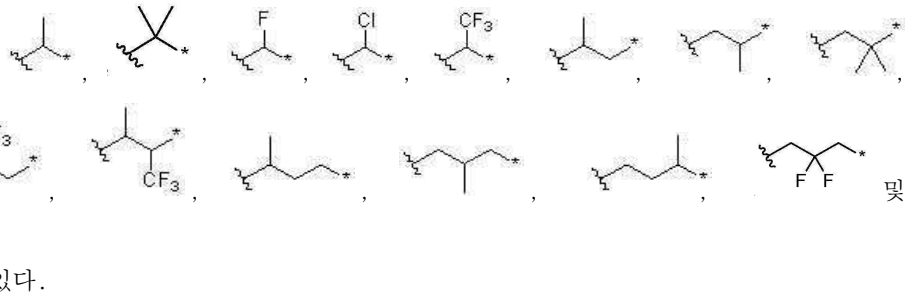
[0105] 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 비치환된 $-(CH_2)_{1-4}-*$일 수 있으며, 여기서 "*"는 R^7에 대한 부착점을 나타낸다.

일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 , , ,  또는 일 수 있다.

[0106] 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 치환된 

일 수 있으며, 여기서 "*"는 R^7에 대한 부착점을 나타낸다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 치환된 메틸렌, 치환된 에틸렌, 치환된 프로필렌 또는 치환된 부틸렌일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 할로겐(예컨대, 플루오로 또는 클로로) 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들로 일치환될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 알크^{1}은 비치환된 C_1-C_3 할로알킬, 예컨대 본 명세서에 기재

된 것들로 일치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 플루오로 또는 비치환된 메틸로 일치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 1개의 플루오로 및 1개의 비치환된 C_1-C_3 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들로 이치환될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 알크^{1}은 1개의 비치환된 C_1-C_3 할로알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들, 및 1개의 비치환된 C_1-C_3 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들로 이치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 1개의 플루오로 및 1개의 비치환된 메틸로 이치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 본 명세서에 기재된 것들로부터, 2개의 독립적으로 선택되는 비치환된 C_1-C_3 알킬 기로 이치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 비치환된 메틸로 이치환될 수 있다.

[0107] 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 

로부터 선택될 수 있다.

[0108] 일부 실시 형태에서, n은 0일 수 있다. n이 0일 때, 당업자는 X^{1}이 R^{7}에 직접 연결되어 있음을 이해한다. 일부 실시 형태에서, n은 1일 수 있다.

[0109] 일부 실시 형태에서, R^{7}은 치환 또는 비치환된, 일치환된 아민 기일 수 있다. 예를 들어, R^{7}은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_6-C_{10} 아릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬(비치환된 C_1-C_6 알킬), 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_6-C_{10} 아릴(비치환된 C_1-C_6 알킬), 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴(비치환된 C_1-C_6 알킬) 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(비치환된 C_1-C_6 알킬)로 일치환된 아미노 기일 수 있다. 적합한 일치환된 아민 기의 예에는 -NH(메틸), -NH(아이소프로필), -NH(사이클로프로필), -NH(페닐), -NH(벤질) 및 -NH(피리딘-3-일)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0110] 일부 실시 형태에서, R^{7}은 치환 또는 비치환된, 이치환된 아민 기일 수 있다. 예를 들어, R^{7}은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_6-C_{10} 아릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_6 사이클로알킬(비치환된 C_1-C_6 알킬), 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_6-C_{10} 아릴(비치환된 C_1-C_6 알킬), 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴(비치환된 C_1-C_6 알킬) 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(비치환된 C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 2개의 치환체로 치환된 아미노 기일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 2개의 치환체는 동일할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 2개의 치환체는 상이할 수 있다. 적합한 이치환된 아민 기의 예에는 -N(메틸)$_2$, -N(에틸)$_2$, -N(아이소프로필)$_2$, -N(벤질)$_2$, -N(에틸)(메틸), -N(아이소프로필)(메틸), -N(에틸)(아이소프로필), -N(페닐)(메틸) 및 -N(벤질)(메틸)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0111] 일부 실시 형태에서, R^{7}은 치환 또는 비치환된 N-카르바밀, 치환 또는 비치환된 C-아미도 및 치환 또는 비치환

된 N-아미도로부터 선택될 수 있다.

[0112] 일부 실시 형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_{10} 사이클로알킬일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된 바이사이클릭 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 예를 들어 가교된, 융합된 또는 스피로 C_3-C_{10} 사이클로알킬일 수 있다. 적합한 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_3-C_{10} 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 스피로[3.3]헵틸, 스피로[2.3]헥실, 스피로[3.4]옥틸, 스피로[3.5]노닐, 스피로[3.6]데실, 스피로[2.4]헵틸, 스피로[4.4]노닐, 스피로[4.5]데실, 스피로[2.5]옥틸, 스피로[3.5]노닐, 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 바이사이클로[2.1.1]헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 데카하이드로나프탈레닐, 옥타하이드로-1H-인데닐, 옥타하이드로펜탈레닐, 바이사이클로[4.2.0]옥틸, 바이사이클로[2.1.0]펜틸 및 바이사이클로[3.2.0]헵틸을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0113] 일부 실시 형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 스피로사이클로알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 치환된 C_6-C_{10} 스피로사이클로알킬일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^7은 비치환된 C_6-C_{10} 스피로사이클로알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된 -사이클로프로필-사이클로부틸 스피로알킬, -사이클로프로필-사이클로펜틸 스피로알킬, -사이클로프로필-사이클로헥실 스피로알킬, -사이클로프로필-사이클로헵틸 스피로알킬, -사이클로프로필-사이클로옥틸 스피로알킬, -사이클로부틸-사이클로프로필 스피로알킬, -사이클로부틸-사이클로부틸 스피로알킬, -사이클로부틸-사이클로펜틸 스피로알킬, -사이클로부틸-사이클로헥실 스피로알킬, -사이클로부틸-사이클로헵틸 스피로알킬, -사이클로펜틸-사이클로프로필 스피로알킬, -사이클로펜틸-사이클로부틸 스피로알킬, -사이클로펜틸-사이클로펜틸 스피로알킬, 사이클로펜틸-사이클로헥실 스피로알킬, -사이클로헥실-사이클로프로필 스피로알킬, -사이클로헥실-사이클로부틸 스피로알킬, -사이클로헥실-사이클로펜틸 스피로알킬, -사이클로헵틸-사이클로프로필 스피로알킬, -사이클로헵틸-사이클로부틸 스피로알킬 또는 -사이클로옥틸-사이클로프로필 스피로알킬일 수 있다.

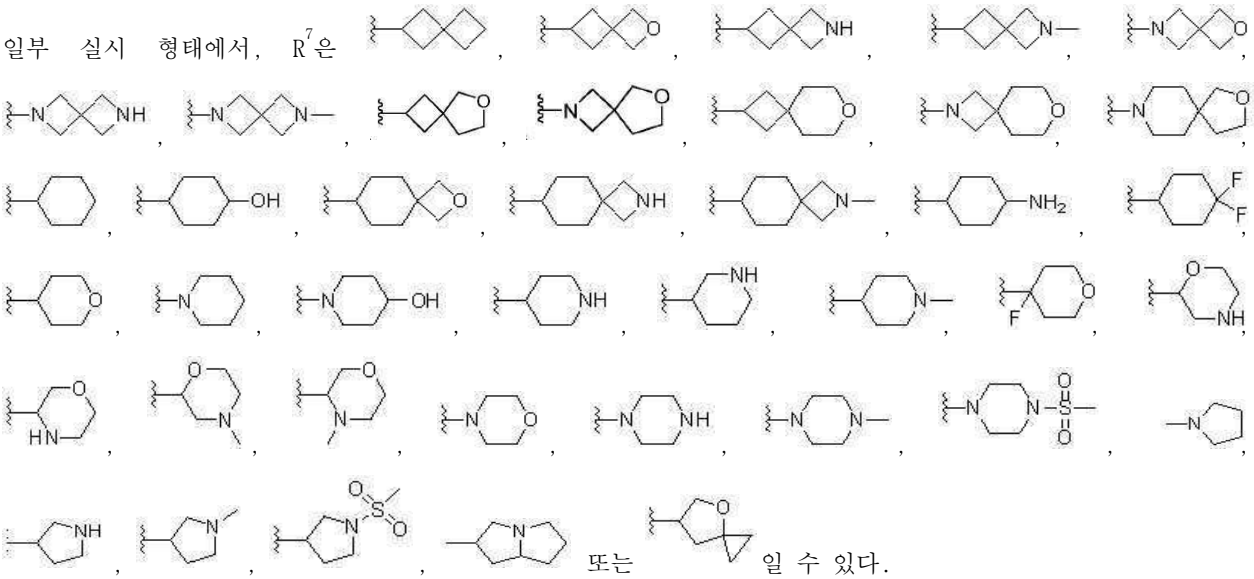
[0114] 일부 실시 형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^7은 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 10원 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된 바이사이클릭 5원 내지 10원 헤테로사이클릴, 예를 들어 융합된, 가교된 또는 스피로 5원 내지 10원 헤테로사이클릴일 수 있다. 적합한 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 기는 아지리딘, 옥시란, 아제티딘, 옥세탄, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 이미다졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 테트라하이드로피란, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 다이옥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2-아자스피로[3.4]옥탄, 6-옥사스피로[3.4]옥탄, 6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄, 7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난, 7-옥사스피로[3.5]노난 및 2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 3원 내지 10원 헤테로사이클릴은 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 3원 내지 10원 헤테로사이클릴은 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 3원 내지 10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 질소 원자 상에서 치환될 수 있다.

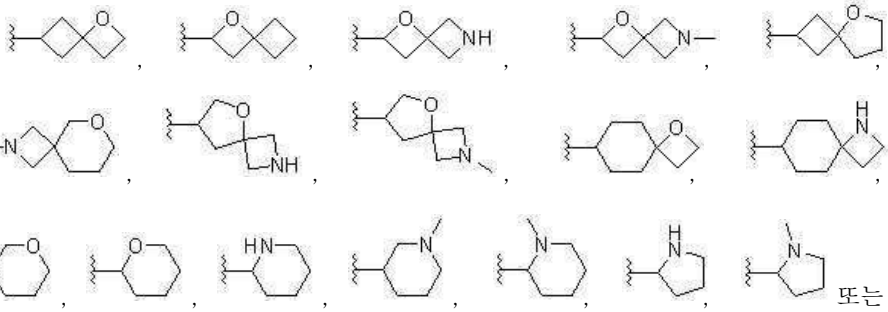
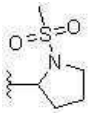
[0115] 일부 실시 형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^7은 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된 아자스피로헥산, 아자스피로헵탄, 아자스피로옥탄, 옥사스피로헥산, 옥사스피로헵탄, 옥사스피로옥탄, 다이아자스피로헥산, 다이아자스피로헵탄, 다이아자스피로옥탄, 다이옥사스피로헥산, 다이옥사스피로헵탄, 다이옥사스피로옥탄, 옥사-아자스피로헥산, 옥사-아자스피로헵탄 또는 옥사-아자스피로옥탄일 수 있다. 적합한 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 기는 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2-아자스피로[3.4]옥탄, 6-옥사스피로[3.4]옥탄,

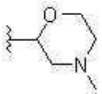
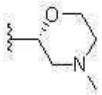
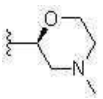
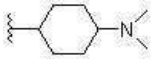
6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄, 7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난, 7-옥사스피로[3.5]노난 및 2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴은 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴은 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환된 6원 내지 10원 스피로헤테로사이클릴은 하나 이상의 질소 원자 상에서 치환될 수 있다.

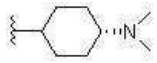
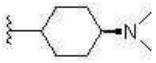
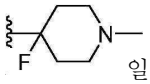
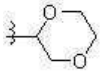
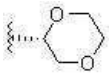
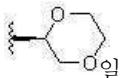
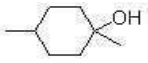
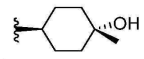
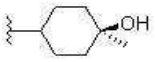
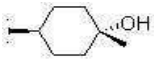
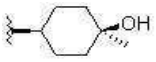
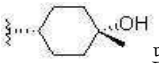
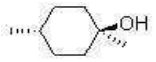
[0116] 일부 실시 형태에서, R^7은 하이드록시 또는 아미노일 수 있다.

[0117] 일부 실시 형태에서, R^7은 비치환될 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^7은 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 비치환된 C_1-C_6 알킬(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 비치환된 C_1-C_6 알콕시(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 플루오로, 클로로, 하이드록시 및 $-SO_2-$(비치환된 C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있다. 예를 들어, R^7의 C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 일치환된 아민 기, 이치환된 아민 기, N-카르바밀, C-아미도 및 N-아미도 기는 상기 언급된 치환체들 중 임의의 것으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있다.

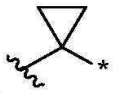
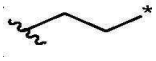
[0118] 일부 실시 형태에서, R^7은  또는 일 수 있다.

[0119] 일부 실시 형태에서, R^7은  또는  일 수 있다.

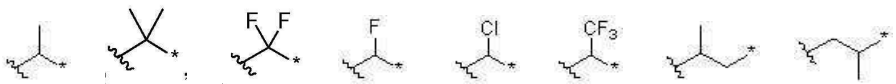
[0120] 일부 실시 형태에서, R^7은  일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, R^7은  또는  일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은  일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서 R^7

은  또는 일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서 R^7은  또는 일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서 R^7은  또는 , 예컨대 , ,  또는 일 수 있다.

[0121] 일부 실시 형태에서, R^5는 $-X^2-(CHR^8)-(알크^2)_p-X^3-R^9$일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^2는 -O-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^2는 -S-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^2는 -NH-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^3은 -O-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^3은 -S-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^3은 -NH-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^2는 -NH-일 수 있고, X^3은 -S-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^2는 -O-일 수 있고, X^3은 -S-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^2는 -NH-일 수 있고, X^3은 -O-일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X^2는 -O-일 수 있고, X^3은 -O-일 수 있다.

[0122] 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 비치환된 $-(CH_2)_{1-4}-*$일 수 있으며, 여기서 "*"는 X^3에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 비치환된 메틸렌, 비치환된 에틸렌, 비치환된 프로필렌 또는 비치환된 부틸렌일 수 있다. 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 ,  또는 일 수 있다.

[0123] 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 치환된 일 수 있으며, 여기서 "*"는 X^3에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 치환된 메틸렌, 치환된 에틸렌, 치환된 프로필렌 또는 치환된 부틸렌일 수 있다. 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 플루오로 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들로 일치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 플루오로 또는 비치환된 메틸로 일치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 1개의 플루오로 및 1개의 비치환된 C_1-C_3 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들로 이치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 1개의 플루오로 및 1개의 비치환된 메틸로 이치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들로부터 독립적으로 선택되는 2개로 이치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, $알크^2$는 비치환된 메틸로 이치환될 수 있다.

[0124] 일부 실시 형태에서, $알크^2$는   및 로부터 선택될 수 있다.

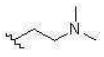
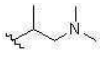
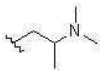
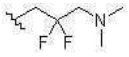
[0125] 일부 실시 형태에서, p는 0일 수 있다. p가 0일 때, 당업자는 (CHR^8) 기가 X^3에 직접 연결되어 있음을 이해한다. 일부 실시 형태에서, p는 1일 수 있다.

[0126] 일부 실시 형태에서, R^8의 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 C_1-C_6 알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^8의 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 3원 내지 10원 헤테로사이클릴은 모노사이클릭일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 3원 내지 10원 헤테로사이클릴은 바이사이클릭일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 3원 내지 10원 헤테로사이클릴은 탄소 원자를 통해 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 C_1-C_6 알킬에 연결될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 3원 내지 10원 헤테로사이클릴은 비치환될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 3원 내지 10원 헤테로사이클릴은 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 3원 내지 10원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. R^8의 적합한 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 기의 예에는 아지리딘, 옥시란, 아제티딘, 옥세탄, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 이미다졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 테트라하이드로피란, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 다이옥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2-아자스피로[3.4]옥탄, 6-옥사스피로[3.4]옥탄, 6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄, 7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난, 7-옥사스피로[3.5]노난 및 2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, R^8의 C_1-C_6 알킬은 비치환된 메틸 또는 비치환된 에틸일 수 있고, R^8의 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴은 피페리딘, 테트라하이드로피란, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 다이옥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2-아자스피로[3.4]옥탄, 6-옥사스피로[3.4]옥탄, 6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄, 7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난, 7-옥사스피로[3.5]노난 또는 2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸일 수 있다.

[0127] 일부 실시 형태에서, R^8은 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^8의 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 C_1-C_6 알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 C_1-C_6 알킬은 비치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴은 질소 원자를 통해 R^8의 C_1-C_6 알킬에 연결될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴은 탄소 원자를 통해 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 C_1-C_6 알킬에 연결될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴은 비치환될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴은 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴은 하나 이상의 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴은 아자스피로헥산, 아자스피로헵탄, 아자스피로옥탄, 옥사스피로헥산, 옥사스피로헵탄, 옥사스피로옥탄, 다이아자스피로헥산, 다이아자스피로헵탄, 다이아자스피로옥탄, 다이옥사스피로헥산, 다이옥사스피로헵탄, 다이옥사스피로옥탄, 옥사-아자스피로헥산, 옥사-아자스피로헵탄 또는 옥사-아자스피로옥탄일 수 있다. R^8의 적합한 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴의 예에는 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2-아자스피로[3.4]옥탄, 6-옥사스피로[3.4]옥탄, 6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄, 7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난, 7-옥사스피로[3.5]노난 및 2-옥사

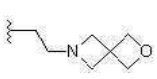
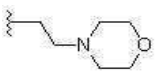
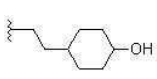
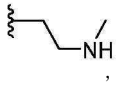
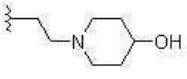
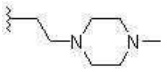
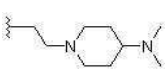
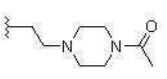
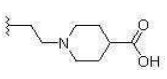
-8-아자스피로[4.5]데칸이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 치환 또는 비치환된 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)의 C_1-C_6 알킬은 비치환된 메틸 또는 비치환된 에틸일 수 있고, R^8의 6원 내지 10원 스피로 헤테로사이클릴은 아자스피로헥산, 아자스피로헵탄, 아자스피로옥탄, 옥사스피로헥산, 옥사스피로헵탄, 옥사스피로옥탄, 다이아자스피로헥산, 다이아자스피로헵탄, 다이아자스피로옥탄, 다이옥사스피로헥산, 다이옥사스피로헵탄, 다이옥사스피로옥탄, 옥사-아자스피로헥산, 옥사-아자스피로헵탄 또는 옥사-아자스피로옥탄, 예를 들어 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2-아자스피로[3.4]옥탄, 6-옥사스피로[3.4]옥탄, 6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄, 7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난, 7-옥사스피로[3.5]노난 또는 2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸일 수 있다.

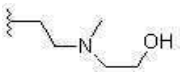
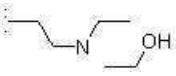
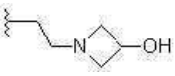
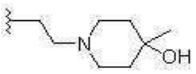
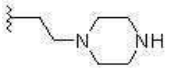
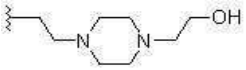
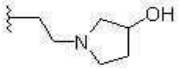
[0128] 일부 실시 형태에서, R^8은 치환 또는 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬), 예를 들어 다이-C_1-C_6 알킬아민(에틸), 다이-C_1-C_6 알킬아민(프로필), 다이-C_1-C_6 알킬아민(부틸), 다이-C_1-C_6 알킬아민(펜틸) 또는 다이-C_1-C_6 알킬아민(헥실)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 다이-C_1-C_6 알킬아민 내의 각각의 C_1-C_6 알킬 기는 동일할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 다이-C_1-C_6 알킬아민 내의 각각의 C_1-C_6 알킬 기는 상이할 수 있다. 적합한 치환 또는 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬)은 -N(메틸)$_2$, -N(에틸)$_2$, -N(n-프로필)$_2$, -N(아이소프로필)$_2$, -N(t-부틸)$_2$, -N(에틸)(메틸), -N(아이소프로필)(메틸), -N(t-부틸)(메틸) 및 -N(아이소프로필)(에틸)을 포함하지만 이로 한정되지 않으며; 각각은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬 기에 연결된다.

[0129] 일부 실시 형태에서, R^8은 치환 또는 비치환된 다이-메틸아민(C_1-C_6 알킬), 예를 들어 , , , , , , , ,  또는  일 수 있다.

[0130] 일부 실시 형태에서, R^8은 치환 또는 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬), 예를 들어 치환 또는 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민(에틸), 모노-C_1-C_6 알킬아민(프로필), 모노-C_1-C_6 알킬아민(부틸), 모노-C_1-C_6 알킬아민(펜틸) 또는 모노-C_1-C_6 알킬아민(헥실)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 기의 C_1-C_6 알킬은 비치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들일 수 있다.

[0131] 일부 실시 형태에서, R^8은 비치환될 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^8은 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^8은 비치환된 C_1-C_6 알킬(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 비치환된 C_1-C_6 알콕시(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 비치환된 아실(C_1-C_6 알킬)(예를 들어, 아세틸 또는 벤조일), 비치환된 C-카르복시(예를 들어, -CO_2H, -CO_2-C_1-C_6 알킬, -CO_2-C_3-C_6 사이클로알킬 또는 -CO_2-C_6-C_{10} 아릴), 플루오로, 클로로 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있다. 예를 들어, R^8의 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬), 다이-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 및 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 기는 상기 언급된 치환체들 중 임의의 것으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있다.

[0132] 일부 실시 형태에서, R^8은 , , , , , , , , ,  또는  일 수 있다.

[0133] 일부 실시 형태에서, R^8은 , , , , , , 또는  일 수 있다.

[0134] 일부 실시 형태에서, R^9는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_6-C_{10} 아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^9는 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_6-C_{10} 아릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^9는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 C_6-C_{10} 아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^9는 치환된 페닐 또는 치환된 나프틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^9는 비치환된 페닐 또는 비치환된 나프틸일 수 있다.

[0135] 일부 실시 형태에서, R^9는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^9는 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^9는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^9는 모노사이클릭 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, R^9는 바이사이클릭 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 적합한 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴은 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 아이소옥사졸, 티아졸, 아이소티아졸, 트라이아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤로-피롤, 피롤로-푸란, 피롤로-티오펜, 인돌, 아이소인돌, 인돌리진, 인다졸, 벤즈이미다졸, 아자인돌, 푸린, 벤조푸란, 아이소벤조푸란, 벤조티오펜, 아이소벤조티오펜, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴녹살린, 프탈라진, 퀴나졸린, 신놀린, 1,8-나프티리딘, 피리도-피리미딘 및 프테리딘을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0136] 일부 실시 형태에서, R^3은 수소 또는 할로겐이다. 예를 들어, 일 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 상기 식에서

[0137] R^1은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민 및 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0138] 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0139] m이 2 또는 3일 때, 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0140] R^3은 수소 또는 할로겐이고;

[0141] R^4는 NO_2, $S(O)R^6$, SO_2R^6, 할로겐, 시아노 및 비치환된 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0142] R^5는 $-X^1-(\text{알크}^1)_n-R^7$ 및 $-X^2(CHR^8)-(\text{알크}^2)_p-X^3-R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0143] 알크^1 및 알크^{2}는 독립적으로, 비치환된 C_1-C_4 알킬렌, 및 플루오로, 클로로, 비치환된 C_1-C_3 알킬 및 비치환된 C_1-C_3 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬렌으로부터 선택되고;

[0144] R^6은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0145] R^7은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 하이드록시, 아미노, 치환 또는 비치환된, 일치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된, 이치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된 N-카르바밀, 치환 또는 비치환된 C-아미도 및 치환 또는 비치환된 N-아미도로부터 선택되고;

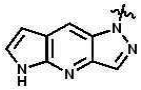
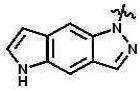
[0146] R^8은 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬), 치환 또는 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 및 치환 또는 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬)로부터 선택되고;

[0147] R^9는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택되고;

[0148] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0149] n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고;

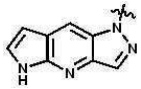
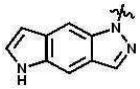
[0150] X^1, X^2 및 X^3은 독립적으로, -O-, -S- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0151] 일부 실시 형태에서, R^3은 X-R^{3A},  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 일 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 상기 식에서

[0152] R^1은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민 및 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0153] 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0154] m이 2 또는 3일 때, 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0155] R^3은 X-R^{3A},  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0156] R^{3A}는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0157] R^4는 NO_2, S(O)R^6, SO_2R^6, 할로겐, 시아노 및 비치환된 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0158] R^5는 -X^1-(알크^1)$_n$-R^7 및 -X^2(CHR^8)-(알크^2)$_p$-X^3-R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0159] 알크^1 및 알크^{2}는 독립적으로, 비치환된 C_1-C_4 알킬렌, 및 플루오로, 클로로, 비치환된 C_1-C_3 알킬 및 비치환된 C_1-C_3 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬렌으로부터 선택되고;

[0160] R^6은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0161] R^7은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 하이드록시, 아미노, 치환 또는 비치환된, 일치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된, 이치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된 N-카르바밀, 치환 또는 비치환된 C-아미도 및 치환 또는 비치환된 N-아미도로부터 선택되고;

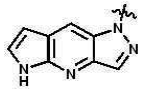
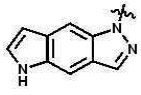
[0162] R^8은 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬), 치환 또는 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 및 치환 또는 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬)로부터 선택되고;

[0163] R^9는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택되고;

[0164] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0165] n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고;

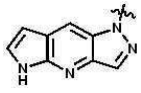
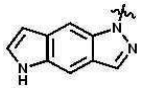
[0166] X, X^1, X^2 및 X^3은 독립적으로, -O-, -S- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0167] 일부 실시 형태에서, R^3은 X-R^{3A},  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^1 및 X^2는 -NH-이다. 예를 들어, 일 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 상기 식에서

[0168] R^1은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민 및 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0169] 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0170] m이 2 또는 3일 때, 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0171] R^3은 X-R^{3A},  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0172] R^{3A}는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0173] R^4는 NO_2, S(O)R^6, SO_2R^6, 할로겐, 시아노 및 비치환된 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0174] R^5는 -X^1-(알크^1)$_n$-R^7 및 -X^2(CHR^8)-(알크^2)$_p$-X^3-R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0175] 알크^1 및 알크^{2}는 독립적으로, 비치환된 C_1-C_4 알킬렌, 및 플루오로, 클로로, 비치환된 C_1-C_3 알킬 및 비치환된 C_1-C_3 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬렌으로부터 선택되고;

[0176] R^6은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0177] R^7은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 하이드록시, 아미노, 치환 또는 비치환된, 일치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된, 이치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된 N-카르바밀, 치환 또는 비치환된 C-아미도 및 치환 또는 비치환된 N-아미도로부터 선택되고;

[0178] R^8은 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬), 치환 또는 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 및 치환 또는 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬)로부터 선택되고;

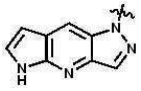
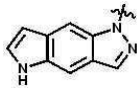
[0179] R^9는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택되고;

[0180] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0181] n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고;

[0182] X^1 및 X^2는 -NH-이고;

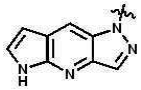
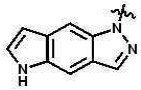
[0183] X 및 X^3은 독립적으로, -O-, -S- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0184] 일부 실시 형태에서, R^1은 전술된 바와 같되, 단, 그것은 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$이 아니고; R^3은 X-R^{3A},  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^1 및 X^2는 -NH-이다. 예를 들어, 일 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 상기 식에서

[0185] R^1은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민 및 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$이 아니고;

[0186] 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0187] m이 2 또는 3일 때, 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0188] R^3은 X-R^{3A},  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0189] R^{3A}는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0190] R^4는 NO_2, S(O)R^6, SO_2R^6, 할로겐, 시아노 및 비치환된 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0191] R^5는 $-X^1$-(알킬^1)$_n$-R^7 및 $-X^2$(CHR^8)-(알킬^2)$_p$-X^3-R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0192] 알크^{1} 및 알크^{2}는 독립적으로, 비치환된 C_1-C_4 알킬렌, 및 플루오로, 클로로, 비치환된 C_1-C_3 알킬 및 비치환된 C_1-C_3 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬렌으로부터 선택되고;

[0193] R^6은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0194] R^7은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 하이드록시, 아미노, 치환 또는 비치환된, 일치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된, 이치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된 N-카르바밀, 치환 또는 비치환된 C-아미도 및 치환 또는 비치환된 N-아미도로부터 선택되고;

[0195] R^8은 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬), 치환 또는 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 및 치환 또는 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬)로부터 선택되고;

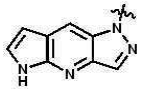
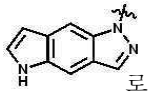
[0196] R^9는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택되고;

[0197] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0198] n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고;

[0199] X^1 및 X^2는 -NH-이고;

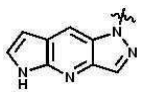
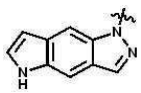
[0200] X 및 X^3은 독립적으로, -O-, -S- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0201] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$이고; R^3은 X-R^{3A},  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^1 및 X^2는 -NH-이다. 예를 들어, 일 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 상기 식에서

[0202] R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$이고;

[0203] 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0204] m이 2 또는 3일 때, 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0205] R^3은 X-R^{3A},  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0206] R^{3A}는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0207] R^4는 NO_2, S(O)R^6, SO_2R^6, 할로겐, 시아노 및 비치환된 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0208] R^5는 $-X^1$-(알크^1)$_n$-R^7 및 $-X^2(CHR^8)$-(알크^2)$_p$-X^3-R^9로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0209] 알크^{1} 및 알크^{2}는 독립적으로, 비치환된 C_1-C_4 알킬렌, 및 플루오로, 클로로, 비치환된 C_1-C_3 알킬 및 비치환된 C_1-C_3 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬렌으로부터 선택되고;

[0210] R^6은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0211] R^7은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 하이드록시, 아미노, 치환 또는 비치환된, 일치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된, 이치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된 N-카르바밀, 치환 또는 비치환된 C-아미도 및 치환 또는 비치환된 N-아미도로부터 선택되고;

[0212] R^8은 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬), 치환 또는 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 및 치환 또는 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬)로부터 선택되고;

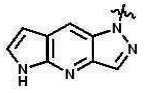
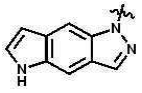
[0213] R^9는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택되고;

[0214] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0215] n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고;

[0216] X^1 및 X^2는 -NH-이고;

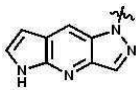
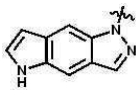
[0217] X 및 X^3은 독립적으로, -O-, -S- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0218] 일부 실시 형태에서, R^3은 X-R^{3A},  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고; X^1 및 X^2는 -O-이다. 예를 들어, 일 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 상기 식에서

[0219] R^1은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민 및 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0220] 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0221] m이 2 또는 3일 때, 각각의 R^2는 독립적으로, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^2 기가, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0222] R^3은 X-R^{3A},  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0223] R^{3A}는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0224] R^4는 NO_2, $S(O)R^6$, SO_2R^6, 할로겐, 시아노 및 비치환된 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0225] R^5는 $-X^1-(알크^1)_n-R^7$ 및 $-X^2(CHR^8)-(알크^2)_p-X^3-R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0226] $알크^1$ 및 $알크^2$는 독립적으로, 비치환된 C_1-C_4 알킬렌, 및 플루오로, 클로로, 비치환된 C_1-C_3 알킬 및 비치환된 C_1-C_3 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬렌으로부터 선택되고;

[0227] R^6은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0228] R^7은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴, 하이드록시, 아미노, 치환 또는 비치환된, 일치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된, 이치환된 아민 기, 치환 또는 비치환된 N-카르바밀, 치환 또는 비치환된 C-아미도 및 치환 또는 비치환된 N-아미도로부터 선택되고;

[0229] R^8은 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬), 치환 또는 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬) 및 치환 또는 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민(C_1-C_6 알킬)로부터 선택되고;

[0230] R^9는 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택되고;

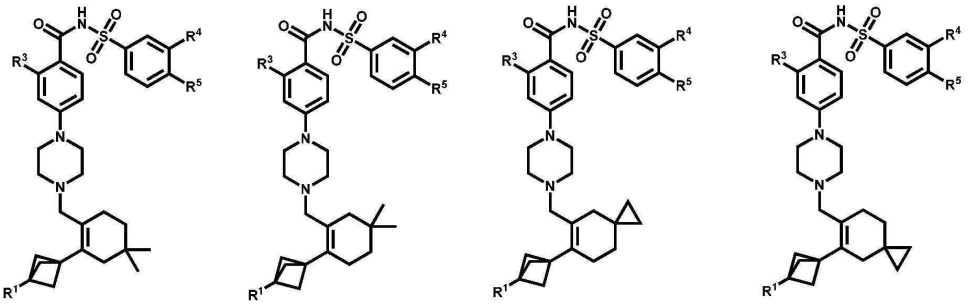
[0231] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0232] n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고;

[0233] X^1 및 X^2는 -O-이고;

[0234] X 및 X^3은 독립적으로, -O-, -S- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

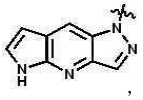
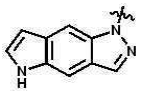
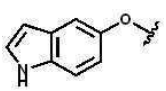
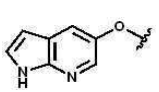
[0235] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및 화학식 (Id)의 화합물:



(Ia) **(Ib)** **(Ic)** **(Id)**

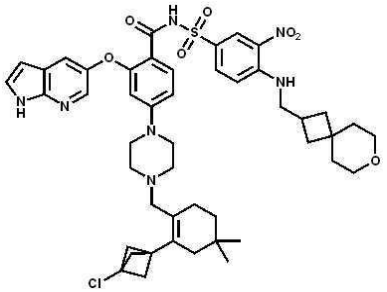
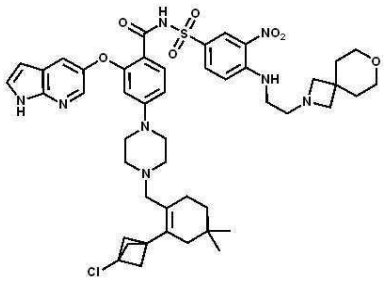
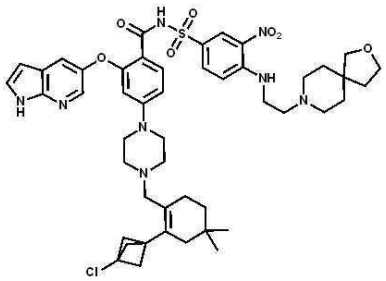
[0236]

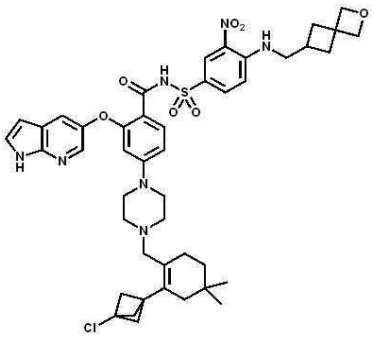
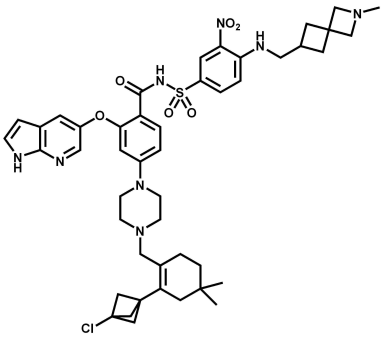
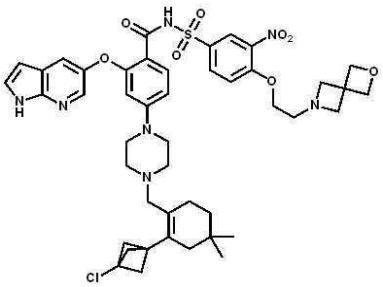
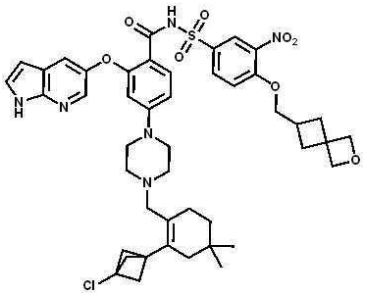
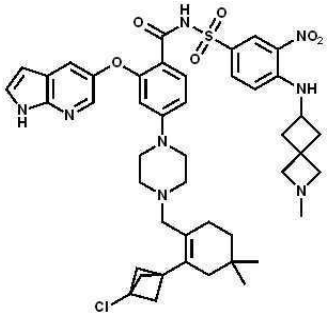
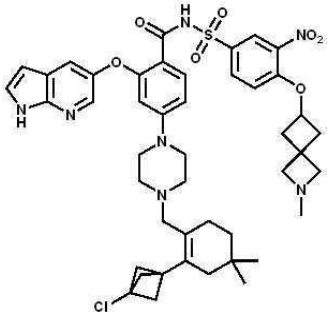
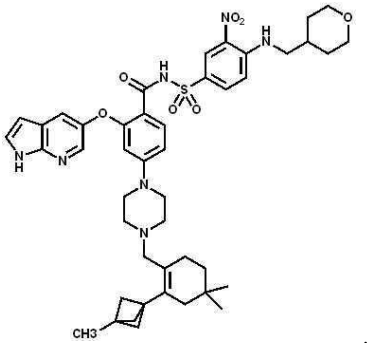
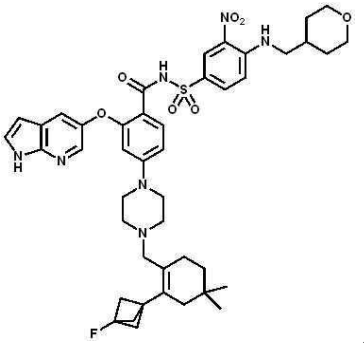
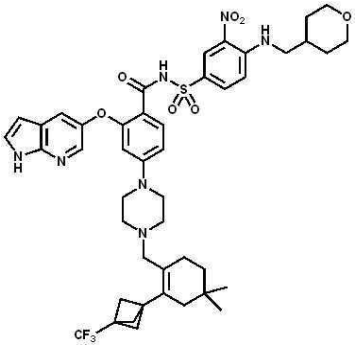
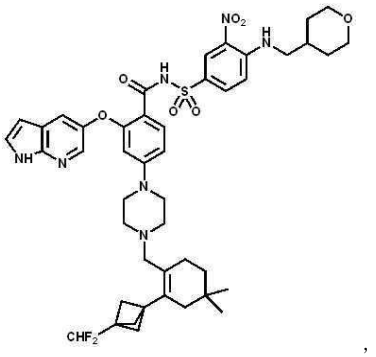
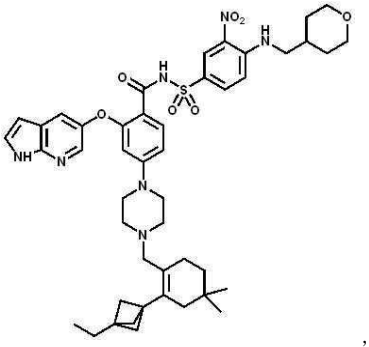
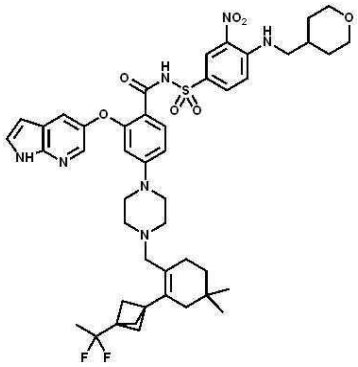
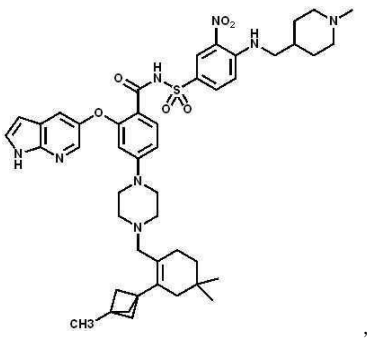
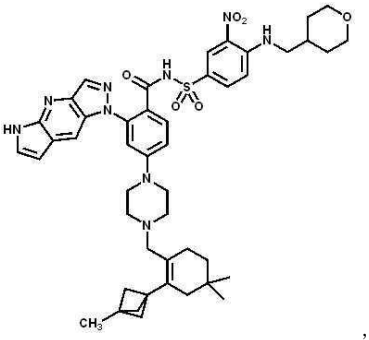
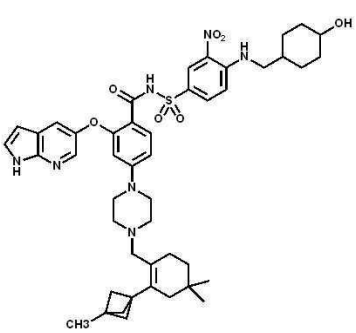
[0237] 또는 이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택될 수 있다.

[0238] 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^3은 수소, , ,  또는  일 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^4는 니트로 또는 $-SO_2CF_3$일 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^1은 플루오로, 클로로, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$,

$-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$ 또는 $-N(CH_2CH_3)_2$일 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^5는 $-O-R^7$ 또는 $-NH-R^7$일 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^5는 $-O-$알크$^1-R^7$ 또는 $-NH-$알크$^1-R^7$일 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, 알크^{1}은 비치환된 메틸렌, 비치환된 에틸렌, 또는 $-CH_3$으로 일치환된 에틸렌일 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^7은 비치환된 사이클로헥사닐이거나 하이드록시, 아미노, 플루오로 및 비치환된 C_1-C_3 알킬(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 사이클로헥사닐일 수 있다. 이 단락의 일부 실시 형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, 예를 들어 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진 또는 테트라하이드로피란일 수 있으며; 상기 언급된 각각의 치환된 기는 하이드록시, 아미노, 플루오로, 비치환된 C_1-C_3 알킬(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 비치환된 C_1-C_3 알콕시(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 또는 $-SO_2CH_3$로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^7은 질소 원자에 의해 알크^{1}에 연결될 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^7은 탄소 원자에 의해 알크^{1}에 연결될 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^7은 하나 이상의 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^5는 $-NH-(CHR^8)-$알크$^2-S-R^9$, $-O-(CHR^8)-$알크$^2-S-R^9$, $-NH-(CHR^8)-$알크$^2-O-R^9$ 또는 $-O-(CHR^8)-$알크$^2-O-R^9$일 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, 알크^{2}는 비치환된 메틸렌, 비치환된 에틸렌, $-CH_3$로 일치환된 메틸렌 또는 $-CH_3$로 이치환된 메틸렌일 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^8은 비치환된 다이-C_1-C_3 알킬아민(메틸) 또는 비치환된 다이-C_1-C_3 알킬아민(에틸)일 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^8은 치환 또는 비치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릴(C_1-C_6 알킬)일 수 있으며; 여기서 C_1-C_6 알킬은 비치환된 메틸, 비치환된 에틸 또는 비치환된 n-프로필일 수 있고; 5원 내지 7원 헤테로사이클릴은 (a) 모노사이클릭 또는 스피로일 수 있고, (b) 1개의 산소 원자, 1개의 질소 원자, 또는 1개의 산소 원자 및 1개의 질소 원자를 포함할 수 있고, (c) 비치환될 수 있거나 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, 비치환된 아세틸, $-CO_2H$, 플루오로 또는 하이드록시로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있다. 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic) 및/또는 화학식 (Id)의 일부 실시 형태에서, R^9는 비치환된 페닐일 수 있다.

[0239] 화학식 (I)의 화합물의 예에는 하기가 포함된다:

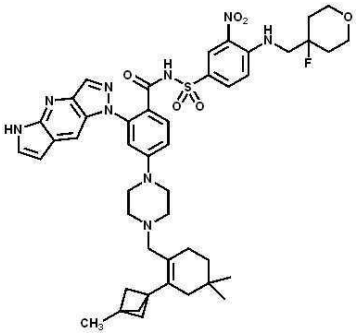
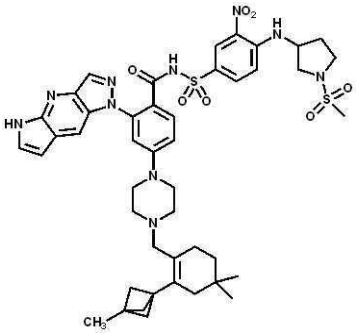
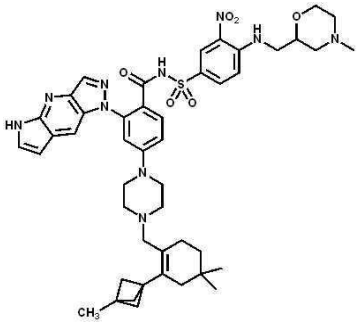
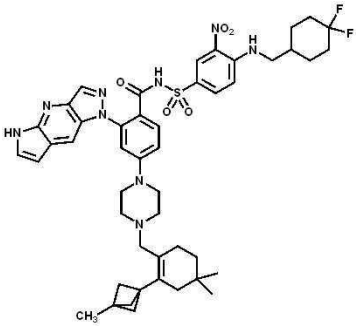
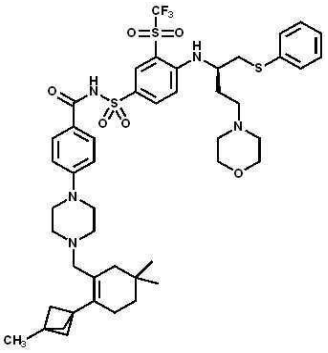
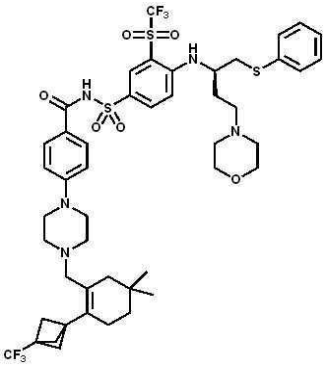
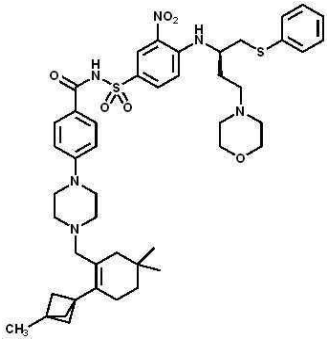
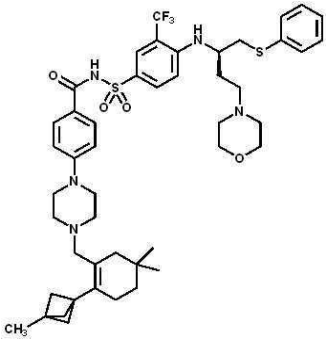
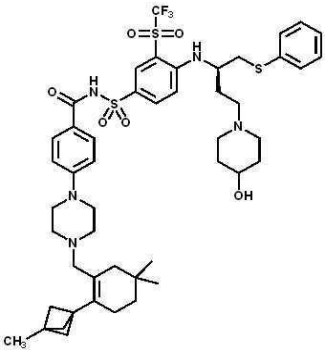
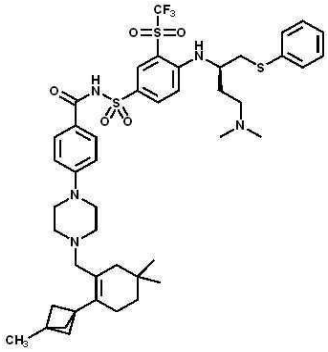
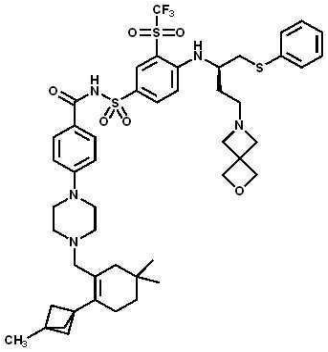
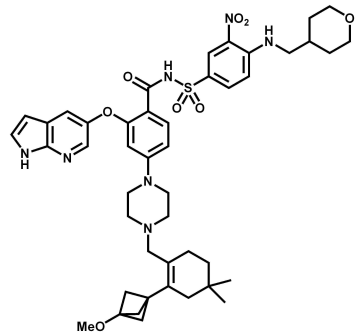
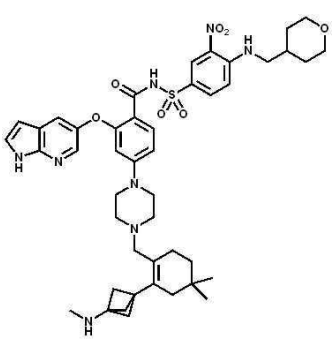
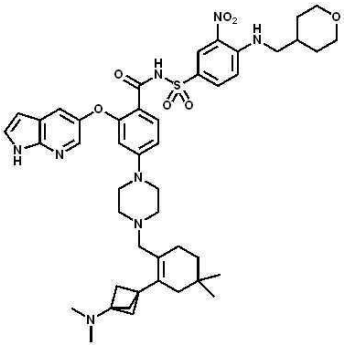
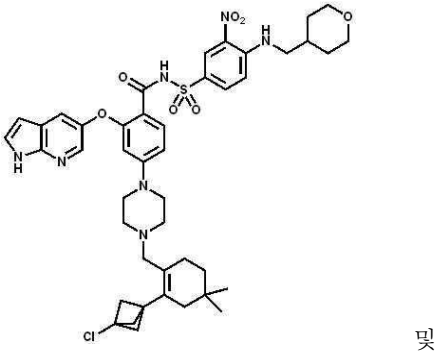
[0240] , , ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

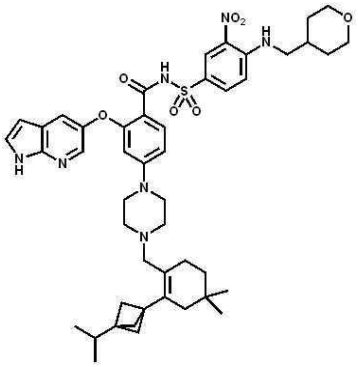
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

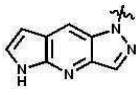
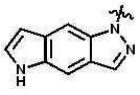
,

,

및



또는 이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염.

[0241] 도 3은 R^3이 수소 또는 할로겐인 상기 열거된 화학식 (I)의 화합물의 예에 대한 화학명 및 구조, 및 이와 함께 그러한 화합물의 다른 예를 제공한다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 도 3으로부터 선택되는 화합물, 또는 도 3에 열거된 화합물들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염이다. 도 4a, 도 4b 및 도 4c는 R^3이 X-R^{3A},  또는  인 상기 열거된 화학식 (I)의 화합물의 예에 대한 화학명 및 구조, 및 이와 함께 그러한 화합물의 다른 예를 제공하며, 이에는 R^1이 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$이 아닌 것을 제외하고는 R^1이 R^1에 대해 상기 언급된 선택지들 중 임의의 것이고, X^1 및 X^2가 -NH-인 것들(도 4a); R^1이 R^1에 대한 상기 언급된 선택지들 중 임의의 것이고, X^1 및 X^2는 -O-인 것들(도 4b); 및 R^1이 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$이고, X^1 및 X^2가 -NH-인 것들(도 4c)이 포함된다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 도 3, 도 4a, 도 4b, 및/또는 도 4c로부터 선택되는 화합물, 또는 도 3, 도 4a, 도 4b, 및/또는 도 4c에 열거된 화합물들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 도 3으로부터 선택되는 화합물, 또는 도 3에 열거된 화합물들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 도 4a로부터 선택되는 화합물, 또는 도 4a에 열거된 화합물들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 도 4b로부터 선택되는 화합물, 또는 도 4b에 열거된 화합물들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 도 4c로부터 선택되는 화합물, 또는 도 4c에 열거된 화합물들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0242] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 증가된 대사 안정성 및/또는 혈장 안정성을 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 가수분해에 대해 더 저항성일 수 있고/있거나 효소적 변환에 대해 더 저항성일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 개선된 특성을 가질 수 있다. 예시적인 특성의 비제한적인 목록에는 증가된 생물학적 반감기, 증가된 생체이용률, 증가된 효력(potency), 지속된 생체내(*in vivo*) 반응, 증가된 투여 간격, 감소된 투여량, 감소된 세포독성, 질병 상태를 치료하는 데 필요한 양의 감소, 임상 결과에서의 이환율 또는 사망률의 감소, 기회성 감염의 감소 또는 예방, 증가된 대상체 순응도 및 다른 투약제와의 증가된 공존성(compatibility)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 현재의 표준 치료(예컨대, 베네토클락스)와 대비하여 더 강력한 항암 활성(예를 들어, 세포 복제 검정에서 더 낮은 EC_{50})을 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 현재의 표준 치료(예컨대, 돌루테그라비르)와 대비하여 더 강력한 항바이러스 활성(예를 들어, HIV 복제 검정에서 더 낮은 EC_{50})을 가질 수 있다.

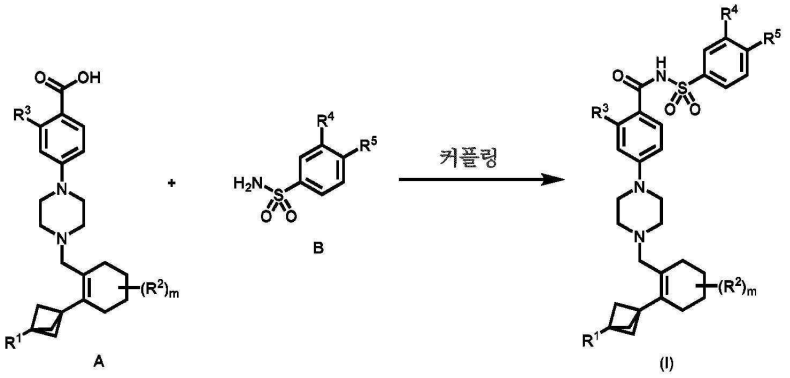
[0243] 합성

[0244] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 제공된 상세한 교시 내용에 의해 안내된 바와 같은 알려진 기법을 사용하여 당업자에 의해 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 본 명세서에 나타낸 바와 같은 일반적 반응도식 1에 따라 제조된다.

[0245] 일반적으로, 일반적 반응도식 1에 예시된 바와 같이 화학식 (I)의 화합물을 생성하기 위한 일반 화학식 A의 화합물과 일반 화학식 B의 화합물 사이의 커플링 반응은 본 명세서의 실시예에 기재된 시약 및 조건의 적절한 조정에 의해, 실시예에 기재된 반응과 유사한 방식으로 수행될 수 있다. 일반 화학식 A 및 일반 화학식 B의 출발

화합물 또는 다른 전구체를 형성하는 데 필요한 임의의 예비 반응 단계가 당업자에 의해 수행될 수 있다. 일반적 반응도식 1에서, R^1, R^2, R^3 R^4, R^5 및 m은 본 명세서에 기재된 바와 같을 수 있다.

[0246] 일반적 반응도식 1



[0247]

[0248] 약제학적 조성물

[0249] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량과, 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0250] 용어 "약제학적 조성물"은 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 염과 다른 화학 성분, 예컨대 희석제 또는 담체의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 촉진시킨다. 약제학적 조성물은 또한 화합물을 무기산 또는 유기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 및 살리실산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 조성물은 대체로 구체적인 의도된 투여 경로에 맞추어서 조정될 것이다.

[0251] 용어 "생리학적으로 허용되는"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실시키지 않거나 조성물의 전달이 의도된 동물에 대해 상당한 손상 또는 상해를 야기하지 않는 담체, 희석제 또는 부형제를 정의한다.

[0252] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "담체"는 세포 또는 조직 내로의 화합물의 도입을 촉진시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 제한 없이, 다이메틸 설폭사이드(DMSO)가 일반적으로 이용되는 담체로, 이는 대상체의 세포 또는 조직 내로의 많은 유기 화합물의 흡수를 촉진시킨다.

[0253] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "희석제"는 약리학적 활성은 상당히 결여되어 있지만 약제학적으로 필요하거나 바람직할 수 있는 약제학적 조성물 내의 성분을 지칭한다. 예를 들어, 희석제는, 제조 및/또는 투여하기에 질량이 너무 작은 강력한 약물의 벌크를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이는 또한 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여하고자 하는 약물의 용해를 위한 액체일 수 있다. 당업계에서의 희석제의 일반적인 형태는 완충 수용액, 예컨대 제한 없이, 인간 혈액의 pH 및 등장성을 모방한 인산염 완충 식염수이다.

[0254] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "부형제"는 약제학적 조성물에 첨가되어 조성물에, 제한 없이, 벌크, 주도(consistency), 안정성, 결합 능력, 윤활, 붕해 능력 등을 제공하는 본질적으로 불활성인 물질을 지칭한다. 예를 들어, 안정제, 예컨대 산화방지제 및 금속 킬레이트제가 부형제이다. 일 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 산화방지제 및/또는 금속 킬레이트제를 포함한다. "희석제"는 일종의 부형제이다.

[0255] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 인간 환자에게 그 자체로 투여되거나, 또는 그것이, 병용 요법에서와 같이, 다른 활성 성분들과 혼합되거나, 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합과 혼합된 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 제형화 및 투여에 대한 기법은 당업자에게 알려져 있다.

[0256] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은, 그 자체가 알려진 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조(dragee-making), 분말화(levigating), 유화(emulsifying), 캡슐화(encapsulating), 봉입(entrapping) 또는 정제화(tableting) 공정에 의해 제조될 수 있다. 추가적으로, 활성 성분은 그 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유된다. 본 명세서에 개시된 약제학적 병용물에 사용되는 화합물들 중 다수는 약제학적으로 적합한 반대이온과의 염으로서 제공될 수 있다.

[0257] 화합물, 염 및/또는 조성물을 투여하는 다수의 기법이 당업계에 존재하며, 이에는 경구, 직장, 폐, 국소, 에어로졸, 주사, 주입 및 비경구 투여 - 근육내 주사, 피하 주사, 정맥 주사, 수내 주사, 경막내 주사, 직접 뇌실내 주사, 복막내 주사, 비강내 주사 및 안구내 주사를 포함함 - 가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 경구 투여될 수 있다.

[0258] 또한, 화합물, 염 및/또는 조성물을 전신 방식이라기보다는 오히려 국부 방식으로, 예를 들어 영향을 받은 영역 내로 직접 화합물의 주사 또는 삽입을 통하여, 종종 데포(depot) 또는 지속 방출 제형으로 투여할 수 있다. 더욱이, 화합물을 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 조직-특이적 항체로 코팅된 리포좀으로 투여할 수 있다. 리포좀은 기관에 대해 표적화되고 그에 의해 선택적으로 취입(take up)될 것이다. 예를 들어, 호흡기 질병 또는 질환을 표적으로 하는 비강내 또는 폐 전달이 바람직할 수 있다.

[0259] 조성물은, 필요하다면, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태(unit dosage form)를 포함할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치(dispenser device)로 제공될 수 있다. 팩은, 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩(blister pack)을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여에 대한 사용설명서가 수반될 수 있다. 또한, 팩 또는 디스펜서에는 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련된 통지가 수반될 수 있으며, 이러한 통지는 인간 또는 수의용(veterinary) 투여를 위한 약물의 형태에 대한 기관에 의한 승인의 반영이다. 그러한 통지는, 예를 들어 처방약에 대한 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품 삽입물(insert)일 수 있다. 또한, 적합한 약제학적 담체 중에 제형화된, 본 명세서에 기재된 화합물 및/또는 염을 포함할 수 있는 조성물이 제조되고, 적절한 용기에 놓여지고, 적응 질환(indicated condition)의 치료에 대해 라벨링될 수 있다.

[0260] 용도 및 치료 방법

[0261] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암 또는 종양을 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암을 가진 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암 또는 종양을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암 또는 종양을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0262] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양의 복제를 억제하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 성장 또는 상기 종양을 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양의 복제를 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량의 용도에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 용도는 성장 또는 종양을 약제와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양의 복제를 억제하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량에 관한 것이다.

[0263] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양을 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량의 용도에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 용도는 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양을 약제와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암에 기인하는 본 명세서에 기재된 악성 성장 또는 종양과 접촉시키기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량에 관한 것이다.

[0264] 적합한 악성 성장, 암 및 종양의 예에는 방광암, 뇌암, 유방암, 골수암, 자궁경부암, 결직장암, 식도암, 간세포암, 림프아구성 백혈병, 여포성 림프종, T-세포 또는 B-세포 기원의 림프성 악성종양, 흑색종, 골수원성 백혈병, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 두경부암(구강암을 포함함), 난소암, 비소세포 폐암, 만성 림프구성 백혈병, 골수종(다발성 골수종을 포함함), 전립선암, 소세포 폐암, 비장암, 진성 다혈구증, 갑상선암, 자궁내막암, 위암, 담낭암, 담관암, 고환암, 신경아세포종, 골육종, 유잉 종양 및 빌름스 종양이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0265] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 악성 성장, 암 또는 종양은 하나 이상의 항증식제에 대해 저항성을 갖게 될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 하나 이상의 항증식제(예컨대, 하나 이상의 Bcl-2 억제제)에 대해 저항성을 갖게 된 악성 성장, 암 또는 종양을 치료 및/또는 개선하는 데 사용될 있다. 대상체가 저항성을 발현하였을 수 있는 항증식제의 예에는 Bcl-2 억제제(예컨대, 베네토클락스, 나비토클락스, 오바토클락스, S55746, APG-1252, APG-2575 및 ABT-737)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 항증식제에 대해 저항성을 갖게 된 악성 성장, 암 또는 종양은 본 명세서에 기재된 악성 성장, 암 또는 종양일 수 있다.

[0266] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 Bcl-2의 활성을 억제하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 또한, Bcl-2를 발현하는 세포를 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 대상체에서 Bcl-2의 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 또는 Bcl-2를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, Bcl-2의 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 대상체에서 Bcl-2의 활성을 억제하기 위한; 또는, Bcl-2를 발현하는 세포와 접촉시킴으로써 Bcl-2의 활성을 억제하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량에 관한 것이다.

[0267] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 HIV 감염을 개선 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 상기 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 상기 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 상기 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세포는 $CD4^+$ T 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, $CD4^+$ T 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다.

[0268] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명

세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세포는 $CD4^+$ T 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, $CD4^+$ T 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다.

[0269] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세포는 $CD4^+$ T 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, $CD4^+$ T 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다.

[0270] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 HIV 감염을 개선 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 상기 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 상기 HIV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세포는 $CD4^+$ T 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, $CD4^+$ T 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다.

[0271] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은

Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키기 위한 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세포는 $CD4^+$ T 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, $CD4^+$ T 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다.

[0272] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고; 또한, HIV로 감염된 세포를 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서의; 또는, HIV로 감염된 세포를 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 약제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 약제의 제조에 있어서의 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 HIV 감염을 앓고 있는 대상체에서 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한; 또는, HIV로 감염된 세포를 접촉시킴으로써 HIV 감염의 재발을 감소시키기 위한 Bcl 단백질 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 세포는 $CD4^+$ T 세포일 수 있다. 일부 실시 형태에서, $CD4^+$ T 세포는 대상체에 존재하는 것일 수 있다.

[0273] 일부 실시 형태에서, HIV 잠복기 역전제는 단백질 키나제 C 효능제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, HDAC 억제제, 포르볼 에스테르 또는 브로모도메인 억제제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, HIV 잠복기 역전제는 단백질 키나제 C 효능제일 수 있으며, 이에는 프로스트라틴, 브리오스타틴-1 및 인게놀이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, HIV 잠복기 역전제는 PD-1 억제제일 수 있으며, 이에는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, BGB-A317, 피딜리주맙, AMP-224, AMP-514, PDR001, REGN2810 및 MEDI0680이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, HIV 잠복기 역전제는 PD-L1 억제제일 수 있으며, 이에는 아테졸리주맙, 두르발루맙, 아벨루맙 및 BMS-936559가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, HIV 잠복기 역전제는 HDAC 억제제일 수 있으며, 이에는 보리노스타트, 파노비노스타트, 로미뎁신 및 발프로산이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, HIV 잠복기 역전제는 포르볼 에스테르일 수 있으며, 이에는 포르볼 12-미리스테이트-13-아세테이트 및 (S)-tert-부틸-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)아세테이트가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, HIV 잠복기 역전제는 브로모도메인 억제제일 수 있으며, 이에는 JQ1, I-BET762, OTX015, I-BET151, CPI203, PFI-1, MS436, CPI-0610, RVX2135, FT-1101, BAY1238097, INCB054329, TEN-010, GSK2820151, ZEN003694, BAY-299, BMS-986158, ABBV-075 및 GS-5829가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 둘 이상의 HIV 잠복기 역전제의 병용물이 사용될 수 있다.

[0274] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 Bcl 단백질 억제제는 선택적인 Bcl-2 억제제, 선택적인 Bcl-X_L 억제제, 선택적인 Bcl-W 억제제, 선택적인 Mcl-1 억제제 또는 선택적인 Bcl-2A1 억제제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 Bcl 단백질 억제제는 하나 초과의 Bcl 단백질을 억제할 수 있다. 일부 실시 형태에서, Bcl 단백질 억제제는 Bcl-2와 Bcl-X_L, Bcl-W, Mcl-1 및 Bcl-2A1 중 하나의 활성의 억제제일 수 있다. 일부 실시 형태에서,

Bcl 단백질 억제제는 Bcl-X_L과 Bcl-W, Mcl-1 및 Bcl-2A1 중 하나의 활성의 억제제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 Bcl 단백질 억제제는 Bcl-2 및 Bcl-X_L 둘 모두를 억제할 수 있다. 일부 실시 형태에서, Bcl 단백질 억제제는 베네토클락스, 나비토클락스, 오바토클락스, ABT-737, S55746, APG-1252, APG-2575, AMG176 또는 AZD5991, 또는 이들 중 임의의 것의 병용물일 수 있다.

[0275] 일부 실시 형태에서, HIV 감염을 개선 또는 치료하는 방법은 또한 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI), 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI), 프로테아제 억제제(PI), 융합/진입 억제제, 인테그라제 가닥 전달 억제제(INSTI), HIV 백신, 다른 HIV 항레트로바이러스 요법 화합물 및 이들의 조합, 또는 상기 언급된 것들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, HIV 감염을 앓고 있는 대상체는 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI), 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI), 프로테아제 억제제(PI), 융합/진입 억제제, 인테그라제 가닥 전달 억제제(INSTI), HIV 백신, 다른 HIV 항레트로바이러스 요법 화합물 및 이들의 조합, 또는 상기 언급된 것들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 작용제를 사용하고 있지 않다.

[0276] 적합한 NNRTI의 예에는 델라비르딘(Rescriptor®), 에파비렌즈(Sustiva®), 에트라비린(Intelence®), 네비라핀(Viramune®), 릴피비린(Edurant®), 도라비린, 및 이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 이들의 조합이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 NRTI의 예에는 아바카비르(Ziagen®), 아데포비르(Hepsera®), 암독소비르, 아프리시타빈, 센사부딘, 디다노신(Videx®), 엘부시타빈, 엠트리시타빈(Emtriva®), 엔테카비르(Baraclude®), 라미부딘(Epivir®), 라시비르, 스탐피딘, 스타부딘(Zerit®), 테노포비르 디소프록실(Viread®를 포함함), 테노포비르 알라페나미드, 잘시타빈(Hivid®), 지도부딘(Retrovir®), 및 이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 이들의 조합이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 백신의 예에는 Heplislav®, ABX-203, INO-1800, 및 이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 이들의 조합이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 프로테아제 억제제의 예에는 아타자나비르(Reyataz®), 다루나비르(Prezista®), 포삼프레나비르(Lexiva®), 인디나비르(Crixivan®), 로피나비르/리토나비르(Kaletra®), 넬피나비르(Viracept®), 리토나비르(Norvir®) 및 사퀴나비르(Invirase®)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 융합/진입 억제제의 예에는 엔푸비르티드(Fuzeon®), 마라비록(Selzentry®), 비크리비록, 아플리비록, 이발리주맙, 포스템사비르 및 PRO-140이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 INSTI의 예에는 랄테그라비르(Isentress®), 돌루테그라비르(Tivicay®) 및 엘비테그라비르(Viteka®)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.®

[0277] 2가지 유형의 HIV, 즉 HIV-1 및 HIV-2가 특징규명되어 있다. HIV-1이 더 독성이고 더 감염성인 바이러스주이며, 전역 유병률(global prevalence)을 갖는다. HIV-2는 덜 독성인 것으로 여겨지며, 지리적으로 국한된다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물은 HIV-1을 치료하는 데 효과적일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물은 HIV-2를 치료하는 데 효과적일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)은 HIV의 유전자형 둘 모두(HIV-1 및 HIV-2)를 치료하는 데 효과적일 수 있다.

[0278] HIV 감염을 치료하기 위한 방법의 유효성을 결정하기 위한 다양한 지표가 당업자에게 알려져 있다. 적합한 지표의 예에는 바이러스 부하의 감소, 혈장 바이러스 부하의 감소, 바이러스 복제의 감소, 혈청전환(바이러스가 환자 혈청 중에서 검출 불가능함)에 이르기까지의 시간의 감소, $CD4^+$ 림프구 카운트의 증가, HIV 감염된 세포의 집단의 감소, 임상 결과에 있어서의 이환율 또는 사망률의 감소, 및/또는 기회성 감염률의 감소가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 유사하게, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 유효량 및 HIV 잠복기 역전제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 사용한 성공적인 요법이 HIV 감염된 대상체의 기회성 감염의 발병률을 감소시킬 수 있다.

[0279] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량은 HIV를 보유하는 $CD4^+$ T 림프구 세포의 집단을 검출 불가능한 수준으로 감소시키기에 효과적인 양이다.

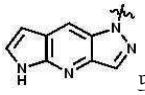
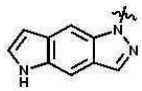
[0280] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량은 $CD4^+$ T 림프구 카운트를 약 200개 미만의 세포/mL에서 약 1,200개 초과의 세포/mL로 증가시키기에 효과적인 양이다. 일부 실시 형

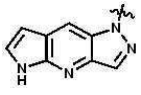
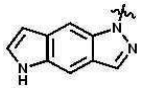
태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량은 $CD4^+$ T 림프구 카운트를 약 200개 미만의 세포/mL에서 약 500개 초과의 세포/mL로 증가시키기에 효과적인 양이다.

[0281] 일정 기간 후에, 감염성 인자가 하나 이상의 치료제에 대해 저항성을 발현할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "저항성"은 바이러스주가 치료제(들)에 대해 지연 반응, 감퇴 반응 및/또는 무반응을 나타냄을 지칭한다. 일부 경우에, 바이러스는 때때로 소정 약물에 대해 저항성을 나타내거나 부분적으로 저항성을 나타내는 변이를 생성하거나 돌연변이된다. 예를 들어, 항바이러스제에 의한 치료 후에, 저항성 바이러스로 감염된 대상체의 바이러스 부하는 비저항성 바이러스주로 감염된 대상체에 의해 나타나는 바이러스 부하 감소의 양과 비교하여 더 적은 정도로 감소될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 상이한 항-HIV제(예를 들어, 통상적인 표준 치료에 사용되는 작용제)에 대해 저항성을 나타내는 HIV 바이러스주로 감염된 대상체에게 제공될 수 있다. 항-HIV제의 예에는 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI), 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI), 프로테아제 억제제(PI), 융합/진입 억제제, 인테그라제 가닥 전달 억제제(INSTI), HIV 백신, 및 이들의 조합, 또는 상기 언급된 것들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

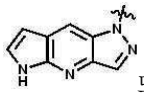
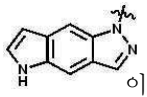
[0282] 몇몇 알려진 Bcl-2 억제제는 치료되는 대상체에서 하나 이상의 바람직하지 않은 부작용을 야기할 수 있다. 바람직하지 않은 부작용의 예에는 혈소판감소증, 호중구감소증, 빈혈, 설사, 구역 및 상기도 감염이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)은 알려진 Bcl-2 억제제와 관련된 하나 이상의 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 부작용(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들 중 하나)의 중증도가, 알려진 Bcl-2 억제제(예컨대, 베네토클락스, 나비토클락스, 오바토클락스, ABT-737, S55746, AT-101, APG-1252 및 APG-2575)를 제공받은 대상체에 의해 경험된 동일한 부작용의 중증도와 대비하여 25% 더 적어지게 할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 부작용의 수가, 알려진 Bcl-2 억제제(예컨대, 베네토클락스, 나비토클락스, 오바토클락스, ABT-737, S55746, AT-101, APG-1252 및 APG-2575)를 제공받은 대상체에 의해 경험된 부작용의 수와 대비하여 25% 더 적어지게 한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 부작용(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들 중 하나)의 중증도가, 알려진 Bcl-2 억제제(예컨대, 베네토클락스, 나비토클락스, 오바토클락스, ABT-737, S55746, AT-101, APG-1252 및 APG-2575)를 제공받은 대상체에 의해 경험된 동일한 부작용의 중증도와 대비하여 약 10% 내지 약 30%의 범위 더 적어지게 한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 부작용의 수가, 알려진 Bcl-2 억제제(예컨대, 베네토클락스, 나비토클락스, 오바토클락스, ABT-737, S55746, AT-101, APG-1252 및 APG-2575)를 제공받은 대상체에 의해 경험된 부작용의 수와 대비하여 약 10% 내지 약 30%의 범위 더 적어지게 한다.

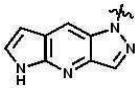
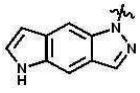
[0283] Bcl-2의 활성을 억제하는 것이 유익한, 암, 악성 성장, 또는 종양의 복제를 치료, 개선 및/또는 억제하는 데 사용될 수 있는 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 상기에서의 표제 "화합물" 아래에 기재된 실시 형태들 중 어느 하나에 제공되어 있다. 예를 들어, 다양한 실시 형태에서, 상기에서의 본 명세서의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^3이 수소 또는 할로겐인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여, (일반적으로 암, 악성 성장, 및/또는 종양을 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

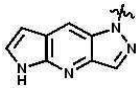
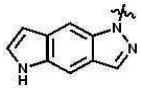
[0284] 다른 실시 형태에서, 상기에서의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^3이 $X\text{-}R^{3A}$,  또는  인 화학식 (I)의 화합물을 사용하여, (일반적으로 암, 악성 성장, 및/또는 종양을 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

[0285] 다른 실시 형태에서, 상기에서의 본 발명의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^3이 $X\text{-}R^{3A}$,  또는  이고, X^1 및 X^2가 -NH-인 화학식 (I)의 화합물을 사용하여, (일반적으로 암, 악

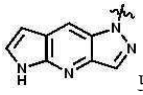
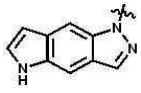
성 성장, 및/또는 종양을 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

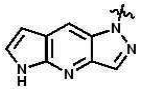
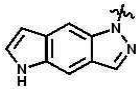
[0286] 다른 실시 형태에서, 상기에서의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^1이 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민 및 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민으로 이루어진 군으로 부터 선택되되, 단, R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$가 아니고; R^3은 X-R^{3A},  또는  이고; X^1 및 X^2는 -NH-인 화학식 (I)의 화합물을 사용하여, (일반적으로 암, 악성 성장, 및/또는 종양을 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

[0287] 다른 실시 형태에서, 상기에서의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^1이 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민 및 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민으로 이루어진 군으로 부터 선택되고; R^3은 X-R^{3A},  또는  이고; X^1 및 X^2는 -O-인 화학식 (I)의 화합물을 사용하여, (일반적으로 암, 악성 성장, 및/또는 종양을 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

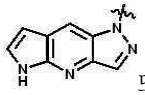
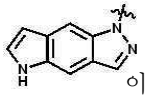
[0288] 다른 실시 형태에서, 상기에서의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$ 이고; R^3은 X-R^{3A},  또는  이고; X^1 및 X^2는 -NH-인 화학식 (I)의 화합물을 사용하여, (일반적으로 암, 악성 성장, 및/또는 종양을 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

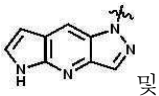
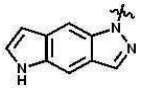
[0289] Bcl-2의 활성을 억제하는 것이 유익한, HIV 감염을 치료 및/또는 개선하는 데, 그리고/또는 HIV 감염의 재발을 감소시키는 데, 그리고/또는 HIV 감염된 세포의 집단을 감소시키는 데 사용될 수 있는 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 상기에서의 표제 "화합물" 아래에 기재된 실시 형태들 중 어느 하나에 제공되어 있다. 예를 들어, 다양한 실시 형태에서, 상기에서의 본 명세서의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^3이 수소 또는 할로겐인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여, (일반적으로 HIV를 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

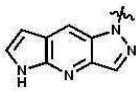
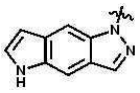
[0290] 다른 실시 형태에서, 상기에서의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^3이 X-R^{3A},  또는  인 화학식 (I)의 화합물을 사용하여, (일반적으로 HIV를 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

[0291] 다른 실시 형태에서, 상기에서의 본 발명의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^3이 X-R^{3A},  또는  이고, X^1 및 X^2가 -NH-인 화학식 (I)의 화합물을 사용하여, (일반적으로 HIV를 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

[0292] 다른 실시 형태에서, 상기에서의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^1이 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 비치환된 모노-C_1-C_6 알킬아민 및 비치환된 다이-C_1-C_6 알킬아민으로 이루어진 군으로

부터 선택되되, 단, R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$가 아니고; R^3은 $X\text{-}R^{3A}$,  또는  이고; X^1 및 X^2는 -NH-인 화학식 (I)의 화합물을 사용하여, (일반적으로 HIV를 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

[0293] 다른 실시 형태에서, 상기에서의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^3이 $X\text{-}R^{3A}$,  및  이고, X^1 및 X^2가 -O-인 화학식 (I)의 화합물을 사용하여, (일반적으로 HIV를 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

[0294] 다른 실시 형태에서, 상기에서의 용도 및 치료 방법 섹션에 기재된 방법 및 용도는 R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$ 이고; R^3은 $X\text{-}R^{3A}$,  또는  이고; X^1 및 X^2는 -NH-인 화학식 (I)의 화합물을 사용하여, (일반적으로 HIV를 수반하는) 기재된 방식으로 수행된다.

[0295] 본 명세서에 사용되는 "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물을 지칭한다. "동물"은 냉혈 및 온혈 척추동물 및 무척추동물, 예컨대 어류, 갑각류, 파충류 및 특히, 포유동물을 포함한다. "포유동물"은 마우스, 래트, 래빗, 기니피그, 개, 고양이, 양, 염소, 소, 말, 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지 및 유인원, 특히 인간을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 소아 및/또는 영아, 예를 들어 열을 갖는 소아 또는 영아일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 성인일 수 있다.

[0296] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는", "치료", "치료적", 및 "요법"은 반드시 질병 또는 질환의 완전한 치유 또는 근절을 의미하는 것은 아니다. 어느 정도로의 질병 또는 질환의 임의의 원치 않는 징후 또는 증상의 임의의 경감이 치료 및/또는 요법인 것으로 고려될 수 있다. 더욱이, 치료는 대상체의 전체적인 행복감(feeling of well-being) 또는 외관을 악화시킬 수 있는 작용을 포함할 수 있다.

[0297] 용어 "치료적 유효량" 및 "유효량"은 지시된 생물학적 또는 의약적 반응을 유도하는 활성 화합물, 또는 약제학적 작용제(pharmaceutical agent)의 양을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, 화합물, 염 또는 조성물의 치료적 유효량은 질병 또는 질환의 증상을 예방, 경감 또는 개선하거나 또는 치료되는 대상체의 생존을 연장시키는 데 필요한 양일 수 있다. 이러한 반응은 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 일어날 수 있고, 치료되는 질병 또는 질환의 징후 또는 증상의 경감을 포함한다. 유효량의 결정은 본 명세서에 제공된 개시내용을 고려하여 당업자의 능력 내에 충분히 있다. 용량으로서 필요한 본 명세서에 개시된 화합물의 치료적 유효량은 투여 경로, 치료되는 동물 -인간을 포함함 - 의 유형, 및 고려 중인 특정 동물의 신체적 특성에 좌우될 것이다. 용량은 원하는 효과를 달성하도록 조정될 수 있지만, 체중, 식이, 병행 투약물(concurrent medication)과 같은 인자들 및 의학 기술에서 숙련된 자들이 인식할 기타 인자들에 좌우될 것이다.

[0298] 예를 들어, 화합물의 유효량은 하기의 결과를 가져오는 양이다: (a) 암에 의해 야기된 하나 이상의 증상의 감소, 경감 또는 소실, (b) 종양 크기의 감소, (c) 종양의 제거, 및/또는 (d) 종양의 장기간 질병 안정화(성장 정지). 폐암(예컨대, 비소세포 폐암)의 치료에서, 치료적 유효량은 기침, 숨참 및/또는 통증을 경감 또는 제거하는 양이다. 다른 예로서, Bcl-2 억제제의 유효량 또는 치료적 유효량은 Bcl-2 활성의 감소 및/또는 아폽토시스의 증가를 가져오는 양이다. Bcl-2 활성의 감소는 당업자에게 알려져 있으며, Bcl-2 결합 및 아폽토시스를 겪는 세포의 상대적 수준을 분석함으로써 결정될 수 있다.

[0299] 치료에 사용하기 위해 필요한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 선택된 특정 화합물 또는 염뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 질병 또는 질환의 성질 및/또는 증상, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 변동될 것이며, 궁극적으로 담당 의사 또는 임상의의 재량에 달려 있을 것이다. 약제학적으로 허용되는 염의 투여의 경우에, 투여량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 소정의 상황에서는, 본 명세서에 개시된 화합물을, 특히 공격적인 질병 또는 질환을 효과적으로 그리고 공격적으로 치료하기 위하여 본 명세서에 기재된 투여량 범위를 초과하거나, 또는 심지어는 훨씬 초과하는 양으로 투여하는

것이 필요할 수 있다.

[0300] 그러나, 일반적으로, 적합한 용량은 종종 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위일 것이다. 예를 들어, 적합한 용량은 수용자의 체중 1 kg을 기준으로 약 0.10 mg/kg/일 내지 약 7.5 mg/kg/일, 예컨대 약 0.15 mg/kg/일 내지 약 5.0 mg/kg/일, 약 0.2 mg/kg/일 내지 약 4.0 mg/kg/일의 범위, 또는 이들 사이의 임의의 양일 수 있다. 화합물은 단위 투여 형태로 투여될 수 있으며; 예를 들어, 단위 투여 형태당 1 내지 500 mg, 10 내지 100 mg, 5 내지 50 mg 또는 이들 사이의 임의의 양의 활성 성분을 함유한다.

[0301] 요구되는 용량은 편의상 단회 용량으로 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로, 예를 들어 하루에 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 하위-용량(sub-dose)으로 제공될 수 있다. 하위-용량 그 자체가, 예를 들어 다회의 분리된 성긴 간격의 투여로 추가로 분할될 수 있다.

[0302] 당업자에게 용이하게 명백하겠지만, 투여되는 유용한 생체내 투여량 및 특정 투여 방식은 연령, 체중, 병의 중증도, 및 치료되는 포유류 종, 사용되는 특정 화합물, 및 이들 화합물이 사용되는 구체적 용도에 따라 다양할 것이다. 원하는 결과를 달성하는 데 필요한 투여량 수준인, 유효 투여량 수준의 결정은 일상적 방법, 예를 들어 인간 임상 시험, 생체내 연구 및 시험관내(*in vitro*) 연구를 사용하여 당업자에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유용한 투여량은 이들의 시험관내 활성, 및 동물 모델에서의 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 그러한 비교는 확립된 약물, 예컨대 시스플라틴 및/또는 젬시타빈과의 대비에 의해 행해질 수 있다

[0303] 투여량 및 투여 간격은 조절 효과, 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하기에 충분한 활성 모이어티의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. MEC는 각각의 화합물에 따라 다양하겠지만, 생체내 및/또는 시험관내 데이터로부터 평가될 수 있다. MEC를 달성하는 데 필요한 투여량은 개개의 특성 및 투여 경로에 좌우될 것이다. 그러나, 혈장 농도를 결정하기 위해 HPLC 검정 또는 생물학적 검정이 사용될 수 있다. 투여 간격이 MEC 값을 사용하여 또한 결정될 수 있다. 혈장 수준을 그 시간의 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90% 그리고 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안 MEC를 초과하여 유지하는 계획을 사용하여 조성물이 투여되어야 한다. 국부 투여 또는 선택적 흡수의 경우에, 약물의 유효 국부 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.

[0304] 담당 의사가 독성 또는 기관 기능이상으로 인해 투여를 종료, 중단, 또는 조정할 방법 및 시기를 알 것임에 유의해야 한다. 대조적으로, 담당 의사는 또한, 임상 반응이 적절하지 않다면(독성 배제), 치료를 더 높은 수준으로 조정한다는 것을 알 것이다. 관심 장애의 관리에서 투여된 용량의 크기는 치료하고자 하는 질병 또는 질환의 중증도 및 투여 경로에 따라 다양할 것이다. 질병 또는 질환의 중증도는, 예를 들어, 표준 예후 평가 방법에 의해 부분적으로 평가될 수 있다. 추가로, 용량 및 아마도 투여 빈도가 또한 개별 환자의 연령, 체중, 및 반응에 따라 다양할 것이다. 상기에 논의된 프로그램과 비견되는 프로그램이 수의용 의약에 사용될 수 있다.

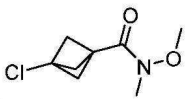
[0305] 본 명세서에 개시된 화합물, 염 및 조성물은 알려진 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, 소정의 화학 모이어티를 공유하는 특정 화합물의, 또는 그러한 화합물들의 하위세트의 독성은 세포주, 예컨대 포유류 세포주, 바람직하게는 인간 세포주에 대하여 시험관내 독성을 결정함으로써 확립될 수 있다. 그러한 연구의 결과는 흔히 동물, 예컨대 포유동물, 또는 더 구체적으로는 인간에서의 독성을 예측한다. 대안적으로, 동물 모델, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 개 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성은 알려진 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 몇몇 인식된 방법, 예컨대 시험관내 방법, 동물 모델, 또는 인간 임상 시험을 사용하여 확립될 수 있다. 효능을 결정하기 위해 모델을 선택할 때, 당업자는 본 기술의 수준에 의해 적절한 모델, 용량, 투여 경로 및/또는 계획을 선택하도록 안내될 수 있다.

[0306] 실시예

[0307] 추가의 실시 형태가 하기의 실시예에서 더 상세히 개시되며, 이러한 실시예는 결코 청구범위의 범주를 제한하고자 의도되지 않는다.

[0308] 중간체 1

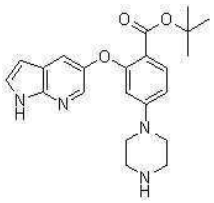
[0309] 3-클로로-*N*-메톡시-*N*-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

[0310] 

[0311] -78℃에서 무수 THF(200 mL) 중 3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(10.0 g, 62.3 mmol) 및 *N,O*-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(12.15 g, 124.5 mmol)의 교반된 용액에 *i*-PrMgCl(THF 중 2 M, 124.5 mL, 249 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 온도를 -50℃로 상승시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭(quenching)하고, EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 오일로서 **중간체 1**(7.30 g, 62%)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.47 (s, 6H).

[0312] 중간체 2

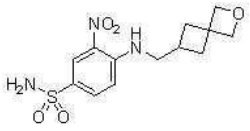
[0313] *tert*-부틸 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(피페라진-1-일)벤조에이트

[0314] 

[0315] DMSO(35 mL) 중 *tert*-부틸 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-플루오로벤조에이트(3.5 g, 10.67 mmol)의 용액을 실온에서 피페라진(2.33 ml, 32.0 mmol)으로 처리하고, 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 50 ml)로 추출하고, 유기 층을 농축시키고, *n*-펜탄으로 분쇄하여 백색 고체로서 **중간체 2**(3.0 g, 71%)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 395.5 $[M+H]^+$.

[0316] 중간체 3

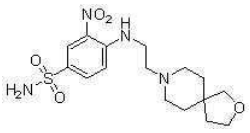
[0317] 4-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일메틸아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0318] 

[0319] CH_3CN(8 mL) 중 4-클로로-3-니트로벤젠설폰아미드(200 mg, 0.85 mmol)의 용액을 (2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄아민(129 mg, 1.01 mmol) 및 DIPEA(0.5 mL 2.95 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/헥산)로 정제하여, 황색 고체로서 **중간체 3**(120 mg, 43%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.47-8.43 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.22 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H).

[0320] 중간체 4

[0321] 4-(2-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)에틸아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0322] 

[0323] 단계 1: CH_3CN(20 mL) 중 2-옥사-8-아자스피로[4.5] 데칸 하이드로클로라이드(500 mg, 2.81 mmol)의 용액을 *tert*-부틸-2-브로모에틸카르바메이트(700 mg, 3.12 mmol) 및 K_2CO_3(1.55 g, 11.24 mmol)로 처리하고, 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 오일로서 *tert*-부틸-2-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)에틸카르바메이트(**중간체 4-1**)(500

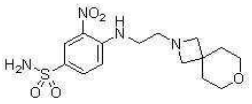
mg, 62%)를 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ 6.62 (br s, 1H), 3.70 (t, *J*=6.9 ㎐, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 1.64 (t, *J*=7.5 ㎐, 2H), 1.56-1.40 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (s, 2H).

[0324] 단계 2: DCM(20 mL) 중 **중간체 4-1**(500 mg, 1.76 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 HCl(다이옥산 중 4 M, 10 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, Et_2O로 분쇄하여, 황백색(off white) 고체로서 2-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)에탄아민 다이하이드로클로라이드(**중간체 4-2**)(300 mg, 66%)를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ 10.84 (br s, 1H), 8.38 (br s, 3H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 8H), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.05-1.60 (m, 6H).

[0325] 단계 3: CH_3CN(15 mL) 중 **중간체 4-2**(300 mg, 1.17 mmol)의 용액을 4-클로로-3-니트로벤젠설폰아미드(276 mg, 1.17 mmol)에 이어서 DIPEA(0.82 mL, 4.68 mmol)로 처리하고, 이어서 80℃로 가열하였다. 16시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, MeOH(0.1% 트라이에틸아민)/DCM)로 정제하여, 황색 고체로서 **중간체 4**(300 mg, 66%)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 385.3 $[M+H]^+$.

[0326] 중간체 5

[0327] 2-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)에탄아민 다이하이드로클로라이드

[0328] 

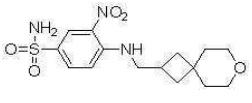
[0329] 단계 1: 2-옥사-8-아자스피로[4.5] 데칸 하이드로클로라이드 대신에 7-옥사-2-아자스피로[3.5] 노난 헤미옥살산을 사용하여, **중간체 4**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 *tert*-부틸 2-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)에틸카르바메이트(**중간체 5-1**)를 제조하였다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ 6.94 (br s, 1H), 3.74 (br s, 4H), 3.51-3.42 (m, 4H), 3.10 (br s, 4H), 1.76 (br s, 4H), 1.39 (s, 9H).

[0330] 단계 2: **중간체 4-1** 대신에 **중간체 5-1**을 사용하여, **중간체** 4에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 2-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)에탄아민 다이하이드로클로라이드(**중간체 5-2**)를 제조하였다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ 11.42 (br s, 1H), 8.3 (br s, 3H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 4H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.10-3.05 (m, 2H), 1.88 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H).

[0331] 단계 3: CH_3CN(13 mL) 중 **중간체 5-2**(250 mg, 1.03 mmol)의 용액을 실온에서 4-플루오로-3-니트로벤젠설폰아미드(226.8 mg, 1.03 mmol)에 이어서 트라이에틸아민(0.58 mL, 4.12 mmol)으로 처리하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시켜 조 생성물을 얻었으며, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, MeOH(7 N NH_3를 함유함)/DCM)로 정제하여, 황색 고체로서 **중간체 5**(200 mg, 52%)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 371.3 $[M+H]^+$.

[0332] 중간체 6

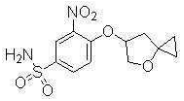
[0333] 4-(7-옥사스피로[3.5]노난-2-일-메틸아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0334] 

[0335] THF(2 mL) 중 7-옥사스피로[3.5]노난-2-일-메탄아민(100 mg, 0.64 mmol)의 용액을 4-플루오로-3-니트로벤젠설폰아미드(157.6 mg, 0.72 mmol) 및 Et_3N(0.18 mL, 1.29 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO2, MeOH/DCM)로 정제하여, 황색 고체로서 중간체 6(126 mg, 55%)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 356.1 $[M+H]^+$.

[0336] 중간체 7

[0337] 4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)옥시)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0338] 

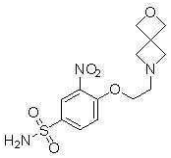
[0339] 단계 1: THF(50 mL) 중 1-(3-하이드록시-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)프로필)사이클로프로판올(CN106565706호에 따라 제조됨) 및 트라이페닐 포스핀(9.10 g, 34.7 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 다이에틸 아조다이카르복실레이트(DEAD)(5.44 mL, 34.7 mmol)를 적가하였다. 16시간 후에, 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 켄칭하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 투명 황색 오일로서 6-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)-4-옥사스피로[2.4]헵탄(**중간체 7-1**)(3.2 g, 69% 수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.65-4.63 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.02-3.85 (m, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.25-1.95 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 4H), 0.92-0.89 (m, 1H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.65-0.53 (m, 1H), 0.48-0.39 (m, 1H).

[0340] 단계 2: MeOH(32 mL) 중 **중간체 7-1**(3.2 g, 16.1 mmol)의 교반된 용액에 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(811 mg, 3.23 mmol)를 첨가하고, 40℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서 4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-올(**중간체 7-2**)(1.0 g, 54% 수율)을 얻었다. GC/MS *m/z* 114.1 $[M]^+$.

[0341] 단계 3: **중간체 7-2**의 교반된 용액에 0℃에서 수소화나트륨(오일 중 63% 분산물, 1.05 g, 26.3 mmol)을 첨가하였다. 30분 후에, THF(5 mL) 중 4-플루오로-3-니트로벤젠설폰아미드(1.92 g, 8.76 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 Et_2O 및 *n*-펜탄으로 분쇄하여, 백색 고체로서 **중간체 7**(700 mg, 25% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 313.0 $[M-H]^-$.

[0342] 중간체 8

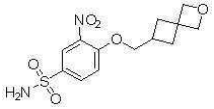
[0343] 4-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0344] 

[0345] **중간체 7-2** 대신에 2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에탄올을 사용하여, **중간체 7**에 대해 단계 3에 기재된 절차에 따라 **중간체 8**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 344.2 $[M+H]^+$.

[0346] 중간체 9

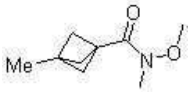
[0347] 4-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일메톡시)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0348] 

[0349] **중간체 7-2** 대신에 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일메탄올을 사용하여, **중간체 7**의 합성에 대해 단계 3에 기재된 절차에 따라 **중간체 9**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 327.4 $[M-H]^-$.

[0350] 중간체 10

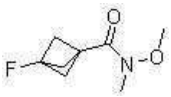
[0351] *N*-메톡시-*N*,3-다이메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

[0352] 

[0353] DCM(100 mL) 중 3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(3 g, 23.8 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 *N*,*O*-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.48 g, 35.7 mmol) 및 Et_3N(11.6 ml, 83.2 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, T_3P(EtOAc 중 50 중량%, 6.43 g, 40.4 mmol)를 적가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 반응물을 물(100 mL)로 켄칭하고, DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(SiO2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 오일로서 **중간체 10**(2.5 g, 62% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (300 ㎒, $CDCl_3$) δ 3.65 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.98 (s, 6 H), 1.18 (s, 3H).

[0354] 중간체 11

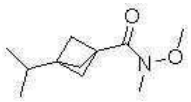
[0355] 3-플루오로-*N*-메톡시-*N*-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

[0356] 

[0357] 3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 대신에 3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산을 사용하여, **중간체 10**의 합성에 대해 기재된 절차에 따라 **중간체 11**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 174.3 $[M+H]^+$.

[0358] 중간체 12

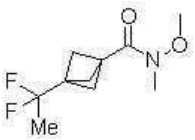
[0359] 3-아이소프로필-N-메톡시-N-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

[0360] 

[0361] 3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 대신에 3-아이소프로필바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산을 사용하여, **중간체 10**의 합성에 대해 기재된 절차에 따라 **중간체 12**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 198.4 $[M+H]^+$.

[0362] 중간체 13

[0363] 3-(1,1-다이플루오로에틸)-*N*-메톡시-*N*-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

[0364] 

[0365] 단계 1: 0℃에서 DCM(200 mL) 중 3-(메톡시카르보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(10 g, 58.8 mmol), *N*,*O*-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(6.88 g, 42.4 mmol) 및 트라이에틸아민(12.3 mL, 176.4 mmol)의 교반된 용액에 T_3P(EtOAc 중 50% 용액, 18.8 g, 58.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(250 mL)로 켄칭하고, DCM(3 x 250 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서 메틸-3-(메톡시(메틸)카르바모일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(**중간체 13-1**)(9.5 g, 76% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.38 (s, 6H).

[0366] 단계 2: -78℃에서 THF(100 mL) 중 **중간체 13-1** (5 g, 23.5 mmol)의 교반된 용액에 MeMgBr(Et_2O 중 3 M, 31.3

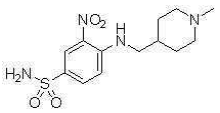
mL, 93.8 mmol)을 첨가하였다. -78℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서 메틸-3-아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(**중간체 13-2**)(2 g, 51% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 3.70 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.14 (s, 3H).

[0367] 단계 3: -78℃에서 DCM(50 mL) 중 **중간체 13-2**(2.3 g, 13.6 mmol)의 용액을 DAST(6.62 g, 41.0 mmol)로 적하 방식으로 처리하였다. 첨가 후에, 온도를 실온으로 상승시켰다. 16시간 후에, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액(100 mL)으로 조심스럽게 켄칭하였다. 혼합물을 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 투명 오일로서 메틸-3-(1,1-다이플루오로에틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(**중간체 13-3**)(1.8 g, 69% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 3.70 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.55 (t, *J*=18.0 Hz, 3H).

[0368] 단계 4: -78℃에서 무수 THF(40 mL) 중 **중간체 13-3**(1.8 g, 9.46 mmol) 및 *N,O*-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.923 g, 9.46 mmol)의 교반된 용액에 *i*-PrMgCl(THF 중 2 M, 18.9 mL, 37.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -50℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 투명 오일로서 **중간체 13**(1.7 g, 82% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 220.4 $[M+H]^+$.

[0369] 중간체 14

[0370] 4-[[(1-메틸-4-피페리디닐)메틸]아미노]-3-니트로벤젠설폰아미드

[0371] 

[0372] THF(75 mL) 중 (1-메틸피페리딘-4-일)메탄아민(1 g, 7.80 mmol)의 용액에 4-플루오로-3-니트로벤젠설폰아미드(1.71 g, 7.80 mmol)에 이어서 트라이에틸아민(3.15 g, 31.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 물(50 mL)로 희석시키고, DCM 중 10% MeOH(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(C18, 0.1% HCO_2H(aq)/MeCN)로 정제하여, 포르메이트 염으로서 650 mg의 4-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드를 얻었다. 이 화합물을 DCM(50 mL) 중 10% MeOH 중에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황색 고체로서 **중간체 14**(510 mg, 20% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) m/z 329.2 $[M+H]^+$.

[0373] 중간체 15

[0374] 4-(((4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0375] 

[0376] 단계 1: THF(30 mL) 중 *tert*-부틸 4-(아미노메틸)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(2.00 g, 8.61 mmol)의 교반된 용액에, 4-플루오로-3-니트로벤젠설폰아미드(2.08 g, 9.47 mmol)에 이어서 트라이에틸아민(4.8 mL, 34.45 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 10% MeOH-DCM(50 mL)으로 희석시키고, 빙랭수(ice-cold water)(5 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 Et_2O로 분쇄함으로써 정제하여

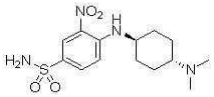
tert-부틸 4-플루오로-4-(((2-니트로-4-설파모일페닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(**중간체 15-1**)(1.6 g, 43% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 333.10 $[M-C_5H_9O_2+H]^+$.

[0377] 단계 2: 0℃에서 1,4-다이옥산(10 mL) 중 **중간체 15-1**(1.6 g, 3.70 mmol)의 교반된 용액에 HCl(1,4-다이옥산 중 4 M HCl, 20 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, Et_2O로 분쇄하여, 황색 고체로서 4-(((4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드 하이드로클로라이드(**중간체 15-2**)(1.3 g, 96%)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 333.1 $[C_{12}H_{17}FN_4O_4S+H]^+$.

[0378] 단계 3: MeOH(15 mL) 중 **중간체 15-2**(430 mg, 1.35 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 파라포름알데하이드(81 mg, 2.71 mmol)를 첨가하였다. 15분 후에, $NaCNBH_3$(128 mg, 2.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 18시간 후에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(15 mL)으로 켄칭하고, 반응물을 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 Et_2O에 이어서 1:1 EtOAc/헥산으로 분쇄하여, 황색 고체로서 **중간체 15**(340 mg, 25% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 347.1 $[M+H]^+$.

[0379] 중간체 16

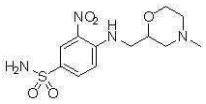
[0380] 4-(((1r,4r)-4-(다이메틸아미노)사이클로헥실)아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0381] 

[0382] THF(10 mL) 중 트랜스-N^1,N^1-다이메틸사이클로헥산-1,4-다이아민 다이하이드로클로라이드(350 mg, 1.39 mmol)의 교반된 용액에, 4-플루오로-3-니트로벤젠설폰아미드(322 mg, 1.39 mmol)에 이어서 트라이에틸아민(844 mg, 8.34 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 반응물을 농축시키고, EtOAc 및 Et_2O로 분쇄하여 조 생성물을 얻었다. 이 생성물을 HPLC(75:25 내지 1:99 10 mM NH_4OAc(aq):CH_3CN)로 추가로 정제하여, 황색 고체로서 **중간체 16**을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 343.1 $[M+H]^+$.

[0383] 중간체 17

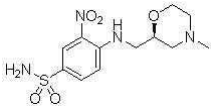
[0384] 4-((4-메틸모르폴린-2-일)메틸아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0385] 

[0386] THF(25 mL) 중 (4-메틸모르폴린-2-일)메탄아민(400 mg, 3.07 mmol)의 교반된 용액에 4-플루오로-3-니트로벤젠설폰아미드(609 mg, 2.76 mmol)에 이어서 트라이에틸아민(1.24 g, 12.28 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 반응물을 농축시키고, 생성된 조 생성물을 10% MeOH-DCM(50 mL)으로 희석시키고, 빙랭수(3 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 Et_2O/펜탄으로 분쇄하여, 황색 고체로서 **중간체 17**(600 mg, 65% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 331.2 $[M+H]^+$.

[0387] 중간체 17A

[0388] (R)-4-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

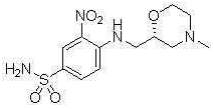
[0389] 

[0390] 라세미체 4-((4-메틸모르폴린-2-일)메틸아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드(400 mg)에 키랄 SFC 분리(Chiralpak AD-H(250 x 30 mm), 5 μ, 30% MeOH)를 거쳐서, 제1 용리 피크(RT = 3.06분)로서 99.6% ee로 4-((4-메틸모르폴린-2-일)메틸아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드(160 mg)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 331.2 $[M+H]^+$. 절대 입체화

학은 **중간체 17A**에 대해 임의대로 배정하였다.

[0391] 중간체 17B

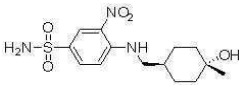
[0392] (S)-4-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0393] 

[0394] 라세미체 4-((4-메틸모르폴린-2-일)메틸아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드(400 mg)에 키랄 SFC 분리(Chiralpak AD-H(250 x 30 mm), 5 μ, 30% MeOH)를 거쳐서, 제2 용리 피크(RT = 3.64분)로서 99.8% ee로 4-((4-메틸모르폴린-2-일)메틸아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드(150 mg)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 331.2 $[M+H]^+$. 절대 입체화학은 **중간체 17B**에 대해 임의대로 배정하였다.

[0395] 중간체 18

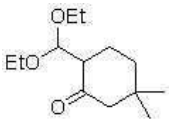
[0396] 4-((((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0397] 

[0398] 국제 특허 출원 공개 WO2014/165044A1호에 기재된 절차에 따라 **중간체 18**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 344.1 $[M+H]^+$.

[0399] 중간체 19

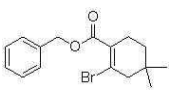
[0400] 2-(다이에톡시메틸)-5,5-다이메틸사이클로헥산-1-온

[0401] 

[0402] -30℃에서 DCM(8.0 L) 중 트라이에틸 오르토포르메이트(1.32 L, 7.923 mol)의 용액에 30분에 걸쳐 BF_3-$_0Et_2$(1.244 L, 9.9 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 3,3-다이메틸사이클로헥사논(500 g, 3.96 mol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(2.08 L, 11.9 mol)을 적가하고, 반응물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(25 L) 및 DCM(10 L)의 혼합물에 조심스럽게 부었다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM(2 x 10 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 10% NaCl(aq.)(5 L)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 오일로서 **중간체 19**(750 g, 83% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.83 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.73-3.57 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.11-2.10 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

[0403] 중간체 20

[0404] 벤질 2-브로모-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-카르복실레이트

[0405] 

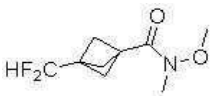
[0406] 단계 1: 물(100 mL) 중 $NaClO_2$(11.08 g, 122.5 mmol)의 용액을 10℃에서 2-브로모-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-카르브알데하이드(19 g, 87.5 mmol), CH_3CN(100 mL), NaH_2PO_4(2.72 g, 22.75 mmol), 물(40 mL) 및 30% H_2O_2(aq.)(15 mL)의 교반 중인 혼합물에 적가하였다. 완료 시에, 반응물을 포화 Na_2CO_3 수용액(200 mL)에 붓고,

Et_2O(200 mL)로 세척하였다. 수성 상을 1 N HCl 용액(500 mL)에 붓고, Et_2O(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 화합물을 물로 추가로 세척하고, 건조시켜, 백색 고체로서 2-브로모-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-카르복실산(**중간체 20-1**)(15 g, 73% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 231.0 $[M-H]^-$.

[0407] 단계 2: DMF(100 mL) 중 **중간체 20-1**(10 g, 42.9 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 K_2CO_3(17.79 g, 128.7 mmol)에 이어서 벤질 브로마이드(14.67 g, 85.8 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 물(200 mL)을 첨가하고, 반응물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(3 x 200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서 **중간체 20**(11 g, 79% 수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 7.43-7.32 (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 1.44 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H); GC/MS m/z 322.1 $[M]^+$.

[0408] 중간체 21

[0409] 3-(다이플루오로메틸)-N-메톡시-N-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

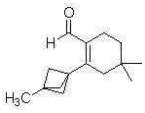
[0410] 

[0411] 단계 1: DCM(100 mL) 중 메틸 3-포르밀바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(7.5 g, 48.7 mmol)의 교반 중인 용액을 -78℃로 냉각시키고, DAST(19.3 mL, 146.1 mmol)로 적하 처리하고, 실온으로 가온하였다. 6시간 후에, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액(100 mL)으로 켄칭하고, DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 점성 오일로서 메틸 3-(다이플루오로메틸) 바이사이클로[1.1.1] 펜탄-1-카르복실레이트(**중간체 21-1**)(7 g)를 얻었다. 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (300 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.71 (t, *J*=56.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.15 (s, 6H).

[0412] 단계 2: 무수 THF(70 mL) 중 **중간체 21-1**(7 g, 39.74 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서 *N,O*-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.89 g, 39.74 mmol)에 이어서 *i*-PrMgCl(THF 중 2 M, 79.5 mL, 159 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 -50℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, **중간체 21**(4 g, 40% 수율(2 단계에 걸침))을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.72 (t, *J*=56.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.20 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 206.1 $[M+H]^+$.

[0413] 중간체 22

[0414] 4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-카르브알데하이드

[0415] 

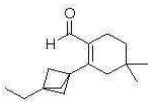
[0416] 단계 1: THF(225 mL) 중 1-요오도-3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄(30 g, 144.20 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, sec-부틸리튬(사이클로헥산 중 1.4 M, 154.50 mL, 216.30 mmol)을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 담황색 현탁액을 -78℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서 0℃로 가온하고, 80분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, THF(75 mL) 중 **중간체 19**(24.67 g, 108.15 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다. 10분 후에, 반응물을 1시간 동안 0℃로 가온하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(300 mL)으로 켄칭하고, Et_2O(2 x 450 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜,

담황색 오일로서 2-(다이에톡시메틸)-5,5-다이메틸-1-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥산-1-올(**중간체 22-1**)(31 g, 조 상태)을 얻었다. 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0417] 단계 2: 1,4-다이옥산(1.24 L) 중 **중간체 22-1**(62 g, 199.69 mmol)의 용액을 실온에서 2 N HCl(aq.)(299.5 mL, 599.2 mmol)로 처리하고, 이어서 70℃로 가온하였다. 16시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(1.24 L)에 붓고, Et_2O(2 x 750 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 오일로서 **중간체 22**(23 g, 36% 수율(2 단계에 걸침))를 얻었다. ^1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$): δ 10.28 (s, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.92 (br s, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 6H).

[0418] 중간체 23

[0419] 2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-카르브알데하이드

[0420] 

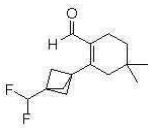
[0421] 단계 1: -78℃에서 [1.1.1]프로펠란(Et_2O/펜탄 중 0.19 M, 128.6 mmol)의 교반된 용액에 EtI(18.7 g, 257.38 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 암소에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0℃에서 농축시켜, 황색 오일로서 1-에틸-3-요오도바이사이클로[1.1.1]펜탄(**중간체 23-1**)(21.2 g, 74% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 2.17 (s, 6H), 1.52 (q, *J*=8.0 ㎐, 2H), 0.84 (t, *J*=7.2 ㎐, 3H).

[0422] 단계 2: -78℃에서 Et_2O(75 mL) 중 **중간체 23-1**(10.90 g, 49.1 mmol)의 교반된 용액에 *sec*-BuLi(사이클로헥산 중 1.4 M, 50 mL, 70.0 mmol)를 첨가하였다. 10분 후에, 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, Et_2O(25 mL) 중 2-(다이에톡시메틸)-5,5-다이메틸사이클로헥산-1-온(8 g, 35.0 mmol)의 용액으로 처리하였다. 1시간 후에, 반응물을 0℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액(20 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 70 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 8.5 g의 조 2-(다이에톡시메틸)-1-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥산-1-올(**중간체 23-2**)을 얻었다. 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0423] 단계 3: 아세톤(80 mL) 중 **중간체 23-2**(8.5 g, 조 상태)의 용액을 실온에서 2 N HCl(aq.)(20 mL)로 처리하고, 이어서 75℃로 가온하였다. 24시간 후에, 반응물을 농축시키고, 이어서 물(50 mL)로 희석시키고, Et_2O(3 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, Et_2O/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 오일로서 **중간체 23**(3.9 g, 48% 수율(2 단계에 걸침))을 얻었다. ^1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.30 (s, 1H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.93-1.92 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.49 (q, *J*=7.2 ㎐, 2H), 1.33 (t, *J*=6.4 ㎐, 2H), 0.89 (s, 6H), 0.87 (t, *J*=7.6 ㎐, 3H).

[0424] 중간체 24

[0425] 2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-카르브알데하이드

[0426] 

[0427] 단계 1: CF_2HI의 제조(문헌[Cao, P. et. al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 737-738]으로부터의 절차에 기초함): 2개의 병렬 배치(parallel batch)에서 수행함: KI(94 g, 568 mol), MeCN(228 ml) 및 물(18 mL)의 혼합물을 45℃로 가열하고, MeCN(50 mL) 중 2,2-다이플루오로-2-(플루오로설포닐)아세트산(50 g, 284

mmol)으로 4시간에 걸쳐 적하 처리하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 펜탄(150 mL) 및 물(125 mL)로 희석시켰다. 수성 층을 펜탄(150 mL)으로 세척하고, 두 반응 모두로부터의 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(200 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켜 500 mL의 다이플루오로메틸 요오다이드 용액을 얻었다. 이 용액을 추가의 물(2 x 200 mL)로 세척하여 잔류 아세토니트릴을 제거하고, Na_2SO_4로 건조시켜 다이플루오로요오도메탄(**중간체 24-1**)(펜탄 중 0.15 M, 400 mL, 11% 수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (t, *J*=56.0 Hz, 1H).

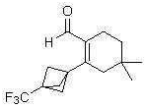
[0428] 단계 2: -40℃에서 [1.1.1]프로펠란(Et_2O 중 0.53 M, 52 mL, 27.56 mmol)의 교반된 용액에 **중간체 24-1**(펜탄 중 0.15 M, 200 mL, 30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 광으로부터 보호하고, 2일 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0 내지 10℃에서 농축시켜, 백색 고체로서 1-(다이플루오로메틸)-3-요오도바이사이클로[1.1.1]펜탄(**중간체 24-2**)(5 g, 20.5 mmol, 74% 수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.65 (t, *J*=56.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 6H).

[0429] 단계 3: THF(225 mL) 중 **중간체 24-2**(30 g, 122.94 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, sec-부틸리튬(사이클로헥산 중 1.4 M, 219 mL, 306.7 mmol)을 1시간 동안 적가하였다. 생성된 담황색 현탁액을 -78℃에서 10분 동안 교반하고, 온도를 0℃로 상승시키고, 80분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 78℃로 냉각시키고, THF(75 mL) 중 **중간체 19**(21 g, 92.20 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 반응물에 적가하였다. 10분 후에, 반응물을 1시간 동안 0℃로 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(450 mL)으로 켄칭하고, Et_2O(2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 담황색 오일로서 2-(다이에톡시메틸)-1-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥산-1-올(**중간체 24-3**)(31 g, 조 상태)을 얻었다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0430] 단계 4: **중간체 22-1** 대신에 **중간체 24-3**을 사용하여, **중간체 22**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 **중간체 24**를 제조하였다(2 단계에 걸쳐 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 10.26 (s, 1H), 5.73 (t, *J*=56.0 Hz, 1H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.94-1.93 (m, 2H), 1.37 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 0.91 (s, 6H).

[0431] 중간체 25

[0432] 4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-카르브알데하이드

[0433] 

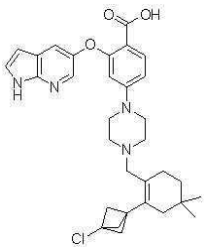
[0434] 단계 1: -78℃에서 Et_2O(100 mL) 중 1-요오도-3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄(5.00 g, 19.1 mmol)의 교반된 용액에 *sec*-BuLi(사이클로헥산 중 1.4 M, 13.63 mL, 19.08 mmol)를 첨가하였다. -78℃에서 10분 후에, 반응물을 0℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 이어서 Et_2O(50 mL) 중 **중간체 19**(3.63 g, 15.90 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 0℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하고, 이어서 1시간 동안 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL)으로 켄칭하고, Et_2O(3 x 150 mL)로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 갈색 오일로서 2-(다이에톡시메틸)-5,5-다이메틸-1-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥산올(**중간체 25-1**)(7 g, 조 상태)을 얻었다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0435] 단계 2: **중간체 23-2** 대신에 **중간체 25-1**을 사용하여, **중간체 23**에 대해 단계 3에 기재된 절차에 따라 **중간체 25**를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.23 (s, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.28-2.26 (m, 2H), 1.92 (t, *J*=2.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 0.91 (s, 6H).

[0436] 중간체 26

[0437] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이

클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산



[0438]

[0439] 단계 1: 펜탄(100 mL) 중 5-요오도-4,4-다이메틸펜트-1-엔(9.85 g, 44.0 mmol)의 용액을 불활성 분위기 하에서 -78℃에서 *t*-BuLi(64.6 mL, *n*-펜탄 중 1.7 M, 109.9 mmol)로 처리하였다. 1시간 후에, THF(20 mL) 중 **중간체 1**(5 g, 26.4 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 30분에 걸쳐 -30℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 -30℃에서 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고, 실온으로 가온하고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 오일로서 1-(3-클로로바이사이클로[1.1.1] 펜탄-1-일)-3,3-다이메틸헥스-5-엔-1-온(**중간체 26-1**)(7 g, 70%)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.83-5.69 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.30 (s, 2H), 2.09 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H).

[0440] 단계 2: 탈기된 DCM(120 mL) 중 **중간체 26-1**(3.1 g, 13.7 mmol) 및 아크릴로니트릴(2.18 g, 41.0 mmol)의 용액을 45℃에서 DCM(5 mL) 중 호베이다-그럽스 촉매(Hoveyda-Grubbs Catalyst)™ 2세대(343 mg, 0.55 mmol)의 용액으로 2시간에 걸쳐 적하 처리하였다. 반응물을 45℃에서 48시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 셀라이트(Celite) 상에 흡수시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 투명 무색 오일로서 E/Z 이성질체들의 혼합물로서의 7-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸-7-옥소헵트-2-엔니트릴(**중간체 26-2**)(1.3 g, 38%)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 252.1 $[M+H]^+$.

[0441] 단계 3: MeOH(20 mL) 중 **중간체 26-2**(700 mg, 2.78 mmol)의 용액을 Pd/C(10 중량%, 170 mg)로 처리하고, H_2(1 atm)의 분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 N_2로 퍼지하고, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 농축시켜, 투명 무색 오일로서 7-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸-7-옥소헵탄니트릴(**중간체 26-3**)(550 mg, 77%)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37 (s, 6H), 2.35-2.30 (m, 4H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 0.98 (s, 6H).

[0442] 단계 4: THF(20 mL) 중 **중간체 26-3**(1.1 g, 4.34 mmol, 1 eq)의 용액을 4 Å 분자체(100 mg) 및 15-크라운-5(956 mg, 4.34 mmol)로 처리하고, 예열된 70℃ 유조 내에 넣었다. 2분 후에, 반응물을 t-BuONa(2.09 g, 21.7 mmol)로 한번에 처리하였다. 5시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 수용액의 교반 중인 용액에 부었다. 수성 상을 DCM(3 x 25 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 투명 무색 오일로서 2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔카르보니트릴(**중간체 26-4**)(800 mg, 39%)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 236.3 $[M+H]^+$.

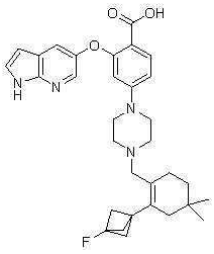
[0443] 단계 5: -78℃에서 무수 DCM(20 mL) 중 **중간체 26-4**(400 mg, 1.70 mmol)의 교반된 용액에 DIBAL-H(2.55 mL, 톨루엔 중 1 M, 2.55 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하였다. 4시간 후에, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 2 M HCl(aq.)(40 mL)로 켄칭하고, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM(2 x 40 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸 사이클로헥스-1-엔카르브알데하이드(**중간체 26-5**)(400 mg, 정량적)를 얻었다. 이 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (s, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.35 (t, *J*=6 Hz, 2H), 0.90 (s, 6H).

[0444] 단계 6: DCM(10 mL) 중 **중간체 26-5**(300 mg, 1.26 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 **중간체 2**(544 mg, 1.38 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(347 mg, 1.64 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후에, 추가의 $NaBH(OAc)_3$(347 mg, 1.64 mmol)를 첨가하였다. 48시간 후에, 반응물을 0℃에서 MeOH(0.2 mL)로 켄칭하고, 실온으로 가온하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하였다. 수성 층을 DCM(3 x 25 mL)으로 세척하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서 *tert*-부틸 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일-옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로 [1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 26-6**)(220 mg, 44.6 mmol; 28%)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 617.3 $[M+H]^+$.

[0445] 단계 7: 0℃에서 DCM(2 mL) 중 **중간체 26-6**(125 mg, 0.20 mmol)의 용액에 TFA(139 mg, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하고, 농축시켜, 백색 고체로서 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일-옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산의 TFA 염(140 mg, 정량적)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 561.3 $[C_{32}H_{37}ClN_4O_3+H]^+$.

[0446] 중간체 27

[0447] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

[0448] 

[0449] 단계 1: **중간체 1** 대신에 **중간체 11**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 1-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3,3-다이메틸헥스-5-엔-1-온(**중간체 27-1**)을 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.84-5.69 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.29 (d, *J*=2.4 Hz, 6H), 2.10 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 0.99 (s, 6H).

[0450] 단계 2: **중간체 26-1** 대신에 **중간체 27-1**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 *E*/*Z*-7-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸-7-옥소헵트-2-엔니트릴(**중간체 27-2**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 236.3 $[M+H]^+$.

[0451] 단계 3: **중간체 26-2** 대신에 **중간체 27-2**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 3에 기재된 절차에 따라 7-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸-7-옥소헵탄니트릴(**중간체 27-3**)을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.36 (s, 2H), 2.32 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.31 (d, *J*=2.8 Hz, 6H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 0.99 (s, 6H).

[0452] 단계 4: **중간체 26-3** 대신에 **중간체 27-3**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 4에 기재된 절차에 따라 2-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔카르보니트릴(**중간체 27-4**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 220.4 $[M+H]^+$.

[0453] 단계 5: **중간체 26-4** 대신에 **중간체 27-4**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 5에 기재된 절차에 따라 2-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔카르브알데하이드(**중간체 27-5**)를 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (s, 1H), 2.37-2.34 (m, 6H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.93 (br s, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 0.91 (s, 6H).

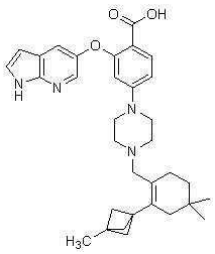
[0454] 단계 6: EtOH(4 mL) 중 **중간체 27-5**(100 mg, 0.45 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 **중간체 2**(195 mg, 0.49 mmol) 및 AcOH(촉매량)를 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고,

$NaCNBH_3$(42 mg, 0.675 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(10 ml)로 희석시키고, DCM(3 x 10 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서 *tert*-부틸 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일-옥시)-4-(4-((2-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 27-6**)(40 mg, 15% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 601.7 $[M+H]^+$.

[0455] 단계 7: **중간체 26-6** 대신에 **중간체 27-6**을 반응시켜, **중간체 26**에 대해 단계 7에 기재된 절차에 따라 TFA 염으로서의 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일-옥시)-4-(4-((2-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 545.4 $[C_{32}H_{37}FN_4O_3+H]^+$.

[0456] 중간체 28

[0457] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

[0458] 

[0459] 경로 A:

[0460] 단계 1: **중간체 1** 대신에 **중간체 10**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 3,3-다이메틸-1-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)헥스-5-엔-1-온(**중간체 28-1**)을 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86-5.71 (m, 1H), 5.04-4.97 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.09 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.97 (s, 6H).

[0461] 단계 2: **중간체 26-1** 대신에 **중간체 28-1**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 *E*/*Z*-5,5-다이메틸-7-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-7-옥소헵트-2-엔니트릴(**중간체 28-2**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 232.3 $[M+H]^+$.

[0462] 단계 3: **중간체 26-2** 대신에 **중간체 28-2**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 3에 기재된 절차에 따라 5,5-다이메틸-7-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-7-옥소헵탄니트릴(**중간체 28-3**)을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.33-2.29 (m, 4H), 1.86 (s, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 6H).

[0463] 단계 4: **중간체 26-3** 대신에 **중간체 28-3**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 4에 기재된 절차에 따라 4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔카르보니트릴(**중간체 28-4**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 216.4 $[M+H]^+$.

[0464] 단계 5: **중간체 26-4** 대신에 **중간체 28-4**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 5에 기재된 절차에 따라 **중간체 22**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 219.3 $[M+H]^+$.

[0465] 단계 6: EtOH(4 mL) 중 **중간체 22**(70 mg, 0.32 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 **중간체 2**(190 mg, 0.48 mmol) 및 AcOH(촉매량)를 첨가하였다. 15분 후에, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, $NaCNBH_3$(31 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(10 mL)로 희석시키고, DCM(3 x 10 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서 *tert*-부틸 2-(1*H*-피롤

로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 28-5**)(80 mg, 42%)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 597.4 $[M+H]^+$.

[0466] 단계 7: **중간체 26-6** 대신에 **중간체 28-5**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 7에 기재된 절차에 따라 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조산 트라이플루오로아세테이트를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 541.4 $[C_{33}H_{40}N_4O_3+H]^+$.

[0467] 경로 B:

[0468] 단계 1: *t*-부틸 리튬(펜탄 중 1.3 M, 60 mL, 78 mmol)의 용액을 N_2 하에서 -78℃에서 MTBE(60 mL) 중 1-요오도-3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄(6.5 g, 31.2 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 리튬 2-티에닐시아노쿠프레이트(THF 중 0.25 M, 125 mL, 31.2 mmol)를 -78℃에서 첨가하고, 온도를 -60℃ 미만으로 유지하도록 첨가를 제어하였다. 첨가 후에, 반응 혼합물을 0℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 -78℃로 냉각시키고, MTBE(5 mL) 중 **중간체 20**(5 g, 15.5 mmol)을 첨가한 후, BF_3-$_0Et_2$(3.5 mL, 15.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL) 및 H_2O(50 mL)로 켄칭하였다. 이어서, MTBE(50 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 MTBE(100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/헵탄)에 이어서 컬럼 크로마토그래피(C18, CH_3CN:H_2O)로 정제하여 벤질 4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-카르복실레이트(3.6 g, 70%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41-7.34 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.86 (s, 6H).

[0469] 단계 2: 0℃에서 THF(40 mL) 중 벤질 4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-카르복실레이트(1.1 g, 3.39 mmol)의 교반된 용액에 수소화알루미늄리튬(386.6 mg, 10.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0℃로 냉각시키고, Et_2O(40 ml)로 희석시키고, H_2O(0.386 mL), 0.386 mL의 15% NaOH(aq.), 이어서 H_2O(1.15 mL)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 15분 동안 교반하고, 이어서 무수 $MgSO_4$로 처리하였다. 15분 후에, 반응물을 여과하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서 (4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메탄올(1.1 g, 68% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.32 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.86 (s, 6H).

[0470] 단계 3: 0℃에서 DCM(20 mL) 중 (4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메탄올(500 mg, 2.27 mmol)의 교반된 용액에 $SOCl_2$(0.537 mL, 4.54 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, DCM으로 희석시키고, 1회 더 농축시켜, 투명 오일로서 1-(2-(클로로메틸)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄(540 mg, 정량적 수율)을 얻었다. 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.19 (s, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.70 (s, 2H), 1.34 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.87 (s, 6H).

[0471] 단계 4: 아세톤(20 mL) 중 1-(2-(클로로메틸)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄(540 mg, 2.26 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(피페라진-1-일)벤조에이트(798 mg, 2.26 mmol), NaI(33.90 mg, 0.22 mmol) 및 K_2CO_3(938.9 mg, 6.80 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 6시간 동안 가열 환류하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 50 mL의 아세톤으로 희석시키고, 여과하였다. 수집된 고체를 아세톤(150 mL)으로 세척하고, 합한 여과액을 농축시켜, 백색 고체로서 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(1.15 g, 91% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI)

m/z 555.3 $[M+H]^+$.

[0472] 단계 5: MeOH:THF:H_2O(1:1:1)(36 mL) 중 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(1.15 g, 2.075 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 LiOH-H_2O(261.30 mg, 6.23 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 용매를 제거하고, 반응물을 1 N HCl로 중화시키고, DCM(3 x 70 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 백색 고체로서 **중간체 28**(940 mg, 84% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 541.3 $[M+H]^+$.

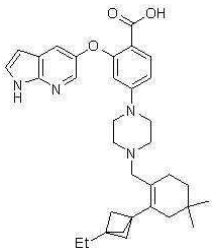
[0473] 경로 C:

[0474] 단계 1: THF(700 mL) 중 메틸 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(피페라진-1-일)벤조에이트(35 g, 99.3 mmol) 및 **중간체 22**(26.0 g, 119.2 mmol)의 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0℃로 냉각시키고, $NaBH(OAc)_3$(63.15 g, 297.96 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후에, 반응물을 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 반응물을 빙랭수(1 L)에 붓고, EtOAc(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% $NaHCO_3$(aq.)(500 mL)로, 그리고 염수(500 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 먼저 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하고, 이어서 MeOH로 분쇄하고, 여과하여, 황백색 고체로서 메틸 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(38 g, 70%)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 555.1 $[M+H]^+$.

[0475] 단계 2: **중간체 28**에 대해 단계 5, 경로 B에 기재된 절차에 따라 **중간체 28**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 541.3 $[M+H]^+$.

[0476] 중간체 29

[0477] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

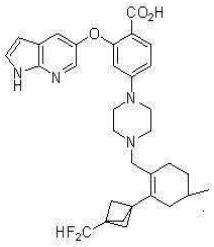
[0478] 

[0479] 단계 1: DMSO(25 mL) 중 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(피페라진-1-일)벤조에이트(1.89 g, 5.38 mmol)의 용액에 실온에서 THF(25 mL) 중 **중간체 23**(1.5 g, 6.46 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0℃로 냉각시키고, $Na(OAc)_3BH$(3.42 g, 16.14 mmol)로 처리하고, 실온으로 가온하였다. 24시간 후에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석시키고, DCM 중 10% MeOH(4 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, Et_2O/*n*-펜탄)로 정제하여, 황백색 고체로서 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 (**중간체 29-1**)(1.4 g, 46% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 569.4 $[M+H]^+$.

[0480] 단계 2: 메틸 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 대신에 **중간체 29-1**을 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 5, 경로 B에 기재된 절차에 따라 **중간체 29**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 555.3 $[M+H]^+$.

[0481] 중간체 30

[0482] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산



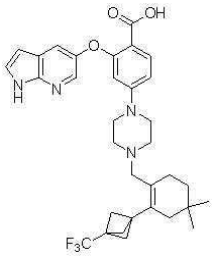
[0483]

[0484] 단계 1: **중간체 22** 대신에 **중간체 24**를 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 1, 경로 C에 기재된 절차에 따라 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 30-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 591.2 $[M+H]^+$.

[0485] 단계 2: 메틸 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 대신에 **중간체 30-1**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 5, 경로 B에 기재된 절차에 따라 **중간체 30**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 577.5$[M+H]^+$.

[0486] 중간체 31

[0487] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산



[0488]

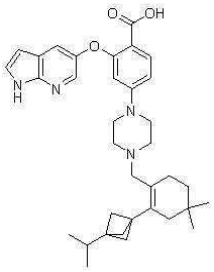
[0489] 단계 1: 대표적인 절차(반응을 3개의 병렬 배치에서 수행하였음): DMSO(0.2 M, 30 mL) 중 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(피페라진-1-일)벤조에이트(2 g, 5.68 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 THF(30 mL) 중 **중간체 25**(1.72 g, 6.22 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, $NaBH(OAc)_3$(1.70 g, 17.04 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석시키고, DCM 중 10% MeOH(4 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서 메틸 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 31-1**)(8.7 g, 14.29 mmol, 84%(3개의 배치에 대한 합계임))를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 609.3 $[M+H]^+$.

[0490] 단계 2: MeOH:THF:H_2O(1:1:1)(100 mL) 중 **중간체 31-1**(8.3 g, 13.65 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 LiOH-H_2O(1.7 g, 40.95 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 35℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 희석시키고, 1 N HCl로 중화시켰다. 이어서, 생성물을 10% MeOH-DCM(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 백색 고체로서 **중간체 31**(7.6 g, 90% 수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (br s, 1H), 11.59 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.36-6.34 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.12 (s, 6H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H), 0.84 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, 참조되지 않음) δ -71.55;

LC/MS (ESI) *m/z* 595.3 $[M+H]^+$.

[0491] 중간체 32

[0492] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-아이소프로필바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

[0493] 

[0494] 단계 1: **중간체 1** 대신에 **중간체 12**를 사용하여, **중간체 26**에서의 단계 1에 기재된 절차에 따라 3,3-다이메틸-1-(3-아이소프로필바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)헥스-5-엔-1-온(**중간체 32-1**)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.81-5.74 (m, 1H), 5.04-4.97 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.10 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.69-1.65 (m, 1H), 0.99 (s, 6H), 0.83 (d, *J*=6.8 Hz, 6H).

[0495] 단계 2: **중간체 26-1** 대신에 **중간체 32-1**을 사용하여, **중간체 26**에서의 단계 2에 기재된 절차에 따라 *E*/*Z*-7-(3-아이소프로필바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸-7-옥소헵트-2-엔니트릴(**중간체 32-2**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 260.4 $[M+H]^+$.

[0496] 단계 3: **중간체 26-2** 대신에 **중간체 32-2**를 사용하여, **중간체 26**에서의 단계 3에 기재된 절차에 따라 7-(3-아이소프로필바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸-7-옥소헵탄니트릴(**중간체 32-3**)을 제조하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.34-2.30 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 1H), 0.98 (s, 6H), 0.84 (d, *J*=7.2 Hz, 6H).

[0497] 단계 4: **중간체 26-3** 대신에 **중간체 32-3**을 사용하여, **중간체 26**에서의 단계 4에 기재된 절차에 따라 2-(3-아이소프로필바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔카르보니트릴(**중간체 32-4**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 244.4 $[M+H]^+$.

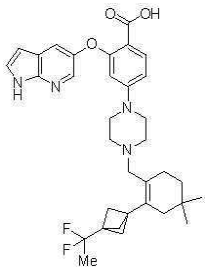
[0498] 단계 5: **중간체 26-4** 대신에 **중간체 32-4**를 사용하여, **중간체 26**에서의 단계 5에 기재된 절차에 따라 2-(3-아이소프로필바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔카르브알데하이드(**중간체 32-5**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 247.4 $[M+H]^+$.

[0499] 단계 6: **중간체 28-5** 대신에 **중간체 32-5**를 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 6, 경로 A에 기재된 절차에 따라 *tert*-부틸 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((2-(3-아이소프로필바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 32-6**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 625.7 $[M+H]^+$.

[0500] 단계 7: 0℃에서 DCM(5 mL) 중 **중간체 32-6**(160 mg, 0.26 mmol)의 용액에 TFA(176 mg, 1.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(10 mL)으로 희석시키고, DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황백색 고체로서 **중간체 32**를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 569.6 $[M+H]^+$.

[0501] 중간체 33

[0502] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((2-(3-(1,1-다이플루오로에틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조산



[0503]

[0504] 단계 1: **중간체 1** 대신에 **중간체 13**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 1-(3-(1,1-다이플루오로에틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3,3-다이메틸헥스-5-엔-1-온(**중간체 33-1**)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.85-5.69 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.08 (d, *J*=8.0 ㎐, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.53 (t, *J*=18.0 ㎐, 3H), 0.97 (s, 6H).

[0505] 단계 2: **중간체 26-1** 대신에 **중간체 33-1**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 *E*/*Z*-7-(3-(1,1-다이플루오로에틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸-7-옥소헵트-2-엔니트릴(**중간체 33-2**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 282.5 $[M+H]^+$.

[0506] 단계 3: **중간체 26-2** 대신에 **중간체 33-2**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 3에 기재된 절차에 따라 7-(3-(1,1-다이플루오로에틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸-7-옥소헵탄니트릴(**중간체 33-3**)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 2.34-2.31 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.55 (t, *J*=18.0 ㎐, 3H), 1.51-1.46 (m, 2H), 0.99 (s, 6H).

[0507] 단계 4: **중간체 26-3** 대신에 **중간체 33-3**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 4에 기재된 절차에 따라 2-(3-(1,1-다이플루오로에틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔카르보니트릴(**중간체 33-4**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 266.1 $[M+H]^+$.

[0508] 단계 5: **중간체 26-4** 대신에 **중간체 33-4**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 5에 기재된 절차에 따라 2-(3-(1,1-다이플루오로에틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔카르브알데하이드(**중간체 33-5**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 269.5 $[M+H]^+$.

[0509] 단계 6: **중간체 28-5** 대신에 **중간체 33-5**를 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 6, 경로 A에 기재된 절차에 따라 *tert*-부틸 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((2-(3-(1,1-다이플루오로에틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 33-6**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 647.3 $[M+H]^+$.

[0510] 단계 7: **중간체 32-6** 대신에 **중간체 33-6**을 사용하여, **중간체 32**에 대해 단계 7에 기재된 절차에 따라 **중간체 33**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 591.3 $[M+H]^+$.

[0511] 중간체 34

[0512] (S)-4-(((1,4-다이옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

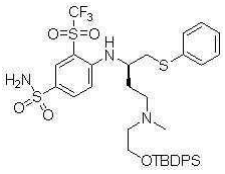


[0513]

[0514] THF(5 mL) 중 (S)-(1,4-다이옥산-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(500 mg, 3.25 mmol)의 용액을 4-플루오로-3-니트로벤젠설폰아미드(501 mg, 2.20 mmol) 및 DIPEA(1.65 g, 13 mmol)로 처리하고, 혼합물을 45℃로 가열하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, MeOH로 분쇄하고, 여과하여, 백색 고체로서 **중간체 34**(500 mg, 48 %)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 318.4 $[M+H]^+$.

[0515] 중간체 35

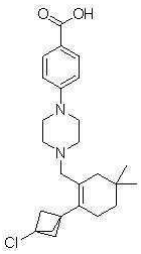
[0516] (R)-4-((4-((2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)(메틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드

[0517] 

[0518] 국제 특허 출원 공개 WO2012/017251A1호에 기재된 절차에 따라 **중간체 35**를 제조하였다. LCMS (ESI) *m/z* 780.6 $[M+H]^+$.

[0519] 중간체 36

[0520] 4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

[0521] 

[0522] 단계 1: DCM(100 mL) 중 3,3-다이메틸펜트-4-엔-1-올(18.5 g, 162.01 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 MsCl(13.54 mL, 175.0 mmol)에 이어서 NEt_3(33.87 mL, 243.0 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 4시간 후에, 포화 $NaHCO_3$ 수용액(100 mL)을 첨가하고, 반응물을 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 투명 무색 오일로서 3,3-다이메틸펜트-4-에닐 메탄설포네이트(**중간체 36-1**)(20.0 g, 64% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80-5.72 (m, 1H), 5.01-4.94 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

[0523] 단계 2: 압력 플라스크에 아세톤(100 mL) 중 **중간체 36-1**(20 g, 104.01 mmol) 및 NaI(46.77 g, 312.04 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 반응물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(250 mL)로 희석시키고, Et_2O(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $Na_2S_2O_3$ 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 증발시켜, 투명 무색 오일로서 5-요오도-3,3-다이메틸펜트-1-엔(**중간체 36-2**)(18 g, 77% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.75-5.68 (m, 1H), 5.01-4.92 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.01 (s, 6H)

[0524] 단계 3: 5-요오도-4,4-다이메틸펜트-1-엔 대신에 **36-2**를 반응시켜, **중간체 26**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 1-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸헥스-5-엔-1-온(**중간체 36-3**)을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.71-5.63 (m, 1H), 4.97-4.88 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 0.98 (s, 6H).

[0525] 단계 4: 용액이 청색으로 변환될 때까지(약 30분), -78℃에서 DCM(40 mL) 중 **중간체 36-3**(1.5 g, 6.63 mmol)의 용액 내로 오존 가스를 버블링하였다. 이어서, N_2 가스를 무색이 될 때까지 반응 혼합물 내로 버블링하였다. PPh_3(2.6 g, 9.94 mmol)를 일부씩 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석시키고, 물(2 x 25 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 투명 무색 오일로서 5-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2,2-다이메틸-5-옥소펜타날(**중간체 36-4**)(800 mg, 53%

수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (s, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.38 -2.33 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).

[0526] 단계 5: 0℃에서 톨루엔(10 mL) 중 다이에틸 시아노메틸포스포네이트(619 mg, 3.50 mmol)의 교반된 용액에 LiHMDS(톨루엔 중 1 M, 3.5 mL, 3.50 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온하였다. 30분 후에, 이 용액을 톨루엔(10 mL) 중 **중간체 36-4**(800 mg, 3.50 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하고, 이 시점에서 그것을 0℃로 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 수용액(20 ml)으로 켄칭하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 DCM(3 x 50 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 투명 무색 오일로서 (*E*)-7-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸-7-옥소헵트-2-엔니트릴(**중간체 36-5**)(440 mg, 50% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 252.4 $[M+H]^+$.

[0527] 단계 6: MeOH(10 mL) 중 **중간체 36-5**(440 mg, 1.75 mmol)의 용액을 Pd/C(25 중량%, 110 mg)로 처리하고, H_2(1 atm)의 분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 N_2로 퍼지하고, 셀라이트로 여과하였다. 셀라이트 플러그를 MeOH(3 x 25 mL)로 세척하고, 합한 유기 층을 농축시켜, 투명 무색 오일(360 mg, 81% 수율)로서 7-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸-7-옥소헵탄니트릴(**중간체 36-6**)(360 mg, 81% 수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2.41 (s, 6H), δ 2.40-2.36 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 0.89 (s, 6H).

[0528] 단계 7: **중간체 26-3** 대신에 **중간체 36-6**을 반응시켜, **중간체 26**에 대해 단계 4에 기재된 절차에 따라 2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-카르보니트릴(**중간체 36-7**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 236.4 $[M+H]^+$.

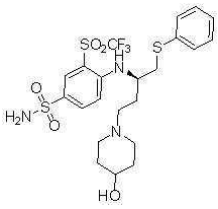
[0529] 단계 8: **중간체 26-4** 대신에 **중간체 36-7**을 반응시켜, **중간체 26**에 대해 단계 5에 기재된 절차에 따라 5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-카르브알데하이드(**중간체 36-8**)를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.44 (s, 2H), 2.03 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 0.86 (s, 6H).

[0530] 단계 9: EtOH(3 mL) 중 **중간체 36-8** (85 mg, 0.361 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸 4-(피페라진-1-일)벤조에이트(104 mg, 0.397 mmol) 및 AcOH(촉매량)를 첨가하였다. 15분 후에, 반응물을 0℃로 냉각시키고, $NaCNBH_3$(33.6 mg, 0.535 mmol)로 처리하고, 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석시키고, DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서 *tert*-부틸
4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 36-9**)(80 mg, 50% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 485.6 $[M+H]^+$.

[0531] 단계 10: 0℃에서 DCM(3 mL) 중 **중간체 36-9**(80 mg, 0.165 mmol)의 교반된 용액에 TFA(113 mg, 0.99 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 이어서 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석시키고, DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황백색 고체로서 **중간체 36**(60 mg, 85%)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 429.5 $[M+H]^+$.

[0532] 중간체 37

[0533] (*R*)-4-(4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일아미노)-3-(트라이플루오로메틸설포닐)벤젠설폰아미드



[0534]

[0535] 단계 1: DCM(70 mL) 및 DMF(10 mL) 중 (*R*)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-(페닐티오)부탄산(6.8 g, 15.7 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 HATU(9.5 g, 25.12 mmol)에 이어서 DIPEA(8.3 mL, 47.1 mmol)를 첨가하였다. 10분 후에, 4-하이드록시피페리딘(2.4 g, 23.55 mmol)을 첨가하고, 온도를 실온으로 상승시켰다. 16시간 후에, 반응물을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 MeOH/DCM)로 정제하여, 갈색 오일로서 (*R*)-(9*H*-플루오렌-9-일)메틸-4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-4-옥소-1-(페닐티오)부탄-2-일카르바메이트(**중간체 37-1**)(5.5 g, 68% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 517.6 $[M+H]^+$.

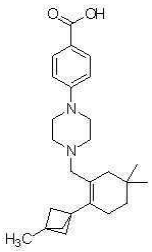
[0536] 단계 2: 실온에서 CH_3CN(20 mL) 중 **중간체 37-1**(2.75 g, 5.32 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸아민(3.3 mL, 31.92 mmol)을 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(중성 알루미나, MeOH/DCM)로 정제하여, 갈색 액체로서 (*R*)-3-아미노-1-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-4-(페닐티오)부탄-1-온(**중간체 37-2**)(900 mg, 57% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) m/z 295.1 $[M+H]^+$.

[0537] 단계 3: 0℃에서 무수 THF(12 mL) 중 **중간체 37-2**(0.9 g, 3.06 mmol)의 교반된 용액에 BH_3(THF 중 1 M, 9.18 mL, 9.18 mmol)를 첨가하고, 온도를 45℃로 상승시켰다. 16시간 후에, 반응물을 0℃로 냉각시키고, MeOH(30 ml)를 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(C18, CH_3CN/물)로 정제하여, 황백색 반고체로서 (*R*)-1-(3-아미노-4-(페닐티오)부틸)피페리딘-4-올(**중간체 37-3**) (305 mg, 36% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) m/z 281.2 $[M+H]^+$.

[0538] 단계 4: DMF(1 mL) 중 **중간체 37-3**(100 mg, 0.357 mmol)의 교반된 용액에 4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸설포닐)벤젠설폰아미드(99 mg, 0.32 mmol)에 이어서 DIPEA(140 mg, 1.07 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 물로 희석시키고, 9:1 DCM:MeOH(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 EtOAc/Et_2O로 분쇄함으로써 정제하여, 백색 고체로서 **중간체 37**(105 mg, 51% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 568.1 $[M+H]^+$.

[0539] 중간체 38

[0540] 4-(4-((5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산



[0541]

[0542] 단계 1: **중간체 1** 및 5-요오도-4,4-다이메틸펜트-1-엔 대신에 **중간체 10** 및 **중간체 36-2**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 4,4-다이메틸-1-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)헥스-5-엔-1-온(**중간체 38-1**)을 제조하였다. ^1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.73-5.66 (m, 1H), 4.95-4.88 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.99 (s, 6H).

[0543] 단계 2: **중간체 36-3** 대신에 **중간체 38-1**을 사용하여, **중간체 36**에 대해 단계 4에 기재된 절차에 따라 2,2-다이메틸-5-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-옥소펜타날(중간체 **38-2**)을 제조하였다. 1H NMR (300 ㎒,

CDCl3) δ 9.41 (s, 1H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 6H).

[0544] 단계 3: **중간체 36-4** 대신에 **중간체 38-2**를 사용하여, **중간체 36**에 대해 단계 5에 기재된 절차에 따라 4,4-다이메틸-7-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-7-옥소헵트-2-엔니트릴(**중간체 38-3**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 232.5 $[M+H]^+$.

[0545] 단계 4: **중간체 36-5** 대신에 **중간체 38-3**을 사용하여, **중간체 36**에 대해 단계 6에 기재된 절차에 따라 4,4-다이메틸-7-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-7-옥소헵탄니트릴(**중간체 38-4**)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 2.38-2.33 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 6H).

[0546] 단계 5: **중간체 26-3** 대신에 **중간체 38-4**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 4에 기재된 절차에 따라 5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-카르보니트릴(**중간체 38-5**)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 2.11-2.06 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.35 (t, *J*=6.4 ㎐, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.90 (s, 6H).

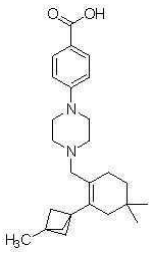
[0547] 단계 6: **중간체 26-4** 대신에 **중간체 38-5**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 5에 기재된 절차에 따라 5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-카르브알데하이드(**중간체 38-6**)를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.28 (s, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.14 (br s, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.35 (t, *J*=6.4 ㎐, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.88 (s, 6H).

[0548] 단계 7: **중간체 36-8** 대신에 **중간체 38-6**을 사용하여, **중간체 36**에서의 단계 9에 기재된 절차에 따라 tert-부틸 4-(4-((5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 38-7**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 465.6 $[M+H]^+$.

[0549] 단계 8: **중간체 36-9** 대신에 **중간체 38-7**을 반응시켜, **중간체 36**에서의 단계 10에 기재된 절차에 따라 **중간체 38**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 409.6 $[M+H]^+$.

[0550] 중간체 39

[0551] 4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

[0552] 

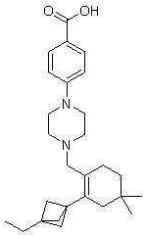
[0553] 단계 1: THF(20 mL) 중 메틸 4-(피페라진-1-일)벤조에이트(1.68 g, 7.6 mmol) 및 **중간체 22**(2.0 g, 9.15 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 $Na(OAc)_3BH$(4.8 g, 22.8 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후에, 반응물을 빙조 내에 넣고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액(25 mL)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서 메틸 4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 39-1**)(1.5 g, 46% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 423.2$[M+H]^+$.

[0554] 단계 2: 메틸 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 대신에 **중간체 39-1**을 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 5, 경로 B에 기재된 절차에 따라 **중간체 39**를 제조하였다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ 12.25 (br s,

1H), 7.75 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.06 -2.04 (m, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.26 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 409.5 $[M+H]^+$.

[0555] 중간체 40

[0556] 4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

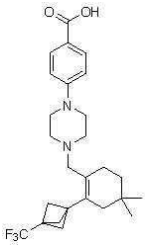
[0557] 

[0558] 단계 1: **중간체 22** 대신에 **중간체 23**을 사용하여, **중간체 39**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 메틸 4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 40-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 437.3 $[M+H]^+$.

[0559] 단계 1: **중간체 39-1** 대신에 **중간체 40-1**을 사용하여, **중간체 39**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 **중간체 40**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 423.3 $[M+H]^+$.

[0560] 중간체 41

[0561] 4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

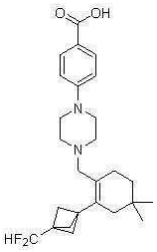
[0562] 

[0563] 단계 1: 톨루엔 중 **중간체 25**(3.5 g, 12.85 mmol)의 교반된 용액에 티타늄(IV) 에톡사이드(3.73 g, 16.36 mmol)를 첨가하였다. 30분 후에, 톨루엔(20 mL) 중 메틸 4-(피페라진-1-일) 벤조에이트(2.35 g, 10.71 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, $Na(OAc)_3BH$(6.9 g, 32.72 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 반응물을 0℃에서 물(100 mL)로 켄칭하고, MTBE(200 mL)를 30분 후에 첨가하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 수집된 고체를 DCM(2 x 100 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물에 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)를 수행하여, 백색 고체로서 메틸 4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 41-1**)(3.2 g, 63% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 477.3 $[M+H]^+$.

[0564] 단계 2: **중간체 39-1** 대신에 **중간체 41-1**을 반응시켜, **중간체 39**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 **중간체 41**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 463.2 $[M+H]^+$.

[0565] 중간체 42

[0566] 4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

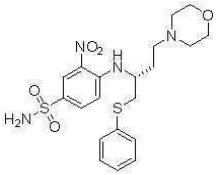
[0567] 

[0568] 단계 1: **중간체 22** 대신에 **중간체 24**를 사용하여, **중간체 39**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 메틸 4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 42-1**)를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DSMO-d_6) δ 7.77 (d, *J*=8.8 ㎐, 2H), 6.97 (d, *J*=8.8 ㎐, 2H), 6.01 (t, *J*=56.4 ㎐, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.42 (t, *J*=4.4 ㎐, 4H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.71 (s, 2H), 1.27 (t, *J*=6.0 ㎐, 2H), 0.86 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 459.6 $[M+H]^+$.

[0569] 단계 1: **중간체 39-1** 대신에 **중간체 42-1**을 사용하여, **중간체 39**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 **중간체 42**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 445.6 $[M+H]^+$.

[0570] 중간체 43

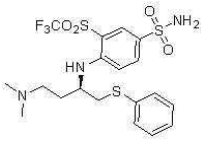
[0571] (R)-4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0572] 

[0573] DMF(10 mL) 중 (*R*)-4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-아민 다이하이드로클로라이드(900 mg, 2.6 mmol)의 용액에 실온에서 4-플루오로-3-니트로벤젠설폰아미드(56 mg, 2.53 mmol)에 이어서 DIPEA(5.8 mL, 33.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 4시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 빙랭수(150 mL)로 켄칭하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 *n*-펜탄으로 세척하여, 황색 고체로서 **중간체 43**(800 mg, 66%)을 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* 467.1 $[M+H]^+$.

[0574] 중간체 44

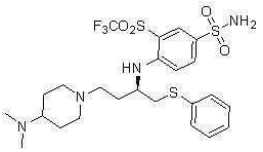
[0575] (R)-4-((4-(다이메틸아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드

[0576] 

[0577] 국제 특허 출원 공개 WO200861208A2호에 기재된 절차에 따라 **중간체 44**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 512.2 $[M+H]^+$.

[0578] 중간체 45

[0579] (R)-4-((4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드

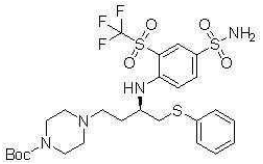
[0580] 

[0581] 단계 1: DCM(20 mL) 중 *N,N*-다이메틸피페리딘-4-아민(462.5 mg, 3.61 mmol), DMAP(367.80 mg, 3.01 mmol), 및 EDC-HCl(863.75 mg, 4.51 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 (R)-4-(페닐티오)-3-((4-설파모일-2-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)아미노)부탄산(국제 특허 출원 공개 WO2012017251A1호에 기재된 절차에 따라 제조됨)(1.5 g, 3.01 mmol) 및 Et_3N(0.84 mL, 6.02 mmol)을 첨가하였다. 15분 후에, 반응물을 35℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM(100 mL) 및 MeOH(10 mL)로 희석시키고, 10% CH_3CO_2H(aq.)(2 x 20 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 5% $NaHCO_3$(aq.)(20 mL) 및 5% NaCl(aq.)(20 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(C18, CH_3CN/H_2O)로 정제하여 (R)-4-((4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-옥소-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드(**중간체 45-1**)(686 mg, 37% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 609.3$[M+H]^+$.

[0582] 단계 2: THF(15 mL) 중 **중간체 45-1**(800 mg, 1.31 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 BH_3^-THF(THF 중 1 M, 6.57 mL, 6.57 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밀봉 튜브 내에서 24시간 동안 55℃로 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, MeOH(8 mL) 및 진한 HCl(2 mL)로 처리하고, 65℃로 가열하였다. 10시간 후에, 반응물을 농축시키고, 2 N NaOH 용액으로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(C18, CH_3CN/H_2O)로 정제하여 **중간체 45**(490 mg, 62% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 595.3$[M+H]^+$.

[0583] 중간체 46

[0584] tert-부틸 (R)-4-(4-(페닐티오)-3-((4-설파모일-2-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)아미노)부틸)피페라진-1-카르복실레이트

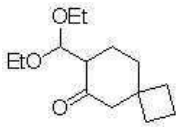
[0585] 

[0586] 단계 1: *N,N*-다이메틸피페리딘-4-아민 대신에 *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여, **중간체 45**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 (*R*)-*tert*-부틸 4-(4-(페닐티오)-3-((4-설파모일-2-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)-아미노)부타노일)피페라진-1-카르복실레이트(**중간체 46-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 665.4 $[M-H]^-$.

[0587] 단계 2: **중간체 45-1** 대신에 **중간체 46-1**을 사용하여, **중간체 45**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 **중간체 46**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 653.2 $[M+H]^+$.

[0588] 중간체 47

[0589] 7-(다이에톡시메틸)스피로[3.5]노난-6-온

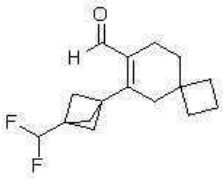
[0590] 

[0591] -30℃에서 DCM(10 mL) 중 트라이에틸 오르토포르메이트(7.28 ml, 43.79 mmol)의 용액에 20분에 걸쳐 BF_3-$_0Et_2$(6.75 ml, 54.72 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 스피로[3.5]노난-6-온(3.0 g, 21.89 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(11.4 ml, 35.7 mmol)을 첨가하고, 동일한 온도에서 90분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL) 및 DCM(30 mL)의 혼합물에 조심스럽게 부었다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 유기 층을 분리하였다. 유기 층을 차가운 1 M H_2SO_4(2 x 20 mL) 및 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, Et_2O/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오

일로서 **중간체 47**(3.00 g, 57% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.78 (d, *J*=6.4 ㎐, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.38 (d, *J*=1.2 ㎐, 1H), 2.35 (d, *J*=0.8 ㎐, 1H), 1.90-1.64 (m, 10H), 1.18 (t, *J*=6.8 ㎐, 6H).

[0592] 중간체 48

[0593] 7-(다이에톡시메틸)-6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]노난-6-올

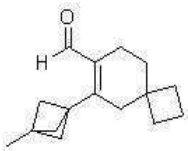
[0594] 

[0595] 단계 1: 아르곤 하에서 Et_2O(30 mL) 중 **중간체 24-2**(4.67 g, 19.15 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서 *sec*-BuLi(사이클로헥산 중 1.4 M, 20.8 mL, 29.12 mmol)를 첨가하고, 반응물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 온도를 0℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 -78℃로 냉각시키고, Et_2O(20 mL) 중 **중간체 47**(2 g, 8.32 mmol)의 용액을 5분 동안 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL)으로 켄칭하고, Et_2O(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황색 오일로서 7-(다이에톡시메틸)-6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]노난-6-올(**중간체 48-1**)(1.5 g, 조 상태)을 얻었다. 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0596] 단계 2: 1,4-다이옥산(30 mL) 중 **중간체 48-1**(1.5 g 조 상태, 4.18 mmol)의 교반된 용액에 2 N HCl(aq.)(7 mL)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 65 내지 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙랭수(15 mL)로 희석시키고, Et_2O(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, Et_2O/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 오일로서 **중간체 48**(1 g, 45% 수율(2 단계에 걸침))을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.21(s, 1H), 5.74 (t, *J*=56.4 ㎐, 1H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.63-1.56 (m, 2H).

[0597] 중간체 49

[0598] 7-(다이에톡시메틸)-6-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]노난-6-올

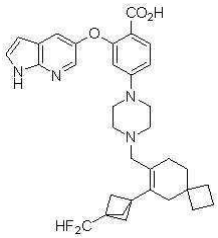
[0599] 

[0600] 단계 1: **중간체 24-2** 대신에 1-요오도-3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄을 사용하여, **중간체 48**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 7-(다이에톡시메틸)-6-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]노난-6-올(**중간체 49-1**)을 제조하였다.

[0601] 단계 2: **중간체 48-1** 대신에 **중간체 49-1**을 사용하여, **중간체 49**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 **중간체 49**를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.23 (s, 1H), 2.23-2.20 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.89-1.71 (m, 8H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).

[0602] 중간체 50

[0603] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

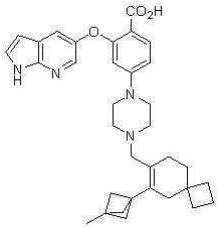
[0604] 

[0605] 단계 1: **중간체 22** 대신에 **중간체 48**을 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 1, 경로 C에 기재된 절차에 따라 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 50-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 603.5 $[M+H]^+$.

[0606] 단계 2: 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 대신에 **중간체 50-1**을 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 5, 경로 B에 기재된 절차에 따라 **중간체 50**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 589.3.

[0607] 중간체 51

[0608] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((6-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

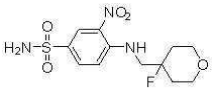
[0609] 

[0610] 단계 1: **중간체 22** 대신에 **중간체 49**를 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 1, 경로 C에 기재된 절차에 따라 메틸 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((6-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 51-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 567.3 $[M+H]^+$.

[0611] 단계 2: 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 대신에 **중간체 51-1**을 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 5, 경로 B에 기재된 절차에 따라 **중간체 50**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 553.3.

[0612] 중간체 52

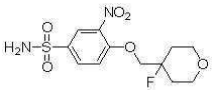
[0613] 4-(((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0614] 

[0615] THF(25 mL) 중 (4-플루오로테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메탄아민(450 mg, 3.38 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 4-플루오로-3-니트로벤젠설폰아미드(669 mg, 3.04 mmol)에 이어서 트라이에틸아민(1.37 g, 13.52 mmol)을 첨가하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, EtOAc 및 Et_2O로 분쇄하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(C18, 0.1 μM NH_4CO_3H(aq.):CH_3CN)로 정제하여, 황색 고체로서 **중간체 52**(220 mg, 21% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) m/z 334.3$[M+H]^+$.

[0616] 중간체 53

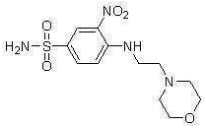
[0617] 4-((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0618] 

[0619] **중간체 7-2** 대신에 (4-플루오로테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메탄올을 사용하여, **중간체 7**에 대해 단계 3에 기재된 절차에 따라 **중간체 53**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 333.5 $[M-H]^-$.

[0620] 중간체 54

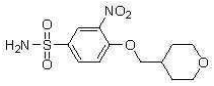
[0621] 4-((2-모르폴리노에틸)아미노)-3-니트로벤젠설폰아미드

[0622] 

[0623] 국제 특허 출원 공개 WO2010/065824호에 기재된 절차에 따라 **중간체 54**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 331.2 $[M+H]^+$.

[0624] 중간체 55

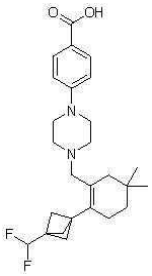
[0625] 3-니트로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)벤젠설폰아미드

[0626] 

[0627] **중간체 7-2** 대신에 (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메탄올을 사용하여, **중간체 7**에 대해 단계 3에 기재된 절차에 따라 **중간체 55**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 315.1 $[M-H]^-$.

[0628] 중간체 56

[0629] 4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

[0630] 

[0631] 단계 1: i-요오도-3(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄 대신에 **중간체 24-2**를 사용하고, **중간체 19** 대신에 2-(다이에톡시메틸)-4,4-다이메틸사이클로헥사논을 사용하여, **중간체 25**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 2-(다이에톡시메틸)-1-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥산올(**중간체 56-1**)을 제조하였다. 조 생성물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0632] 단계 2: **중간체 22-1** 대신에 **중간체 56-1**을 사용하여, **중간체 22**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔카르브알데하이드(**중간체 56-2**)를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.25 (br s, 1H), 5.74 (t, *J*=56.0 ㎐, 1H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.03 (br s, 2H), 1.38 (t, *J*=6.4 ㎐, 2H), 0.89 (s, 6H).

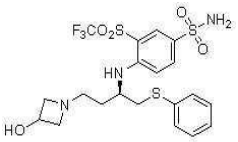
[0633] 단계 3: THF(10 mL) 중 메틸 4-(피페라진-1-일)벤조에이트(389 mg, 1.77 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 THF(5 mL) 중 **중간체 56-2**(450 mg, 1.77 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 0℃에서 $Na(OAc)_3BH$(1.12 g, 5.31 mmol)로 처리하고, 이어서 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, MeOH(10 mL)를 첨가하

고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, DCM(20 mL) 중에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액(3ㅅ10 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서 메틸 4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 56-3**)(400 mg, 49% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 459.2 $[M+H]^+$.

[0634] 단계 4: 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 대신에 **중간체 56-3**을 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 5, 경로 B에 기재된 절차에 따라 **중간체 56**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 445.4 $[M+H]^+$.

[0635] 중간체 57

[0636] (R)-4-((4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드

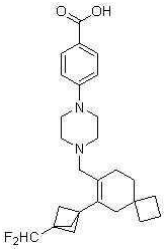
[0637] 

[0638] 단계 1: 0℃에서 DCM(3 mL) 중 (*R*)-4-(페닐티오)-3-((4-설파모일-2-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)아미노)부탄산(1.5 g, 3.01 mmol) 및 O-(벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N′,N′-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU)(1.09 g, 3.41 mmol)의 용액에 *N*-메틸모르폴린(1.3 mL, 9.3 mmol) 및 DMF(1.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 아제티딘-3-올(264 mg, 3.61 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, MeOH/DCM)로 정제하여, 황백색 고체로서 (*R*)-4-((4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-4-옥소-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로-메틸)설포닐)벤젠설폰아미드(**중간체 57-1**)(1.00 g, 60% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 554.1.

[0639] 단계 2: 0℃에서 THF(20 mL) 중 **중간체 57-1**(1.0 g, 1.80 mmol)의 교반된 용액에 BH_3-THF(THF 중 1 M, 5.0 mL, 5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 55℃로 가열하고, 밀봉 튜브 내에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 0℃에서 NH_3(MeOH 중 7.0 M, 5 mL)로 켄칭하고, 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, MeOH/DCM)로 정제하여, 황백색 고체로서 **중간체 57**(500 mg, 51% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 540.3 $[M+H]^+$.

[0640] 중간체 58

[0641] 4-(4-((6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

[0642] 

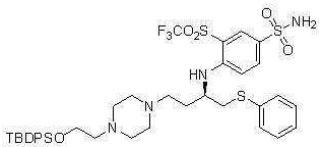
[0643] 단계 1: **중간체 56-2** 대신에 **중간체 48**을 사용하여, **중간체 56**에 대해 단계 3에 기재된 절차에 따라 메틸 4-(4-((6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에

이트(**중간체 58-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 471.3 $[M+H]^+$.

[0644] 단계 2: 메틸 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 대신에 **중간체 58-1**을 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 5, 경로 B에 기재된 절차에 따라 **중간체 58**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 457.5 $[M+H]^+$.

[0645] 중간체 59

[0646] (R)-4-((4-(4-(2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)피페라진-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드

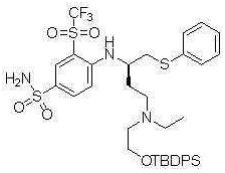
[0647] 

[0648] 단계 1: N,N-다이메틸피페리딘-4-아민 대신에 1-(2-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)피페라진을 사용하여, **중간체 45**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 (R)-4-((4-(4-(2-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)피페라진-1-일)-4-옥소-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드(**중간체 59-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 849.3 $[M+H]^+$.

[0649] 단계 2: **중간체 57-1** 대신에 **중간체 59-1**을 사용하여, **중간체 57**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 **중간체 59**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 835.0 $[M+H]^+$.

[0650] 중간체 60

[0651] (R)-4-((4-((2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)(에틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드

[0652] 

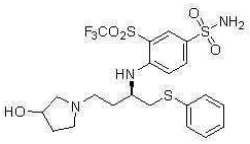
[0653] 단계 1: 국제 특허 출원 공개 WO2012/017251A1호에 기재된 절차에 따라 2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)-*N*-에틸에탄아민(**중간체 60-1**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 328.4 $[M+H]^+$.

[0654] 단계 2: 0℃에서 CH_3CN(10 mL) 중 (*R*)-4-(페닐티오)-3-((4-설파모일-2-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)아미노)부탄산(500 mg, 1.0 mmol)의 교반된 용액에 CH_3CN(2 mL) 중 **중간체 60-1**(328 mg, 1.01 mmol)에 이어서 *N*-메틸 이미다졸(250 mg, 3.1 mmol) 및 *N,N,N′,N′*-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(*TCFH*)(308 mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물로 희석시키고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(2 x 20 mL), 물(2 x 10 mL), 및 이어서 염수(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 오일로서 (*R*)-*N*-(2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)-*N*-에틸-4-(페닐티오)-3-((4-설파모일-2-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)아미노)부탄아미드(**중간체 60-2**)(500 mg, 65% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 808.4 $[M+H]^+$.

[0655] 단계 2: **중간체 57-1** 대신에 **중간체 60-2**를 사용하여, **중간체 57**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 **중간체 60**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 794.8 $[M+H]^+$.

[0656] 중간체 61

[0657] 4-(((2*R*)-4-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드

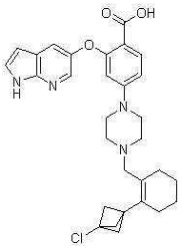
[0658] 

[0659] 단계 1: *N,N*-다이메틸피페리딘-4-아민 대신에 피롤리딘-3-올을 사용하여, **중간체 45**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 4-(((2*R*)-4-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-4-옥소-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드(**중간체 61-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 568.1 $[M+H]^+$.

[0660] 단계 2: **중간체 57-1** 대신에 **중간체 61-1**을 사용하여, **중간체 57**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 **중간체 61**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 554.4 $[M+H]^+$.

[0661] 중간체 62

[0662] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조산

[0663] 

[0664] 단계 1: 5-요오도-3,3-다이메틸펜트-1-엔 대신에 5-브로모펜트-1-엔을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 1에 기재된 절차에 따라 1-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)헥스-5-엔-1-온(**중간체 62-1**)을 제조하였다. ^{1}H NMR (300 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.84-5.66 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.44 (t, *J*=7.2 ㎐, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H).

[0665] 단계 2: **중간체 26-1** 대신에 **중간체 62-1**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 *E*/*Z*-7-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-7-옥소헵트-2-엔니트릴(**중간체 62-2**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 236.3 $[M+H]^+$.

[0666] 단계 3: **중간체 26-2** 대신에 **중간체 62-2**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 3에 기재된 절차에 따라 7-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-7-옥소헵탄니트릴(**중간체 62-3**)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 2.47 (t, *J*=7.2 ㎐, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.35 (t, *J*=6.8 ㎐, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H).

[0667] 단계 4: **중간체 26-3** 대신에 **중간체 62-3**을 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 4에 기재된 절차에 따라 2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔카르보니트릴(**중간체 62-4**)을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 208.1 $[M+H]^+$.

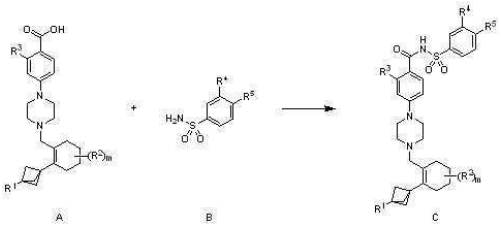
[0668] 단계 5: **중간체 26-4** 대신에 **중간체 62-4**를 사용하여, **중간체 26**에 대해 단계 5에 기재된 절차에 따라 2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔카르브알데하이드(**중간체 62-5**)를 제조하였다. ^{1}H NMR (300 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.16 (s, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H).

[0669] 단계 6: **중간체 22** 대신에 **중간체 62-5**를 사용하여, **중간체 28**에 대해 단계 6, 경로 A에 기재된 절차에 따라 *tert*-부틸 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(**중간체 62-6**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 589.3 $[M+H]^+$.

[0670] 단계 7: **중간체 32-6** 대신에 **중간체 62-6**을 사용하여, **중간체 32**에 대해 단계 7에 기재된 절차에 따라 **중간체**

62를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 533.3 $[M+H]^+$.

[0671] **일반적 절차 A: 아실 설폰아미드 형성**

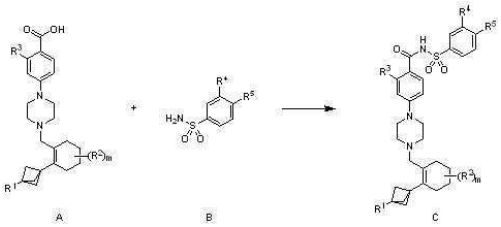
[0672] 

[0673] 0℃에서 DCM(0.01 내지 0.1 M) 중 상응하는 설폰아미드 **B** 또는 산 **A**(1.0 내지 1.2 당량, 주 #1)의 용액에, EDC-HCl(1 내지 2.5 당량)에 이어서 DMAP(1 내지 2 당량)를 첨가하였다. 10분 후에, 적절한 산 **A** 또는 설폰아미드 **B**(1 내지 1.5 당량, 주 #1) 및 *N*-메틸모르폴린(2 내지 4 당량, 주 #2)을 0℃에서 첨가하고, 반응물을 실온 또는 35℃로 가온하였다. LCMS(또는 TLC)에 의해 결정된 바와 같은 완료 시점에서, 물을 첨가하고, 반응물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물 **C**를 1) 컬럼 크로마토그래피(SiO_2), 2) HPLC(10 mM NH_4CO_3H(aq):CH_3CN 또는 MeOH) 또는 3) 유기 용매에 의한 분쇄 중 어느 하나로 정제하였다.

[0674] 주 #1: 일부 경우에는, 산 **A**의 TFA 염을 사용하였다.

[0675] 주 #2: 일부 경우에는, *N*-메틸모르폴린을 첨가하지 않았다.

[0676] **일반적 절차 B: 아실 설폰아미드 형성**

[0677] 

[0678] 실온에서 DCM(0.01 내지 0.1 M) 중 상응하는 설폰아미드 **B**(1.0 당량)의 용액에, EDC-HCl(1.5 내지 1.75 당량) 및 DMAP(1 내지 2.5 당량)를 첨가하였다. 별도의 플라스크 내에서, 적절한 산 **A**(1 내지 1.1 당량)를 DCM(0.02 내지 0.1 M) 중에 용해시키고, Et_3N(2 당량, 주 #1)으로 처리하였다. 15분 후에, 산 용액을 설폰아미드 현탁액에 첨가하고, 실온에서 교반하거나 35℃로 가열하였다. LCMS에 의해 결정된 바와 같은 완료 시점에서, *N*,*N*-다이메틸에틸렌다이아민(2 내지 2.5 당량, 주 #2)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응물을 90분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 10% AcOH 수용액(주 #3), 5% $NaHCO_3$(aq.), 그리고 이어서 5% NaCl(aq.)로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 조 생성물 **C**를 1) 컬럼 크로마토그래피(SiO_2), 2) HPLC(10 mM NH_4CO_3H(aq):CH_3CN 또는 MeOH) 또는 3) 유기 용매에 의한 분쇄 중 어느 하나로 정제하였다.

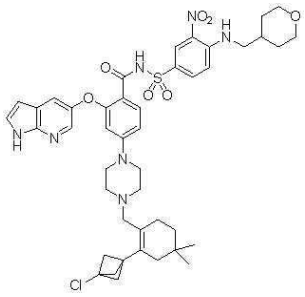
[0679] 주 #1: 일부 경우에는, Et_3N을 설폰아미드 **B**가 담긴 플라스크에 첨가하였음.

[0680] 주 #2: 일부 경우에는, *N*,*N*-다이메틸에틸렌다이아민을 후처리(workup) 동안 첨가하지 않았음.

[0681] 주 #3: 일부 경우에는, 유기 층을 DCM 및 MeOH로 희석시켜 조 생성물을 용해시켰음.

[0682] 실시예 1

[0683] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일-옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-일)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(3-니트로-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸아미노)페닐설포닐)벤즈아미드

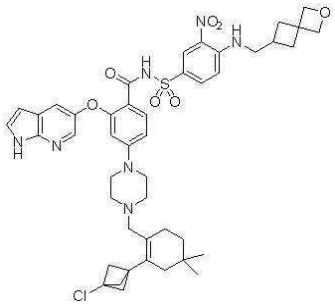


[0684]

[0685] 일반적 절차 A의 대표적인 예: DCM(20 mL) 중 3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠설폰아미드(63 mg, 0.20 mmol)의 용액에, 0℃에서 EDC-HCl(58 mg, 0.30 mmol)에 이어서 DMAP(49 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 10분 후에, **중간체 26**(140 mg, 0.20 mmol) 및 *N*-메틸모르폴린(0.07 mL, 0.60 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 HPLC(10:90 내지 99:1 10 mM NH_4CO_3H(aq.)/CH_3CN)로 정제하여, 황색 고체로서 **실시예 1**(69 mg, 39%)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=2.1 ㎐, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 ㎐, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.33 (br s, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 4H), 0.82 (s, 6H).; LC/MS (ESI) *m/z* 858.4 $[M+H]^+$.

[0686] 실시예 2

[0687] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일-옥시)-*N*-(4-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일-메틸아미노)-3-니트로페닐설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1엔-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

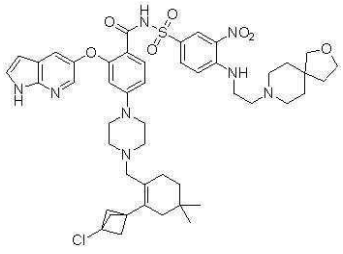


[0688]

[0689] **중간체 26** 및 **중간체 3**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 2**를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.13 (br s, 1H), 8.89 (d, *J*=2 ㎐, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.33 (t, *J*=5.2 ㎐, 1H), 8.22 (d, *J*=2.8 ㎐, 1H), 8.17 (dd, *J*=9.4, 1.6 ㎐, 1H), 7.98 (d, *J*=9.6 ㎐, 1H), 7.72 (d, *J*=2.4 ㎐, 1H), 7.44 (br s, 1H), 6.88 (d, *J*=9.2 ㎐, 1H), 6.59-6.56 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.32 (t, *J*=5.2 ㎐, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.08-1.95 (br s, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H), 0.84 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 870.6 $[M+H]^+$.

[0690] 실시예 3

[0691] 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-*N*-((4-((2-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)에틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

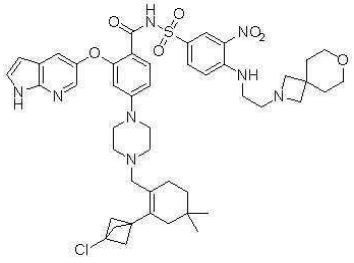


[0692]

[0693] **중간체 26** 및 **중간체 4**를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 3**을 제조하였다. ^{1}H NMR (300 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.18 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.88 (d, *J*=2.1 ㎐, 1H), 8.21 (d, *J*=2.1 ㎐, 1H), 8.16 (dd, *J*=9.0, 1.8 ㎐, 1H), 7.97 (d, *J*=8.7 ㎐, 1H), 7.71 (d, *J*=2.1 ㎐, 1H), 7.45 (t, *J*=3.0 ㎐, 1H), 6.86 (d, *J*=9.0 ㎐, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.03 (d, *J*=1.8 ㎐, 1H), 3.85 (t, *J*=7.2 ㎐, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.71 (t, *J*=5.7 ㎐, 2H), 2.58-2.38 (m, 4H), 2.38-2.29 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 8H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 927.6 $[M+H]^+$.

[0694] 실시예 4

[0695] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-*N*-(4-(2-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)에틸아미노)-3-니트로페닐설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

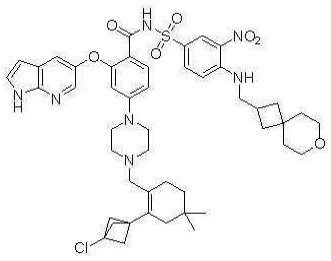


[0696]

[0697] **중간체 26** 및 **중간체 5**를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 4**를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=2.4 ㎐, 1H), 7.75 (d, *J*=8.8 ㎐, 1H), 7.57 (d, *J*=8.8 ㎐, 1H), 7.45 (t, *J*=2.4 ㎐, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.93 (d, *J*=9.2 ㎐, 1H), 6.69 (dd, *J*=9.4, 2.0 ㎐, 1H), 6.34 (dd, *J*=3.2, 2.0 ㎐, 1H), 6.28 (d, *J*=2.0 ㎐, 1H), 3.60-3.38 (m, 10H), 3.16-2.95 (m, 6H), 2.89 (s, 2H), 3.38-2.30 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 6H), 1.23 (t, *J*=6.4 ㎐, 2H), 0.82 (s, 6H), 하나의 NH 양성자는 관찰되지 않았음; ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) LC/MS (ESI) *m/z* 913.5 $[M+H]^+$.

[0698] 실시예 5

[0699] 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-*N*-((4-(((7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

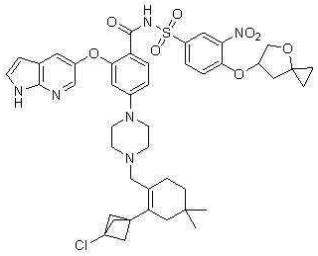


[0700]

[0701] **중간체 26** 및 **중간체 6**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 5**를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.13 (br s, 1H), 8.88 (d, *J*=2.4 ㎐, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.37 (t, *J*=4.8 ㎐, 1H), 8.21 (d, *J*=2.4 ㎐, 1H), 8.17 (dd, *J*=9.6, 2.4 ㎐, 1H), 7.97 (d, *J*=9.2 ㎐, 1H), 7.71 (d, *J*=2.8 ㎐, 1H), 7.44 (t, *J*=2.8 ㎐, 1H), 6.88 (d, *J*=9.6 ㎐, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 6.01 (d, *J*=2.0 ㎐, 1H), 3.64 (t, *J*=4.8 ㎐, 2H), 3.56 (t, *J*=5.2 ㎐, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.32 (br s, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.01 (br s, 2H), 1.68 (t, *J*=5.2 ㎐, 2H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.25 (t, *J*=6.0 ㎐, 2H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 898.4 $[M+H]^+$.

[0702] 실시예 6

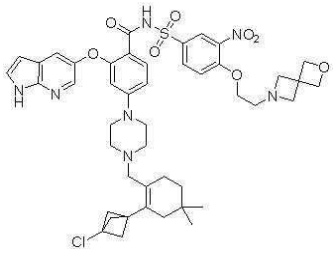
[0703] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)옥시)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

[0704] 

[0705] **중간체 26** 및 **중간체 7**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 6**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 857.4 $[M+H]^+$.

[0706] 실시예 7

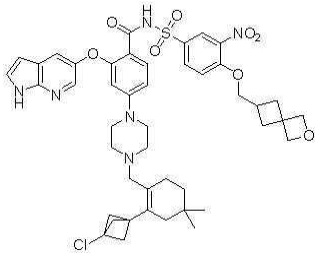
[0707] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-*N*-(4-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-3-니트로페닐설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

[0708] 

[0709] **중간체 26** 및 **중간체 8**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 7**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 886.5 $[M+H]^+$.

[0710] 실시예 8

[0711] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-*N*-(4-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일메톡시)-3-니트로페닐설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

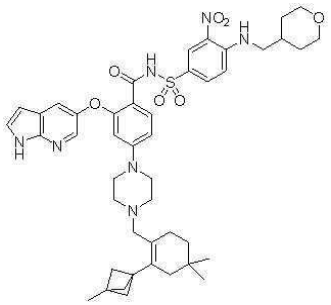
[0712] 

[0713] **중간체 26** 및 **중간체 9**를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 8**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 871.6

$[M+H]^+$.

[0714] 실시예 9

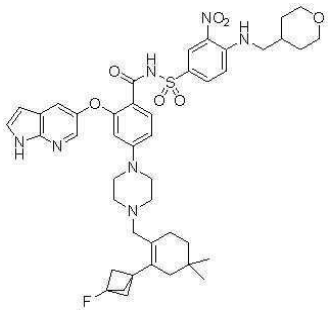
[0715] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(3-니트로-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸아미노)페닐설포닐)벤즈아미드

[0716] 

[0717] **중간체 28** 및 3-니트로-4-(((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 9**를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.99 (br s, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.81 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 838.5 $[M+H]^+$.

[0718] 실시예 10

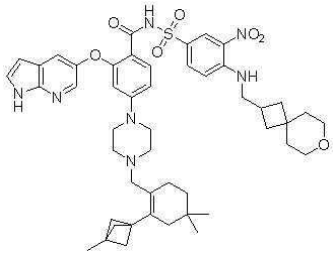
[0719] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((2-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(3-니트로-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸아미노)페닐설포닐)벤즈아미드

[0720] 

[0721] **중간체 27** 및 3-니트로-4-(((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 10**을 제조하였다. ^{1}H NMR (300 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.20 (br s, 2H), 9.09 (br s, 1H), 8.90 (d, *J*=2.4 ㎐, 1H), 8.52 (t, *J*=5.7 ㎐, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 7.98 (d, *J*=9.3 ㎐, 1H), 7.71 (d, *J*=9.3 ㎐, 1H), 7.45 (t, *J*=3.0 ㎐, 1H), 6.92 (d, *J*=9.3 ㎐, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.03-6.01 (m, 1H), 4.03 (dd, *J*=11.5, 3.9 ㎐, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.27 (t, *J*=6.0 ㎐, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.35-2.33 (m, 4H), 2.15 (d, *J*=2.4 ㎐, 6H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.27 (t, *J*=6.3 ㎐, 2H), 0.84 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 842.4 $[M+H]^+$.

[0722] 실시예 11

[0723] 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-*N*-((4-(((7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

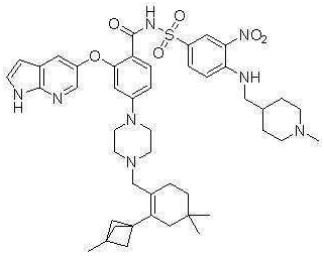


[0724]

[0725] **중간체 28** 및 **중간체 6**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 11**을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.15 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.88 (d, *J*=2.0 ㎐, 1H), 8.37 (t, *J*=4.8 ㎐, 1H), 8.22 (d, *J*=2.4 ㎐, 1H), 8.17 (dd, *J*=9.0, 2.0 ㎐, 1H), 7.97 (d, *J*=9.2 ㎐, 1H), 7.71 (d, *J*=2.0 ㎐, 1H), 7.45 (t, *J*=2.8 ㎐, 1H), 6.89 (d, *J*=9.6 ㎐, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.02 (d, *J*=2.0 ㎐, 1H), 3.64 (t, *J*=5.2 ㎐, 2H), 3.56 (t, *J*=5.2 ㎐, 2H), 3.38 (dd, *J*=7.0, 5.2 ㎐, 2H), 3.10 (t, *J*=4.8 ㎐, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.35 (t, *J*=4.8 ㎐, 4H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.68 (t, *J*=5.2 ㎐, 2H), 1.66-1.56 (m, 6H), 1.24 (t, *J*=6.4 ㎐, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 878.6 $[M+H]^+$.

[0726] 실시예 12

[0727] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

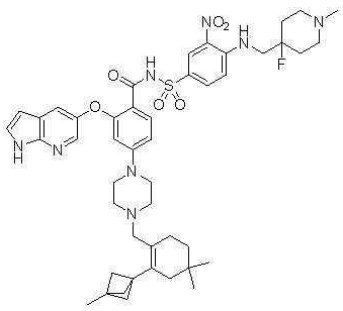


[0728]

[0729] 0℃에서 DMF(1 mL) 중 **중간체 28**(150 mg, 0.277 mmol)의 교반된 용액에 EDC-HCl(106.2 mg, 0.554 mmol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸(75.4 mg, 0.554 mmol)을 첨가하였다. 10분 후에, **중간체 14**(92 mg, 0.277 mmol) 및 DIPEA(108 mg, 0.83 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 48시간 후에, 물(10 mL)을 첨가하고, 반응물을 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 HPLC(30:70 내지 1:99 10 mM NH_4CO_3H(aq.):CH_3CN)로 정제하여, 황색 고체로서 **실시예 12**(6 mg, 3% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 851.4 $[M+H]^+$.

[0730] 실시예 13

[0731] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로 [1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

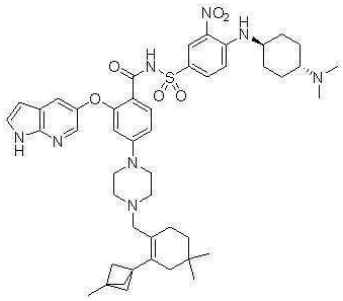


[0732]

[0733] **중간체 28** 및 **중간체 15**를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 13**을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (br s, 1H), 8.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.66 (t, *J*=5.2, 1H), 8.17 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J*=9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J*=3.6, 2.0 Hz, 1H), 6.04 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J*=19.6, 6.0 Hz, 2H), 3.11 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 8H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 2H), 1.33-1.22 (s, 5H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H). 하나의 NH 양성자는 관찰되지 않았음; LC/MS (ESI) *m/z* 869.5 $[M+H]^+$.

[0734] 실시예 14

[0735] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((1r,4r)-4-(다이메틸아미노)사이클로헥실)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

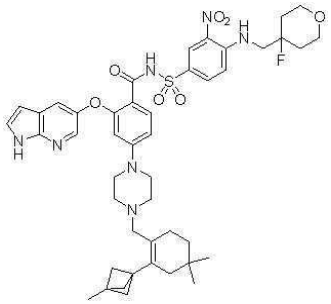
[0736] 

[0737] **중간체 28** 및 **중간체 16**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 14**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 865.5 $[M+H]^+$.

[0738] 실시예 15

[0739] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로

[0740] [1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(4-((4-플루오로테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸아미노)-3-니트로페닐설포닐)벤즈아미드

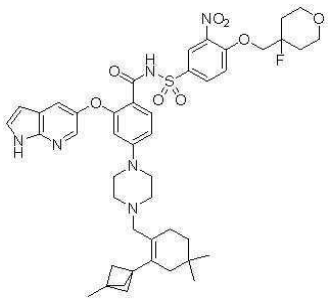
[0741] 

[0742] **중간체 28** 및 **중간체 52**를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 15**를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.16 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.91 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.67 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J*=3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*=11.8, 4.0 Hz, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.55 (dd, *J*=19.6, 6.0 Hz, 2H), 3.11-3.09 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.74 (s, 6H), 1.64 (s, 2H), 1.24 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 856.5 $[M+H]^+$.

[0743] 실시예 16

[0744] 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1] 펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-*N*-((4-((4-플루오로테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시)-3-니트로페

닐)설포닐)벤즈아미드

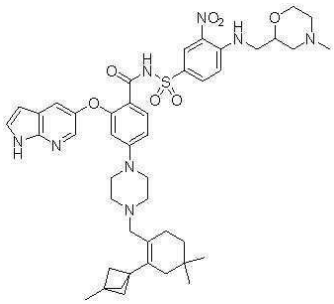


[0745]

[0746] **중간체 28** 및 **중간체 53**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 16**을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.16 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.58 (d, *J*=2.4 ㎐, 1H), 8.38 (dd, *J*=9.2, 2.4 ㎐, 1H), 8.22 (d, *J*=2.8 ㎐, 1H), 7.95 (d, *J*=9.2 ㎐, 1H), 7.70 (d, *J*=2.8 ㎐, 1H), 7.45 (t, *J*=2.8 ㎐, 1H), 7.18 (d, *J*=8.8 ㎐, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.01 (d, *J*=2.0 ㎐, 1H), 4.18 (d, *J*=18.0 ㎐, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.36-2.34 (m, 4H), 2.01-1.83 (m, 6H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 2H), 1.24 (t, *J*=6.0 ㎐, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 857.5 $[M+H]^+$.

[0747] 실시예 17

[0748] 2-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1] 펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-*N*-((4-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

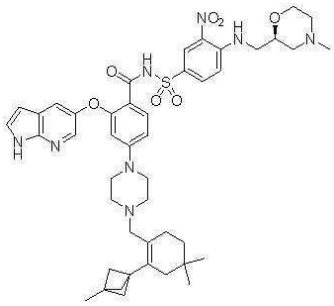


[0749]

[0750] **중간체 28** 및 **중간체 17**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 17**을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 10.16 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.88 (d, *J*=2.0 ㎐, 1H), 8.65 (t, *J*=5.6 ㎐, 1H), 8.18 (d, *J*=2.4 ㎐, 1H), 8.13 (dd, *J*=9.0, 2.4 ㎐, 1H), 7.96 (d, *J*=9.2 ㎐, 1H), 7.70 (d, *J*=2.4 ㎐, 1H), 7.43 (t, *J*=2.8 ㎐, 1H), 6.88 (d, *J*=9.2 ㎐, 1H), 6.58 (dd, *J*=9.2, 2.0 ㎐, 1H), 6.55 (dd, *J*=3.6, 2.0 ㎐, 1H), 6.03 (d, *J*=2.0 ㎐, 1H), 3.95 (d, *J*=10.4 ㎐, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.73 (dt, *J*=11.4, 2.4 ㎐, 1H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.77 (d, *J*=11.2 ㎐, 1H), 2.67 (d, *J*=11.6 ㎐, 1H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (dt, *J*=11.4, 3.2 ㎐, 1H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 2H), 1.24 (t, *J*=6.4 ㎐, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 853.5$[M+H]^+$.

[0751] 실시예 18

[0752] (R)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

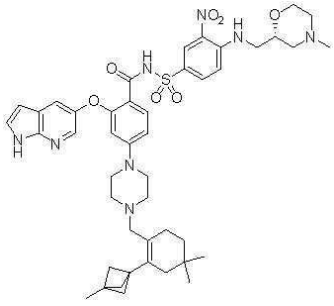


[0753]

[0754] **중간체 28** 및 **중간체 17A**를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 18**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 853.5[M+H]$^+$. 절대 입체화학은 임의대로 배정하였다.

[0755] 실시예 19

[0756] (S)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

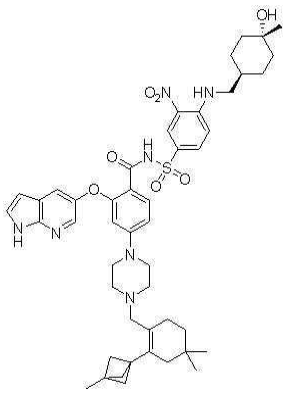


[0757]

[0758] **중간체 28** 및 **중간체 17B**를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 19**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 853.6[M+H]$^+$. 절대 입체화학은 임의대로 배정하였다.

[0759] 실시예 20

[0760] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1] 펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)메틸아미노)-3-니트로페닐설포닐)벤즈아미드

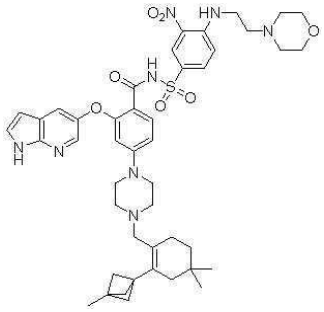


[0761]

[0762] **중간체 28** 및 **중간체 18**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 19**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 866.5 [M+H]$^+$.

[0763] 실시예 21

[0764] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(4-(2-모르폴리노에틸아미노)-3-니트로페닐설포닐)벤즈아미드

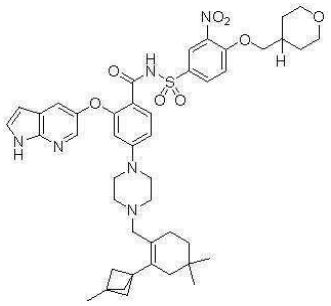


[0765]

[0766] **중간체 28** 및 **중간체 54**를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 21**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 853.6 $[M+H]^+$.

[0767] 실시예 22

[0768] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(3-니트로-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시)페닐설포닐)벤즈아미드

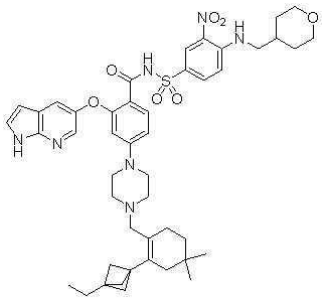


[0769]

[0770] 일반적 절차 B의 대표적인 예: DCM(5 mL) 중 **중간체 55**(70.03 mg, 0.22 mmol)의 교반된 용액에 DMAP(54.02 mg, 0.44 mmol), 및 EDC-HCl(63.15 mg, 0.33 mmol) 및 DCM(5 mL)을 첨가하였다. 별도의 플라스크 내에서, **중간체 28**(120 mg, 0.222 mmol), Et_3N(0.046 mL, 0.44 mmol) 및 DCM(3 mL)을 합하고 15분 동안 교반하였다. 이어서, 산을 함유하는 용액을 설폰아미드의 현탁액에 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 20시간 후에, *N,N*-다이메틸에틸렌다이아민(0.055 mL)을 반응 혼합물에 장입하고, 90분 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 10% 아세트산 용액(2 x 10 mL)으로 세척하였다. 주: 수성 층을 최종 분리하기 전에, 유기 층을 DCM(10 mL) 및 MeOH(3 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 5% $NaHCO_3$(aq.)(10 mL), 5% NaCl(aq.)(10 mL)로 세척하고, 유기 층을 농축시켰다. 조 생성물을 HPLC(30:70 내지 1:99 10 mM NH_4CO_3H(aq):CH_3CN)로 정제하여, 백색 고체로서 **실시예 22**(55 mg, 30% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) m/z 839.6 $[M+H]^+$.

[0771] 실시예 23

[0772] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(3-니트로-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸아미노)페닐설포닐)벤즈아미드



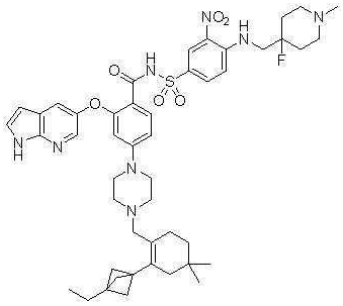
[0773]

[0774] **중간체 29** 및 3-니트로-4-(((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차

B에 따라 **실시예 23**을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.85 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.33-3.23 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.66-1.59 (m, 4H), 1.38 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.31-1.19 (m, 4H), 0.82 (s, 6H), 0.78 (t, *J*=8.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* 852.5 $[M+H]^+$.

[0775] 실시예 24

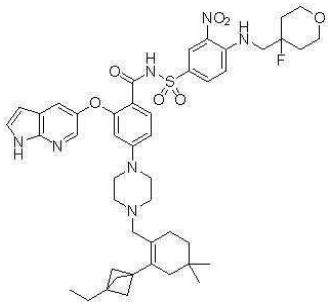
[0776] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(4-((4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)메틸아미노)-3-니트로페닐설포닐)벤즈아미드

[0777] 

[0778] **중간체 29** 및 **중간체 15**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 24**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 883.9 $[M+H]^+$.

[0779] 실시예 25

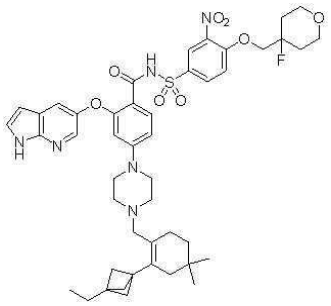
[0780] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

[0781] 

[0782] **중간체 29** 및 **중간체 52**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 25**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 870.8 $[M+H]^+$.

[0783] 실시예 26

[0784] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

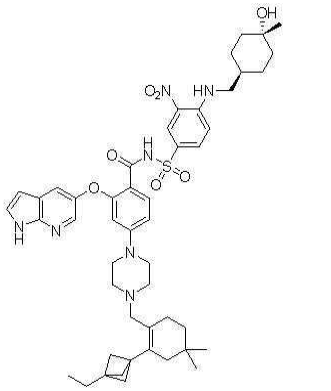


[0785]

[0786] **중간체 29** 및 **중간체 53**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 26**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 871.7 $[M+H]^+$.

[0787] 실시예 27

[0788] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

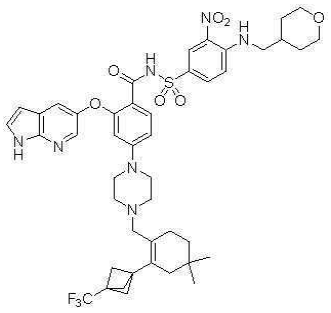


[0789]

[0790] **중간체 29** 및 **중간체 18**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 27**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 880.6 $[M+H]^+$.

[0791] 실시예 28

[0792] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드



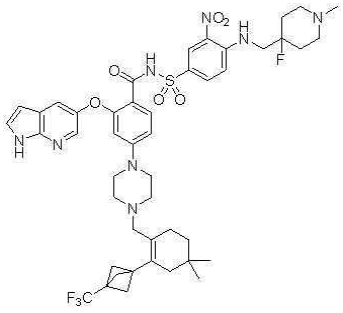
[0793]

[0794] **중간체 31** 및 3-니트로-4-(((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 28**을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1 H), 11.50 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=2.4 ㎐, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.39-6.38 (m, 1H), 6.25-6.23 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 4H), 3.14-3.09 (m, 4H), 2.94 (br s, 2H), 2.39-2.31 (m, 4H), 2.11 (s, 6H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.90-1.85 (m,

1H), 1.68 (s, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 4H), 0.83 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 ㎒, DMSO-d_6, 참조되지 않음) δ -71.53; LC/MS (ESI) m/z 892.6 $[M+H]^+$.

[0795] 실시예 29

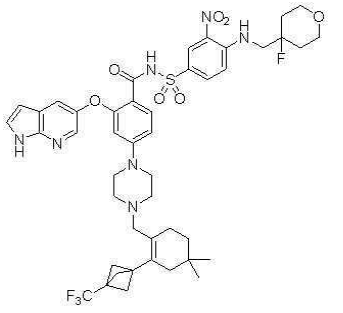
[0796] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

[0797] 

[0798] **중간체 31** 및 **중간체 15**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 29**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 923.9 $[M+H]^+$.

[0799] 실시예 30

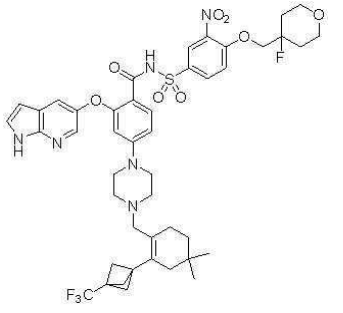
[0800] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

[0801] 

[0802] **중간체 31** 및 **중간체 52**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 30**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 910.6 $[M+H]^+$.

[0803] 실시예 31

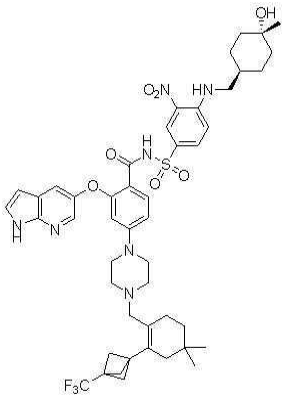
[0804] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

[0805] 

[0806] **중간체 31** 및 **중간체 53**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 31**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 911.6 $[M+H]^+$.

[0807] 실시예 32

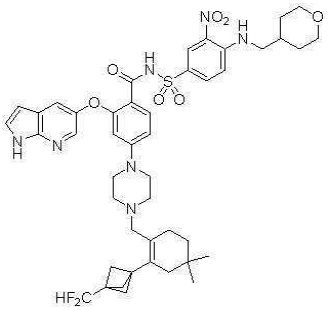
[0808] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

[0809] 

[0810] **중간체 31** 및 **중간체 18**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 32**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 920.7 $[M+H]^+$.

[0811] 실시예 33

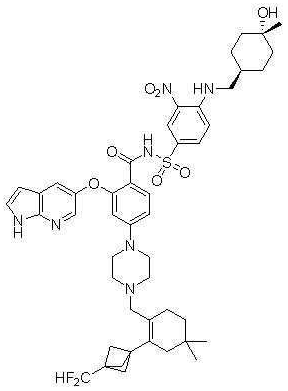
[0812] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드

[0813] 

[0814] **중간체 30** 및 3-니트로-4-(((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 33**을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.90 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.53 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J*=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.65 (t, *J*=56.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J*=11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.27 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.35-2.32 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.26 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.84 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 874.4 $[M+H]^+$.

[0815] 실시예 34

[0816] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

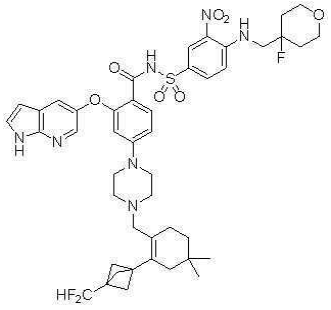


[0817]

[0818] **중간체 30** 및 **중간체 18**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 34**를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.59-8.49 (m, 2H), 8.04 (d, *J*=2.0 ㎐, 1H), 7.78 (d, *J*=8.8 ㎐, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.06 (d, *J*=9.2 ㎐, 1H), 6.72 (d, *J*=7.2 ㎐, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.99 (t, *J*=56.8 ㎐, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 902.6 $[M+H]^+$.

[0819] 실시예 35

[0820] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

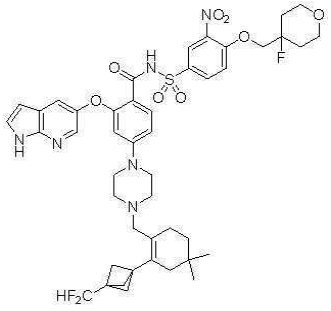


[0821]

[0822] **중간체 30** 및 **중간체 52**를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 35**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 892.5 $[M+H]^+$.

[0823] 실시예 36

[0824] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드



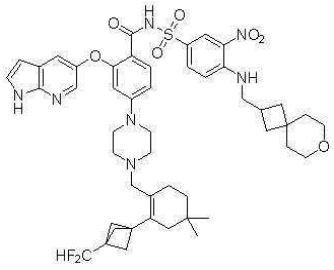
[0825]

[0826] **중간체 30** 및 **중간체 53**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 36**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 893.5

$[M+H]^+$.

[0827] 실시예 37

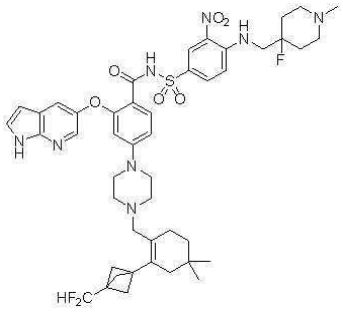
[0828] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-(((7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

[0829] 

[0830] **중간체 30** 및 **중간체 6**을 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 37**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 914.5 $[M+H]^+$.

[0831] 실시예 38

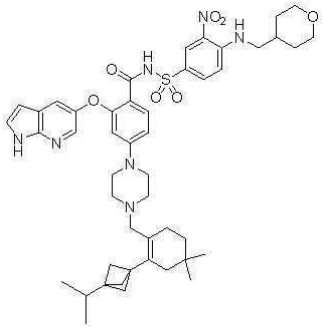
[0832] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

[0833] 

[0834] **중간체 30** 및 **중간체 15**를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 38**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 905.5 $[M+H]^+$.

[0835] 실시예 39

[0836] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-아이소프로필바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드

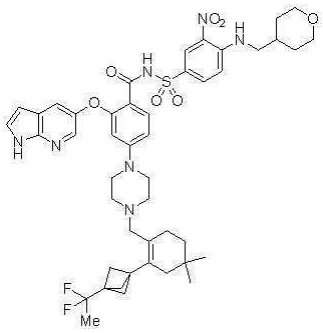
[0837] 

[0838] **중간체 32** 및 3-니트로-4-(((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 39**를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.18 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.90 (d,

J=1.6 Hz, 1H), 8.53 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J*=3.4, 2.4 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J*=11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.27 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.37-2.34 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.25 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.83 (s, 6H), 0.78 (d, *J*=6.8 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/z 866.4 $[M+H]^+$.

[0839] 실시예 40

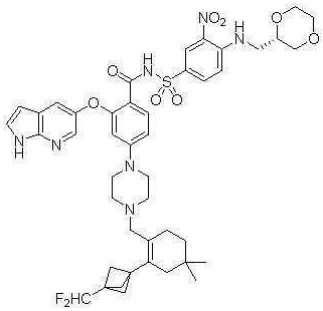
[0840] 2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)-4-(4-((2-(3-(1,1-다이플루오로에틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(3-니트로-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸아미노)페닐설포닐)벤즈아미드

[0841] 

[0842] **중간체 33** 및 3-니트로-4-(((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 40**을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H), 8.61-8.49 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.04 (br s, 1H), 6.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.53 (t, *J*=18.8 Hz, 3H), 1.30-1.15 (m, 4H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 888.7 $[M+H]^+$.

[0843] 실시예 41

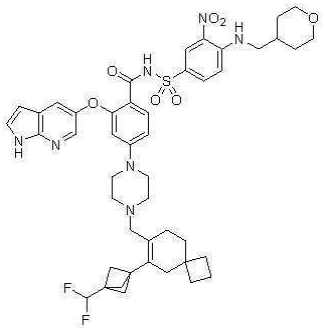
[0844] (S)-N-((4-(((1,4-다이옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

[0845] 

[0846] **중간체 30** 및 **중간체 34**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 41**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 876.5 $[M+H]^+$.

[0847] 실시예 42

[0848] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드

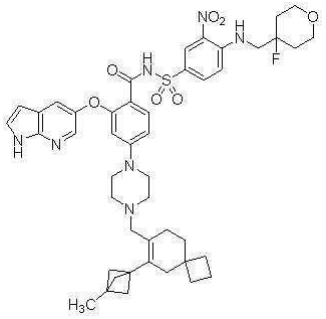


[0849]

[0850] **중간체 50** 및 3-니트로-4-(((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 42**를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 11.38 (br s, 1H), 8.61-8.54 (m, 2H), 8.04 (d, *J*=2.8 ㎐, 1H), 7.78 (dd, *J*=9.6, 1.6 ㎐, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.10 (d, *J*=9.2 ㎐, 1H), 6.71 (dd, *J*=9.2, 1.6 ㎐, 1H), 6.39-6.38 (m, 1H), 6.25-6.24 (m, 1H), 5.99 (t, *J*=56.4 ㎐, 1H), 3.84 (dd, *J*=11.2, 3.2 ㎐, 2H), 3.32-3.23 (m, 4H), 3.11 (br s, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.33 (br s, 4H), 2.09-1.73 (m, 13H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.46 (t, *J*=5.6 ㎐, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H); LC/MS (ESI) m/z 886.3 $[M+H]^+$.

[0851] 실시예 43

[0852] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-(((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((6-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

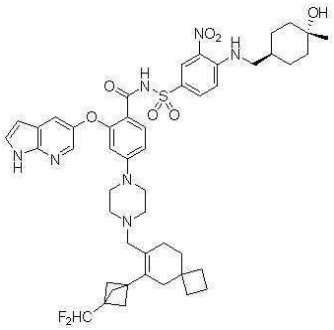


[0853]

[0854] **중간체 51** 및 **중간체 52**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 43**을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.57-8.53 (m, 2H), 8.01 (d, *J*=2.4 ㎐, 1H), 7.78 (d, *J*=8 ㎐, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.70 (dd, *J*=8.8, 1.6 ㎐, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.26-6.25 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.09 (br s, 4H), 2.95 (br s, 2H), 2.32-2.32 (br s, 4H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.83-1.58 (m, 16H), 1.45 (t, *J*=5.6 ㎐, 2H), 1.10 (s, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* 868.4 $[M+H]^+$.

[0855] 실시예 44

[0856] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

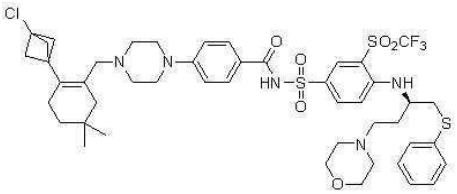


[0857]

[0858] **중간체 50** 및 **중간체 18**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 44**를 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 914.5 $[M+H]^+$.

[0859] 실시예 45

[0860] (*R*)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-*N*-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

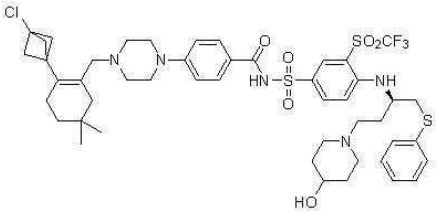


[0861]

[0862] DCM(5 mL) 중 **중간체 36**(45 mg, 0.105 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 EDC-HCl(21 mg, 0.0252 mmol)에 이어서 DMAP(26 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 10분 후에, (*R*)-4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드(70 mg, 0.126 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 48시간 후에, 물(10 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 HPLC(45:55 내지 1:99 10 mM NH_4CO_3H(aq.)/CH_3CN)로 정제하여, 백색 고체로서 **실시예 45**(4 mg, 4% 수율)를 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 964.4 $[M+H]^+$.

[0863] 실시예 46

[0864] (*R*)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(4-(4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일아미노)-3-(트라이플루오로메틸설포닐)페닐설포닐)벤즈아미드

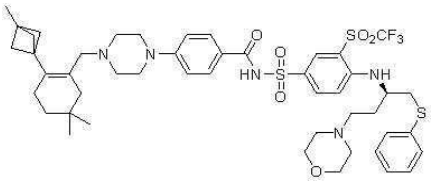


[0865]

[0866] (*R*)-4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드 대신에 **중간체 37**을 사용하여, **실시예 45**에 대해 기재된 절차에 따라 **실시예 46**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 978.4 $[M+H]^+$.

[0867] 실시예 47

[0868] (*R*)-4-(4-((5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(4-(4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일아미노)-3-(트라이플루오로메틸설포닐)페닐설포닐)벤즈아미드

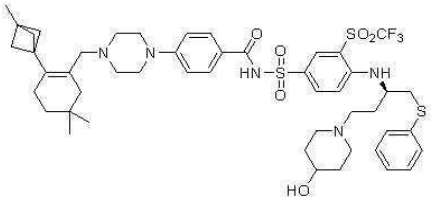


[0869]

[0870] **중간체 36** 대신에 **중간체 38**을 사용하여, **실시예 45**에 대해 기재된 절차에 따라 **실시예 47**을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, *J* =2.4 ㎐, 1H), 8.11 (dd, *J* =9.4, 1.6 ㎐, 1H), 7.67 (d, *J* =8.8 ㎐, 2H), 7.38 (d, *J* =6.8 ㎐, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.05 (d, *J* =8.4 ㎐, 1H), 6.81 (d, *J* =8.8 ㎐, 2H), 6.59 (d, *J* =10.0 ㎐, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.36-3.24 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.49-2.28 (m, 6H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.30 (t, *J* =6.4 ㎐, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.86 (s, 6H). 하나의 -NH 양성자는 관찰되지 않았음; LC/MS (ESI) m/z 944.6 $[M+H]^+$.

[0871] 실시예 48

[0872] (*R*)-4-(4-((5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-*N*-(4-(4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일아미노)-3-(트라이플루오로메틸설포닐)페닐설포닐)벤즈아미드

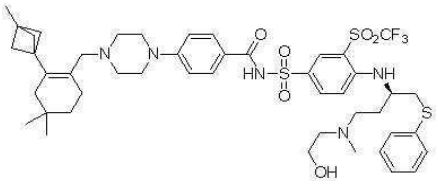


[0873]

[0874] **중간체 36** 대신에 **중간체 38**을 사용하여, **실시예 46**에 대해 기재된 절차에 따라 **실시예 48**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 958.3 $[M+H]^+$.

[0875] 실시예 49

[0876] (R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드



[0877]

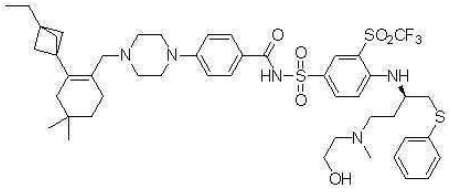
[0878] 단계 1: **중간체 39** 및 **중간체 35**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 (R)-N-((4-((4-((2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)(메틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드(**실시예 49-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 1170.9 $[M+H]^+$.

[0879] 단계 2: 0℃에서 THF(15 mL) 중 **실시예 49-1**(375 mg, 0.32 mmol)의 교반된 용액에 TBAF(THF 중 1 M, 0.48 mL)를 첨가하였다. 5분 후에, 반응물을 실온으로 가온하였다. 2시간 후에, 반응물을 물(25 mL)로 켄칭하고, 9:1 DCM/MeOH(3 x 35 mL)로 추출하고, 농축시켰다. 조 화합물을 HPLC(50:50 내지 0:100 10 mM NH_4CO_3H(aq.)/CH_3CN)로 정제하여, 백색 고체로서 **실시예 49**를 얻었다. LC/MS (ESI) m/z 932.6 $[M+H]^+$.

[0880] 실시예 50

[0881] (*R*)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)

-*N*-((4-((4-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드



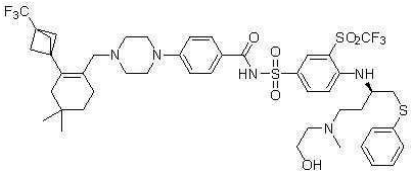
[0882]

[0883] 단계 1: **중간체 40** 및 **중간체 35**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 (R)-N-((4-((4-((2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)(메틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드(**실시예 50-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 1186.0 $[M+H]^+$.

[0884] 단계 2: **실시예 49-1** 대신에 **실시예 50-1**을 사용하여, **실시예 49**에 대해 단계 2에 기재된 절차에 따라 **실시예 50**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 946.7 $[M+H]^+$.

[0885] 실시예 51

[0886] (R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드



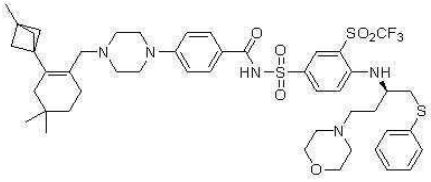
[0887]

[0888] 단계 1: **중간체 41** 및 **중간체 35**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 (R)-N-((4-((4-((2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)(메틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드(**실시예 51-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI m/z 1225.9 $[M+2H]^+$.

[0889] 단계 2: 0℃에서 THF 중 **실시예 51-1**(500 mg, 0.4 mmol)의 교반된 용액에 TBAF(THF 중 1 M, 0.49 mL)를 첨가하였다. 5분 후에, 반응물을 실온으로 가온하였다. 5시간 후에, 반응물을 물(25 mL)로 그리고 9:1 DCM/MeOH(3 x 50 mL)로 켄칭하였다. 합한 유기 층을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM 중 7 내지 10% MeOH)로 정제하여, 백색 고체로서 **실시예 51**(101 mg, 20%, 2 단계에 걸침)을 얻었다. LC/MS (ESI) m/z 986.7 $[M+H]^+$.

[0890] 실시예 52

[0891] (*R*)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-*N*-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

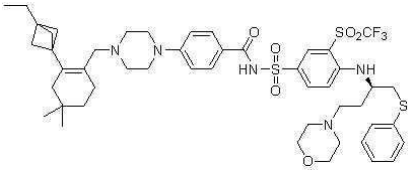


[0892]

[0893] **중간체 39** 및 (*R*)-4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 52**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 944.9 $[M+H]^+$.

[0894] 실시예 53

[0895] (*R*)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-*N*-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

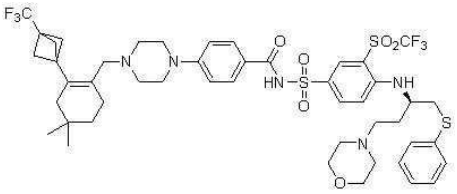


[0896]

[0897] **중간체 40** 및 (*R*)-4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 53**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 958.8 $[M+H]^+$.

[0898] 실시예 54

[0899] (*R*)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-*N*-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

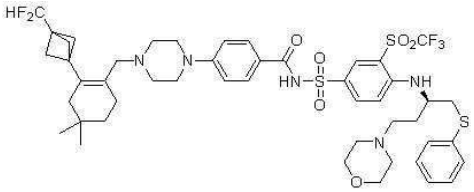


[0900]

[0901] **중간체 41** 및 (*R*)-4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 54**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 998.9 $[M+H]^+$.

[0902] 실시예 55

[0903] (R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

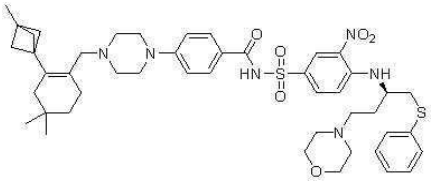


[0904]

[0905] **중간체 42** 및 (*R*)-4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 55**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 980.9 $[M+H]^+$.

[0906] 실시예 56

[0907] (R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

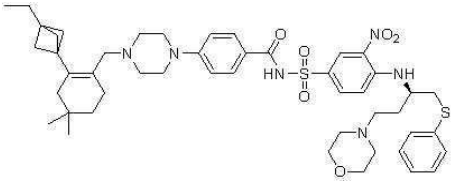


[0908]

[0909] **중간체 39** 및 **중간체 43**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 56**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 857.8 $[M+H]^+$.

[0910] 실시예 57

[0911] (R)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

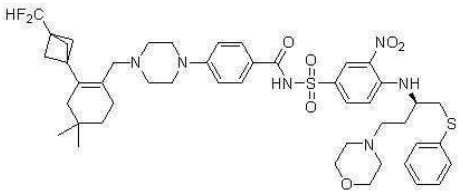


[0912]

[0913] **중간체 40** 및 **중간체 43**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 57**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 871.8 $[M+H]^+$.

[0914] 실시예 58

[0915] (R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

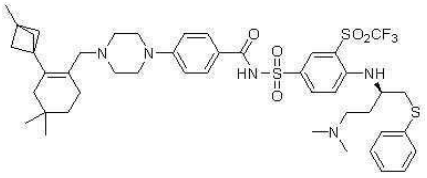


[0916]

[0917] **중간체 42** 및 **중간체 43**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 58**을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 7.78 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.01 (t, *J*=56.0 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 6H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.55-2.10 (m, 10H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H), 0.86 (s, 6H). 하나의 -NH 양성자는 관찰되지 않았음; LC/MS (ESI) m/z 893.6 $[M+H]^+$.

[0918] 실시예 59

[0919] (R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(다이메틸아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

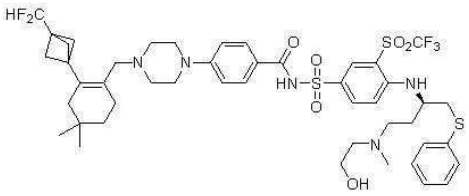


[0920]

[0921] **중간체 39** 및 **중간체 44**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 59**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 902.6 $[M+H]^+$.

[0922] 실시예 60

[0923] (R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드



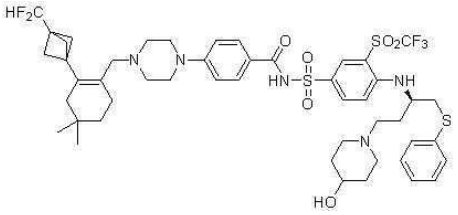
[0924]

[0925] 단계 1: **중간체 42** 및 **중간체 35**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 (R)-N-((4-((4-((2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)(메틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드(**실시예 60-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 1206.5 $[M+H]^+$.

[0926] 단계 2: 1,4-다이옥산(5 mL) 중 **실시예 60-1**(130 mg, 0.10 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 HCl(1,4 다이옥산 중 4 M, 1 mL)에 이어서 3 방울의 물을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석시키고, EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, MeOH/DCM)로 정제하여, 황백색 고체로서 **실시예 60**(30 mg, 29% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 968.2 $[M+H]^+$.

[0927] 실시예 61

[0928] (*R*)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-*N*-((4-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

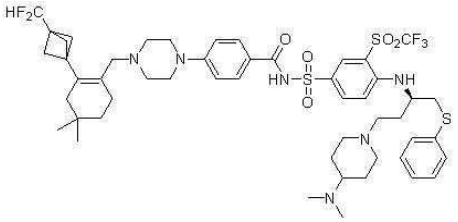


[0929]

[0930] **중간체 42** 및 **중간체 37**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 61**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 994.6 $M+H]^+$.

[0931] 실시예 62

[0932] (*R*)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-*N*-((4-((4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-1-(페닐티오) 부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

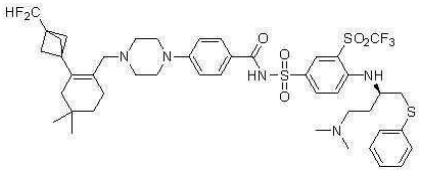


[0933]

[0934] **중간체 42** 및 **중간체 45**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 62**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 1021.2 $[M+H]^+$.

[0935] 실시예 63

[0936] (*R*)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-*N*-((4-((4-(다이메틸아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

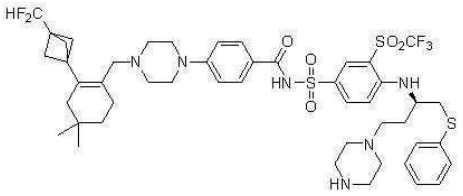


[0937]

[0938] **중간체 42** 및 **중간체 44**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 63**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 938.4 $[M+H]^+$.

[0939] 실시예 64

[0940] (R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((1-(페닐티오)-4-(피페라진-1-일)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드



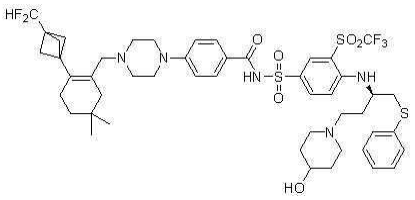
[0941]

[0942] 단계 1: **중간체 42** 및 **중간체 46**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 (*R*)-*tert*-부틸 4-(3-((4-(*N*-(4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조일)설파모일)-2-((트라이플루오로-메틸)설포닐)페닐)아미노)-4-(페닐티오)부틸)피페라진-1-카르복실레이트(**실시예 64-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 1079.3 $[M+H]^+$.

[0943] 단계 2: 0℃에서 Et_2O(5 mL) 중 **실시예 64-1**(350 mg, 0.32 mmol)의 교반된 용액에 HCl(Et_2O 중 2 M, 2.0 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 빙랭수로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$(10 mL) 수용액으로 염기성화하고, DCM 중 10% MeOH(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 HPLC(30:70 내지 1:99 10 mM NH_4CO_3H(aq.)/CH_3CN)로 정제하여, 황백색 고체로서 **실시예 64**(14 mg, 4% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (br s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 3H), 6.66 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.97 (t, *J*=56.8 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 6H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 8H), 2.10-1.83 (m, 9H), 1.67 (s, 3H), 1.23 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 979.4 $[M+H]^+$.

[0944] 실시예 65

[0945] (R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

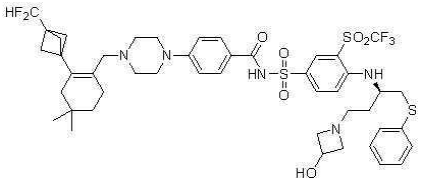


[0946]

[0947] **중간체 56** 및 **중간체 37**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 65**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 994.4 $[M+H]^+$.

[0948] 실시예 66

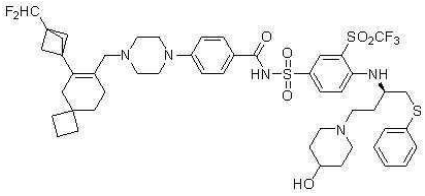
[0949] (R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

[0950] 

[0951] **중간체 42** 및 **중간체 57**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 66**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 966.5 $[M+H]^+$.

[0952] 실시예 67

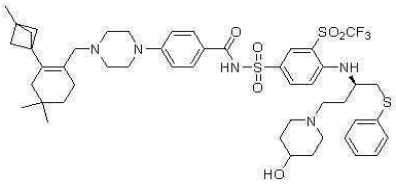
[0953] (*R*)-4-(4-((6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)-*N*-((4-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

[0954] 

[0955] **중간체 58** 및 **중간체 37**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 67**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 1006.5 $[M+H]^+$.

[0956] 실시예 68

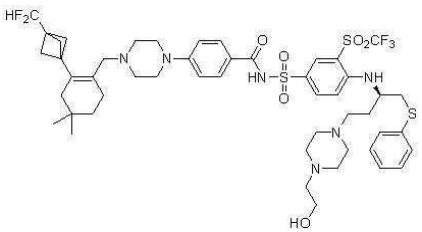
[0957] (R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

[0958] 

[0959] **중간체 37** 및 **중간체 39**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 68**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 958.2 $[M+H]^+$.

[0960] 실시예 69

[0961] (R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

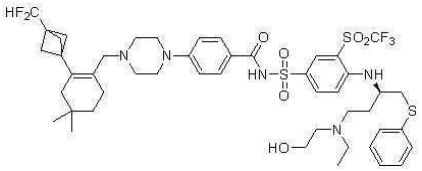
[0962] 

[0963] 단계 1: **중간체 42** 및 **중간체 59**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 (*R*)-N-((4-((4-(4-(2-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)피페라진-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드(**실시예 69-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 631.6 $[M+2H]^+$.

[0964] 단계 2: 1,4-다이옥산 중 **실시예 69-1**(250 mg, 0.198 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 HCl(1,4 다이옥산 중 4 M, 1.5 mL)에 이어서 3 방울의 물을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석시키고, 9:1 DCM:MeOH(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 HPLC(10mM NH_4OAc(aq):CH_3CN)로 정제하여, 황백색 고체로서 표제 화합물(22 mg, 11% 수율)을 얻었다. LC/MS (ESI) *m/z* 1023.3 $[M+H]^+$.

[0965] 실시예 70

[0966] (R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(에틸(2-하이드록시에틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

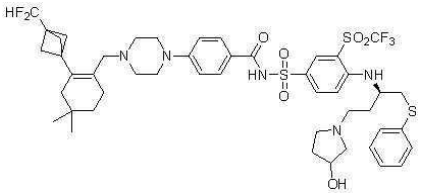
[0967] 

[0968] 단계 1: **중간체 42** 및 **중간체 60**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 (*R*)-*N*-((4-((4-((2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)(에틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드(**실시예 70-1**)를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 611.3 $[M+2H]^+$.

[0969] 단계 2: **실시예 69-1** 대신에 **실시예 70-1**을 사용하여, **실시예 69**에 기재된 절차에 따라 **실시예 70**을 제조하였다. LC/MS (ESI) *m/z* 982.5 $[M+H]^+$.

[0970] 실시예 71

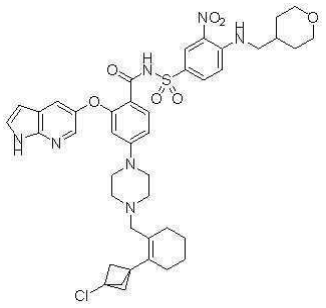
[0971] (*R*)-*N*-((4-((4-((2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)에틸)(에틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

[0972] 

[0973] **중간체 42** 및 **중간체 61**을 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 71**을 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 980.4 $[M+H]^+$.

[0974] 실시예 72

[0975] 2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드

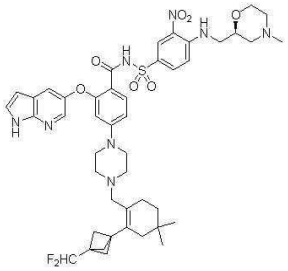


[0976]

[0977] **중간체 62** 및 3-니트로-4-(((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠설폰아미드를 사용하여 일반적 절차 A에 따라 **실시예 72**를 제조하였다. LC/MS (ESI) m/z 830.8 $[M+H]^+$.

[0978] 실시예 73

[0979] (R)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드



[0980]

[0981] **중간체 30** 및 **중간체 17A**를 사용하여 일반적 절차 B에 따라 **실시예 73**을 제조하였다. 절대 입체화학은 임의대로 배정하였다. LC/MS (ESI) m/z 445.5 $[M+2H]^+$.

[0982] 실시예 74 내지 실시예 97

[0983] 도 3, 도 4a 및 도 4b에 나타낸 화학명 및 구조를 갖는 **실시예 74 내지 실시예 97**을 본 명세서에 기재된 방법에 따라 제조한다. 유사한 결과가 얻어진다.

[0984] 실시예 A

[0985] Bcl-2 단백질 패밀리 결합 검정

[0986] Bcl-2 단백질인 Bcl-2 및 Bcl-X_L에 대한 결합을 Bcl2scan™ 플랫폼을 사용하여 평가하였다: BCL2 단백질을 디스플레이하는 T7 파지 균주를 BL21 균주로부터 유래된 E. 콜라이(*E. coli*) 숙주 내에서 24웰 블록 내에서 병렬로 성장시켰다. E. 콜라이를 대수기에 이르기까지 성장시키고, 동결된 스톡으로부터의 T7 파지(감염 다중도 = 0.4)로 감염시키고, 용해될 때까지(90 내지 150 분) 32℃에서 진탕하면서 인큐베이션하였다. 용해물을 원심분리하고(5,000 x g), 여과하여(0.2 μm) 세포 잔해를 제거하였다. 스트렙타비딘-코팅된 자기 비드를 실온에서 30분 동안 비오티닐화 BIM 펩티드 리간드로 처리하여 BCL2 검정을 위한 친화성 수지를 생성하였다. 리간드된 비드를 과량의 비오틴으로 블로킹하고, 블로킹 완충액(SeaBlock(Pierce), 1% BSA, 0.05% Tween 20, 1 mM DTT)으로 세척하여, 결합되지 않은 리간드를 제거하고 비특이적 파지 결합을 감소시켰다. 1x 결합 완충액(20% SeaBlock, 0.17x PBS, 0.05% Tween 20, 6 mM DTT) 중에서 BCL2 단백질, 리간드된 친화성 비드, 및 시험 화합물을 배합함으로써 결합 반응을 조립하였다. 시험 화합물을 100% DMSO 중 100X 스톡으로서 제조하였다. 1개의 DMSO 대조군 포인트와 함께 11-포인트 3배 화합물 연속 희석물을 사용하여 Kd를 결정하였다. Kd 측정을 위한 모든 화합물을 100% DMSO 중에 음향 전달에 의해 분포시켰다. 이어서, DMSO의 최종 농도가 0.9%가 되도록 화합물을 검정물 내로 직접 희석시켰다. 모든 반응은 폴리프로필렌 384웰 플레이트 내에서 수행하였다. 각각의 최종 부피는 0.02 ml였다. 검정 플레이트를 1시간 동안 진탕하면서 실온에서 인큐베이션하고, 친화성 비드를 세척 완충액(1x PBS, 0.05% Tween 20)으로 세척하였다. 이어서, 비드를 용리 완충액(1x PBS, 0.05% Tween 20, 2 μM 비-비오티닐화 친화성 리간드) 중에 재현탁시키고, 30분 동안 진탕하면서 실온에서 인큐베이션하였다. 용리액 중의 BCL2 농도를 qPCR로 측정하였다. 결합 상수(Kd)를 힐(Hill) 방정식을 사용하여 표준 용량-반응 곡선

으로 계산하였다: $반응 = 백그라운드 + \frac{신호 - 백그라운드}{1 + (Kd^{힐\ 기울기} / 용량^{힐\ 기울기})}$. 힐 기울기는 -1로 설정하였다.

[0987] 레벤베르크-마르콰르트(Levenberg-Marquardt) 알고리즘과 함께 비선형 최소 제곱 적합을 사용하여 곡선을 적합화하였다. 그 결과가 표 1에 나타나 있다.

[0988] [표 1]

실시예	Bcl-2 Kd (nm)	Bcl-X_L Kd (nm)
1	A	C
9	A	C
10	A	C
11	A	C
13	A	C
15	A	C
16	A	C
17	A	B
20	A	C
23	A	C
25	A	C
26	A	C
27	A	C
28	A	C
30	A	C
31	A	C
32	A	C
33	A	C
34	A	C
35	A	C
36	A	B
38	A	B
39	B	C
40	A	C
47	C	B
48	B	B
ABT-199	A	B
ABT-263	B	B

Bcl-2 결합 검정(Kd): A = 단일 Kd ≤ 10 nM; B = 단일 Kd > 10 nM 및 < 100 nM; C = 단일 Kd ≥ 100 nM.

[0989]

[0990] 실시예 B

[0991] Bcl-2/Bcl-X_L 균일 시간 분해-형광(Homogeneous Time Resolved Fluorescence, HTRF) 검정

[0992] Bcl-2 단백질인 Bcl-2 및 Bcl-X_L에 대한 결합을 또한 HTRF 검정을 사용하여 평가하였다. 백그라운드: FAM-Bak/Bad가 Bcl-2 단백질 패밀리의 표면 포켓에 결합한다. 이러한 결합은 GST-태깅된 Bcl 단백질을 사용하여 항-GST-Tb와 FAM-펩티드 사이의 HTRF 신호에 의해 모니터링될 수 있다. 검정 조건: Bcl-2: 4 nM Bcl-2, 100 nM FAM-Bak 펩티드, Bcl-X_L: 3 nM Bcl-X_L, 20 mM 인산칼륨(pH 7.5) 중 40 nM FAM-Bad 펩티드, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.005% Triton X-100 및 1% DMSO(최종 농도). 검정 절차: 10 μM 또는 1 μM에서 시작하여 3배 연속 희석으로, 1회 반복시험으로, 10-용량 IC_{50} 모드에서 화합물을 시험하였다. 화합물 스톡 용액을 음향파 기술(Acoustic technology)을 사용하여 단백질 용액에 첨가하였다. 이어서, 화합물을 실온에서 10분 동안 단백질과 함께 인큐베이션하였다. 각각의 FAM 표지된 펩티드를 첨가하고, 추가 10분 동안 인큐베이션하고, 이어서 항-GST-Tb를 첨가하였다. 실온에서 60분 후에, HTRF 형광 신호비를 측정하였다. "S자형 용량-반응(가변 기울기)"; 힐 기울기와 함께 4개의 파라미터를 사용하여 GraphPad Prism 4에서 곡선 적합을 수행하였다. 그 결과가 표 2에 나타나 있다.

[0993] [표 2]

실시예	Bcl-2 IC_{50} (nM)	Bcl-X_L IC_{50} (nM)
15	A	C
20	A	C
34	A	B
46	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
55	A	A
58	A	A
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	A
64	A	A
67	A	A
69	A	A
70	A	A
ABT-199	A	B
ABT-263	A	A

Bcl-2 결합 검정(IC_{50}): A = 단일 IC_{50} ≤ 10 nM; B = 단일 IC_{50} > 10 nM 및 < 100 nM; C = 단일 IC_{50} ≥ 100 nM.

[0994]

[0995] 실시예 C

[0996] RS4;11 및 NCI-H1963 세포 증식 검정

[0997] CellTiter-Glo® 발광 세포 생존력 검정을 사용하여 세포 증식을 측정하였다. 이 검정은 단일 시약(CellTiter-Glo® 시약)을 혈청-보충된 배지 중에서 배양된 세포들에 직접 첨가하는 것을 수반하였다. RS4;11(ATC, CRL-1873) 세포를 ATCC 권장사항에 따라 배양하고, 웰당 50,000개의 세포로 시딩(seeding)하였다. NCI-H1963 세포(ATCC CRL-5982)를 ATCC 권장사항에 따라 배양하고, 웰당 12,000개의 세포로 시딩하였다.

[0998] 평가된 각각의 화합물은 DMSO 스톡 용액(10 mM)으로서 준비하였다. 화합물들을 각각의 플레이트에 대해 2회 반복하여 시험하였으며, 이때 10-포인트 연속 희석 곡선(1:3 희석)을 사용하였다. 화합물 처리량(1.0 μL)을 화합물 희석 플레이트로부터 세포 플레이트에 첨가하였다. 최고 화합물 농도는 10 μM(최종)이었으며, 이때 0.1% 최종 DMSO 농도였다. 이어서, 플레이트들을 37℃, 5% CO_2에서 인큐베이션하였다. RS4;11에 대해서는 48시간 또는 NCI-H1963에 대해서는 72시간의 화합물 처리 후에, 세포 플레이트를 실온에서 대략 30분 동안 평형을 이루게 하였다. 등부피량의 CellTiter-Glo® 시약(40 μL)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 회전식 진탕기 상에서 2분 동안 혼합하여 세포 용해를 유도하고, 이어서 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 발광 신호를 안정되게 하였다. CellTiter-Glo 프로토콜에 따라 Envision 플레이트 판독기를 사용하여 발광을 기록하였다. 각각의 화합물의 IC_{50}을 비선형 회귀 분석에 의해 GraphPad Prism을 사용하여 계산하였다. IC_{50} 값이 표 3에 제공되어 있다.

[0999] [표 3]

실시예 번호	RS4;11 (nM)	H1963 (nM)	실시예 번호	RS4;11 (nM)	H1963 (nM)
1	A		39	A	
2	A		40	A	
3	B		41		
4	B		42	A	
5	B		43	B	
6	C		44		
7	C		45	C	
8	B		46	B	
9	A		47	C	
10	A		48	B	
11	A		49	B	
12	A		50	B	
13	A		51	B	
14	A		52	B	
15	A		53	C	
16	A		54	C	
17	A		55	B	
18	A		56	C	B
19	A		57	C	C
20	A		58	B	
21	B		59	B	B
22	A		60	A	B
23	A		61	A	A
24	A		62	B	A
25	A		63	A	A
26	A		64	B	C
27	A		65		B
28	A		66		
29	A		67	B	
30	A		68	B	A
31	A		69		B
32	A		70	B	C
33	A		71		B
34	A		72	C	
35	A		73		
36	A		ABT-199	A	C
37	A		ABT-263	A	A
38	A				

RS4;11의 경우 CTG IC_{50}: A = 단일 $IC_{50} \leq 100$ nM; B = 단일 $IC_{50} > 100$ nM 및 < 1000 nM; C = 단일 $IC_{50} \geq 1000$ nM. H1963의 경우 CTG IC_{50}: A = 단일 $IC_{50} \leq 500$ nM; B = 단일 $IC_{50} > 500$ nM 및 $<$ 1000 nM; C = 단일 $IC_{50} \geq 1000$ nM.

[1000]

[1001] 실시예 D

[1002] 모의(Mock) 및 HIV-1(IIIB 균주) 감염된 CD4 세포에서의 카스파제 방출의 측정

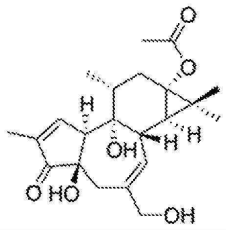
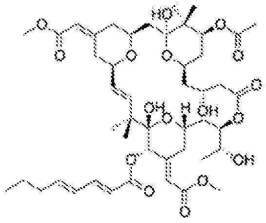
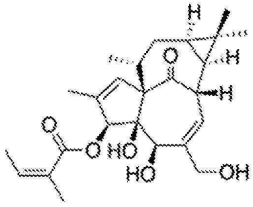
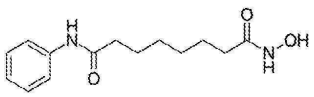
[1003] RosetteSep 인간 $CD4^+$ T 세포 풍부 칵테일(Stemcell Technologies) 또는 EasySep 인간 $CD4^+$ T 세포 단리 키트(Stemcell Technologies)를 제조자의 프로토콜에 따라 사용하여 음성 선택에 의해 1차 CD4 T 세포를 정제하였다. 1차 CD4 T 세포를 단리하고, IL-2 50 IU/mL 및 피토헤마글루티닌(PHA) 1 μg/mL로 48시간 동안 활성화시켰다. 이어서, 세포를 6 ug/mL의 Polybrene(Sigma-Aldrich)과 함께 3 내지 6시간 동안 $HIV\text{-}1_{IIIb}$(NIH AIDS Reagent Program) 바이러스 스톡으로 감염시키고, 세척하고, 완전 RPMI 및 IL-2로 48시간 동안 재현탁시켰다. 세포를 100 μM 및 300 μM DMSO 스톡 용액으로서의 화합물 또는 DMSO로 처리하였다. IncuCyte 시스템(Essen BioScience) 및 IncuCyte 카스파제 3/7 녹색 아폽토시스 검정 시약(Green Apoptosis Assay Reagent)(카탈로그 번호 4440, Essen BioScience)을 사용하여 세포 사멸을 측정하였다. IncuCyte Zoom 소프트웨어(2018A)를 사용하여 데이터의 분석을 행하였다. GraphPad Prism을 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다. 결과는 표준 오차(SE)로 나타나 있다. 곡선 아래 면적 분석에 대한 배수 변화(fold change)를 다중 t-검정에 의해 비교하였다. 0.05 미만의 P 값을 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 이 검정의 결과는 도 5에 요약되어

있으며, **실시예 34** 및 **실시예 36**이 모의 감염된 세포와 대비하여 HIV 감염된 세포의 사멸에 있어서 선택성을 나타낸다는 것을 보여준다.

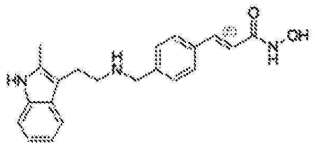
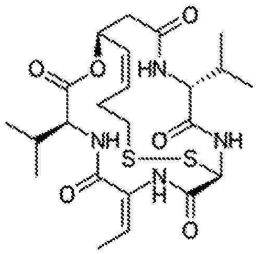
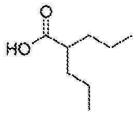
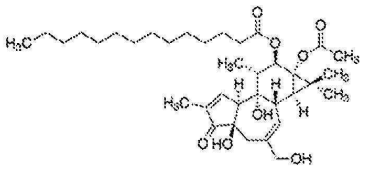
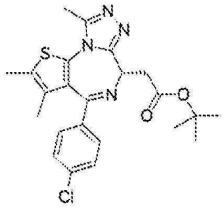
[1004] 더욱이, 전술한 내용이 명확함 및 이해를 위해 설명 및 예시로서 다소 상세하게 기술되어 있기는 하지만, 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고서 수많은 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 형태는 단지 예시적일 뿐이며 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않고, 오히려 본 발명의 진정한 범주 및 사상 내에 속하는 모든 변형 및 대안도 포괄하는 것으로 의도됨이 명확히 이해되어야 한다.

도면

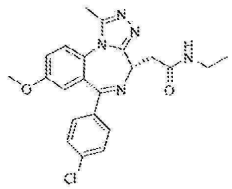
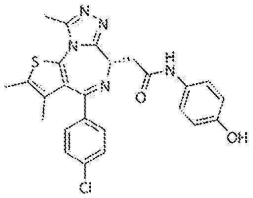
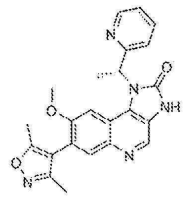
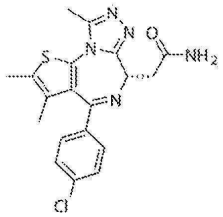
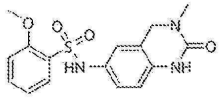
도면1a

일반명/ 화합물 번호	구조	화학명
프로스트라틴		(1aR,1bS,4aR,7aS,7bR,8R,9aS)-4a,7b- 다이하이드록시-3-(하이드록시메틸)-1,1,6,8- 테트라메틸-5-옥소-1,1a,1b,4,4a,5,7a,7b,8,9- 데카하이드로-9aH-사이클로프로파[3,4]벤조[1,2-e] 아줄렌-9a-일 아세테이트
브리오스타틴-1		(1S,3S,5Z,7R,8E,11S,12S,13E,15S,17R,20R,23R,25S) -25-아세톡시-1,11,20-트라이하이드록시-17- [(1R)-1-하이드록시에틸]-5,13-비스 (2-메톡시-2-옥소에틸리덴)- 10,10,26,26-테트라메틸-19-옥소-18,27,28,29- 테트라옥사테트라사이클로[21.3.1.1^{3,7}.1^{11,15}] 노나코스-8-엔-12-일 (2E,4E)-2,4- 옥타다이에노에이트
인게놀		(1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a- 다이하이드록시-4-(하이드록시메틸)- 1,1,7,9-테트라메틸-11-옥소-1a,2,5,5a,6,9,10,10a- 옥타하이드로-1H-2,8a-메타노사이클로펜타[a] 사이클로프로파[e][10]아눌렌-6-일 (2Z) -2-메틸부트-2-에노에이트
니볼루맙	항-PD-1 항체	--
펨브롤리주맙	항-PD-1 항체	--
BGB-A317	항-PD-1 항체	--
피딜리주맙	항-PD-1 항체	--
AMP-224	항-PD-1 항체	--
AMP-514	항-PD-1 항체	--
PDR001	항-PD-1 항체	--
REGN2810	항-PD-1 항체	--
MEDI0680	항-PD-1 항체	--
아테졸리주맙	항-PD-L1 항체	--
두르발루맙	항-PD-L1 항체	--
아벨루맙	항-PD-L1 항체	--
BMS-936559	항-PD-L1 항체	--
보리노스타트		N-하이드록시-N'-페닐옥탄다이아미드

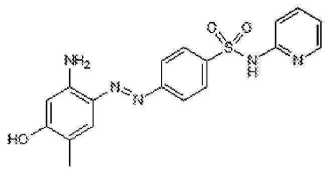
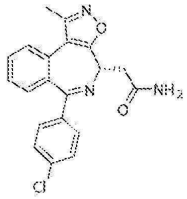
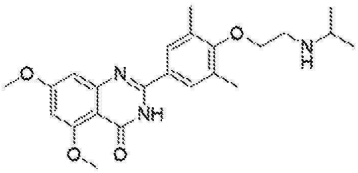
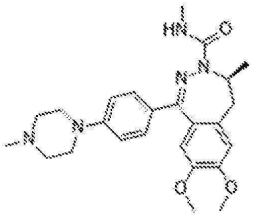
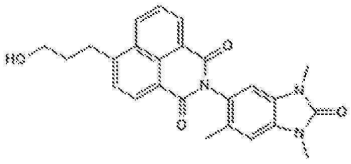
도면1b

일반명/ 화합물 번호	구조	화학명
파노비노스타트		(2E)-N-하이드록시-3-[4-({[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노}메틸)페닐]아크릴아미드
로미뎁신		(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-에틸리덴-4,21-다이아이소프로필-2-옥사-12,13-다이티아-5,8,20,23-테트라아자바이사이클로[8.7.6]트라이코스-16-엔-3,6,9,19,22-펜톤
발프로산		2-프로필펜탄산
포르볼 12-미리스테이트-13-아세테이트		(1aR,1bS,4aR,7aS,7bS,8R,9R,9aS)-9a-(아세틸옥시)-4a,7b-다이하이드록시-3-(하이드록시메틸)-1,1,6,8-테트라메틸-5-옥소-1a,1b,4,4a,5,7a,7b,8,9,9a-데카하이드로-1H-사이클로프로파[3,4]벤조[1,2-e]아줄렌-9-일 미리스테이트
JQ1		(S)-tert-부틸-2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-일)아세테이트)

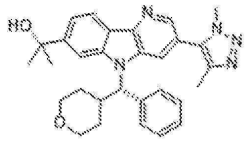
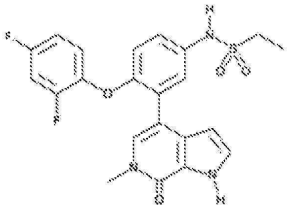
도면1c

일반명/ 화합물 번호	구조	화학명
I-BET762		(4S)-6-(4-클로로페닐)-N-에틸-8-메톡시-1-메틸-4H-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]벤조다이아제핀-4-아세트아미드
OTX015		(6S)-4-(4-클로로페닐)-N-(4-하이드록시페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-아세트아미드
I-BET151		7-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-8-메톡시-1-((R)-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2(3H)-온
CPI203 (TEN-010)		(6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트라이메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]다이아제핀-6-아세트아미드
PFI-1		2-메톡시-N-(1,2,3,4-테트라하이드로-3-메틸-2-옥소-6-퀴나졸리닐)-벤젠설폰아미드

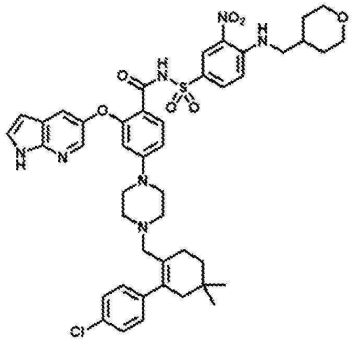
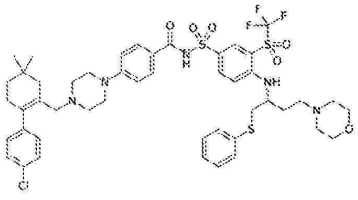
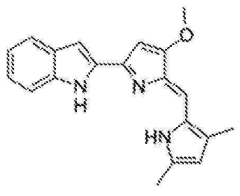
도면1d

일반명/ 화합물 번호	구조	화학명
MS436		(E)-4-[2-(2-아미노-4-하이드록시-5-메틸페닐) 다이아제닐]-N-2-피리디닐벤젠설폰아미드
CPI-0610		(4S)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-4H- 아이소옥사졸로[5,4-d][2]벤즈아제핀 -4-아세트아미드
RVX2135		2-(4-(2-(아이소프로필아미노)에톡시)-3,5- 다이메틸페닐)-5,7-다이메톡시퀴나졸린-4(3H)-온
BAY1238097		(S)-7,8-다이메톡시-N,4-다이메틸-1- (4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4,5- 다이하이드로-3H-벤조[d][1,2] 다이아제핀-3-카르복스아미드
BAY-299		6-(3-하이드록시프로필)-2- (1,3,6-트라이메틸-2-옥소-2,3- 다이하이드로-1H-벤즈이미다졸-5-일) -1H-벤조[de]아이소퀴놀린-1,3(2H)-다이온

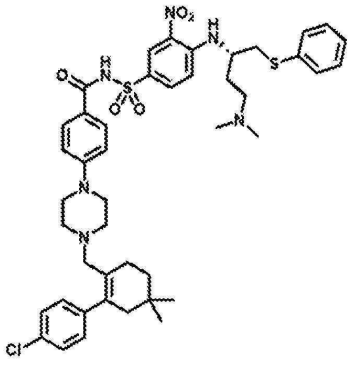
도면1e

일반명/ 화합물 번호	구조	화학명
BMS-986158		(S)-2-(3-(1,4-다이메틸-1H-1,2,3- 트라이아졸-5-일)-5-(페닐 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸) -5H-피리도[3,2-b]인돌-7-일)프로판-2-올
ABBV-075		N-[4-(2,4-다이플루오로페녹시)-3- (6,7-다이하이드로-6-메틸-7-옥소- 1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일) 페닐]-에탄설폰아미드
FT-1101		
INCB054329		
GSK2820151		
ZEN003694		
GS-5829		

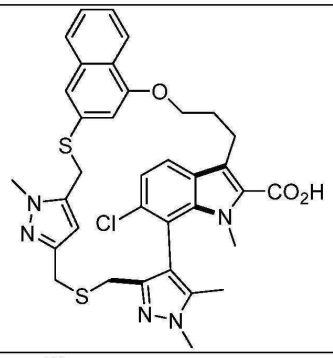
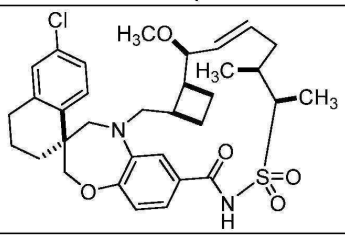
도면2a

일반명/ 화합물 번호	구조	화학명
베네토클락스		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일) 옥시)-4-(4-((4'-클로로-5,5-다이메틸- 3,4,5,6-테트라하이드로-[1,1'-바이페닐]-2-일) 메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4- (((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노) 페닐)설포닐)벤즈아미드
나비토클락스		4-(4-{[2-(4-클로로페닐)-5,5-다이메틸- 1-사이클로헥센-1-일]메틸}-1-피페라지닐) -N-[(4-{[(2R)-4-(4-모르폴리닐)-1- (페닐설파닐)-2-부타닐]아미노}-3- [(트라이플루오로메틸)설포닐]페닐)설포닐]벤즈아미드
오바토클락스		2-(2-((3,5-다이메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)- 3-메톡시-2H-피롤-5-일)-1H-인돌

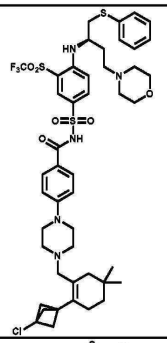
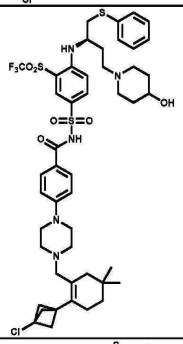
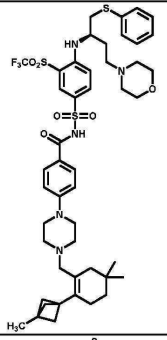
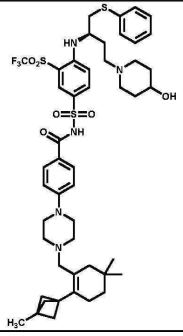
도면2b

일반명/ 화합물 번호	구조	화학명
ABT-737		(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-다이메틸- 3,4,5,6-테트라하이드로-[1,1'-바이페닐]-2-일) 메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(다이메틸아미노) -1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3- 니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
S55746		N-(4-하이드록시페닐)-3-{6- [((3S)-3-(4-모르폴리닐메틸)-3,4- 다이하이드로-2(1H)-아이소퀴놀리닐)카르보닐]- 1,3-벤조다이옥솔-5-일}-N-페닐-5,6,7,8- 테트라하이드로-1-인돌리진 카르복스아미드
AT-101		R-(-)-고시폴 아세트산
APG-1252		
APG-2575		

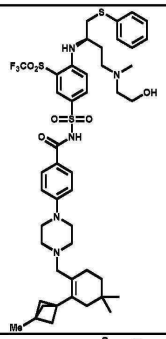
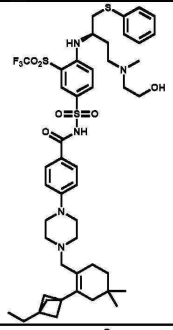
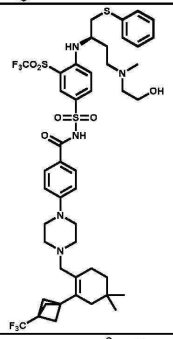
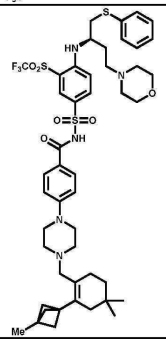
도면2c

일반명/ 화합물 번호	구조	화학명
AZD5991		(Z)-1^{6}-클로로-1^{1},2^{1},2^{5},6^{1}-테트라메틸-1^{1}H,2^{1}H,6^{1}H-10-옥사-4,8-다이티아-1(7,3)-인돌라-2(4,3),6(3,5)-다이피라졸라-9(3,1)-나프탈렌사이클로트라이데카판-1^{2}-카르복실산
AMG176		--

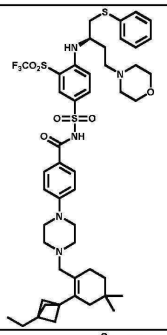
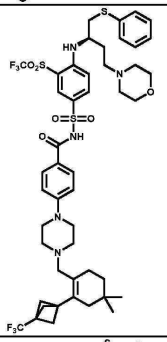
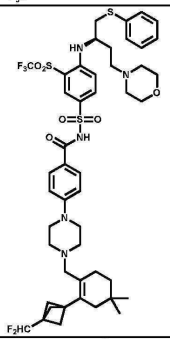
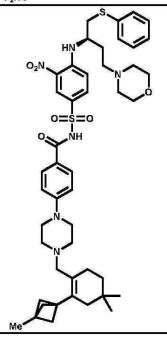
도면3a

실시예 번호	구조	명칭
45		(R)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
46		(R)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
47		(R)-4-(4-((5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
48		(R)-4-(4-((5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

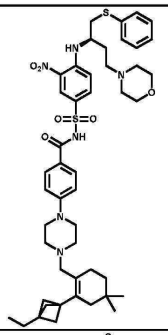
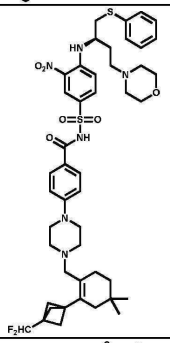
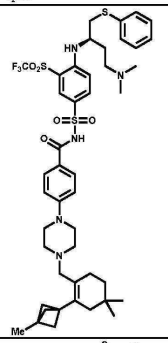
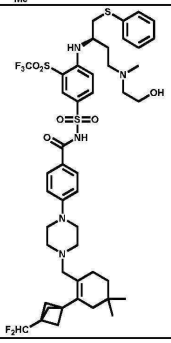
도면3b

실시예 번호	구조	명칭
49		R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일) 사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N- ((4-((4-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)-1- (페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸) 설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
50		(R)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)- 4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일) -N-((4-((4-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)-1- (페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸) 설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
51		(R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸) 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일) 메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-((2-하이드록시에틸) (메틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3- ((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
52		(R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로 [1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸) 피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1- (페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸) 설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

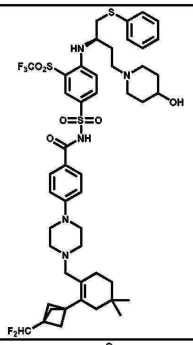
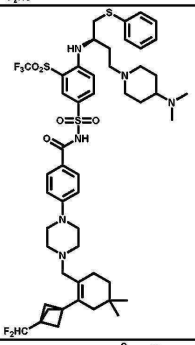
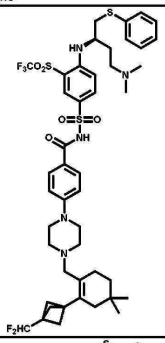
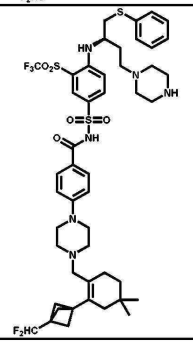
도면3c

실시예 번호	구조	명칭
53		(R)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
54		(R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
55		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
56		(R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

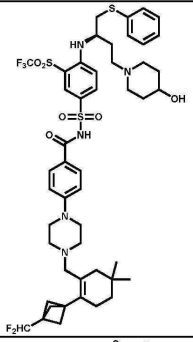
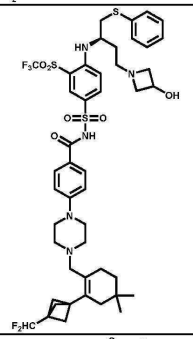
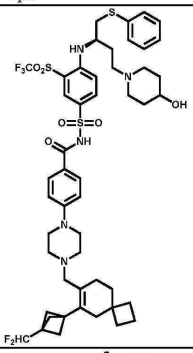
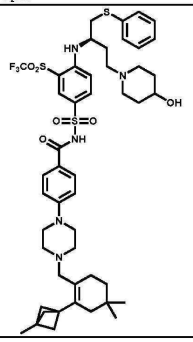
도면3d

실시예 번호	구조	명칭
57		(R)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
58		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
59		(R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(다이메틸아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
60		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

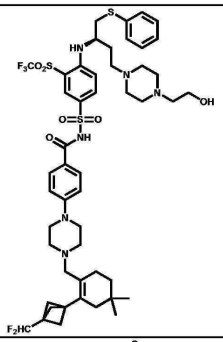
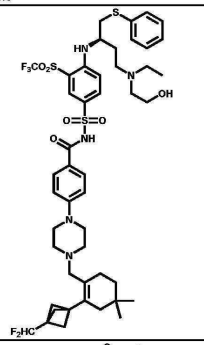
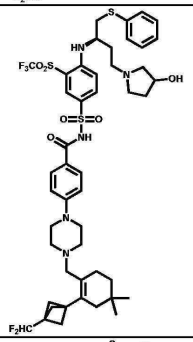
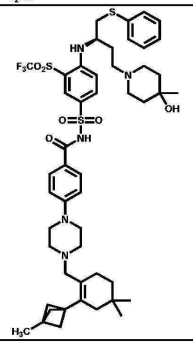
도면3e

실시예 번호	구조	명칭
61		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
62		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
63		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(다이메틸아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
64		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((1-(페닐티오)-4-(피페라진-1-일)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

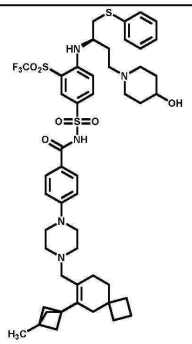
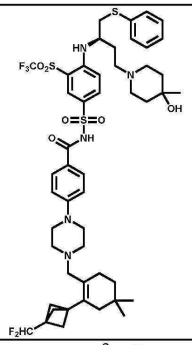
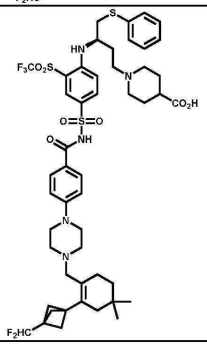
도면3f

실시예 번호	구조	명칭
65		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5,5-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
66		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
67		(R)-4-(4-((6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
68		(R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

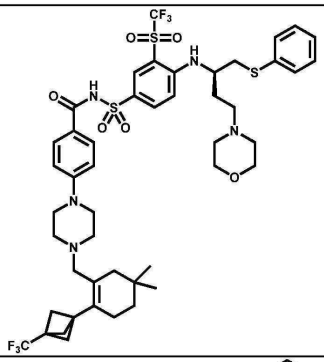
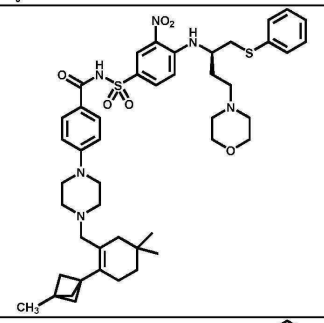
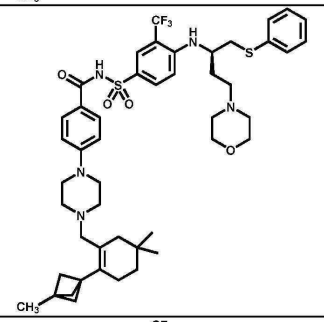
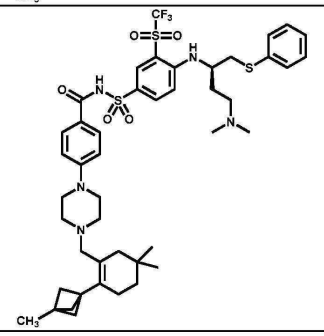
도면3g

실시예 번호	구조	명칭
69		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
70		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(에틸(2-하이드록시에틸)아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
71		4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((2R)-4-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
74		(R)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

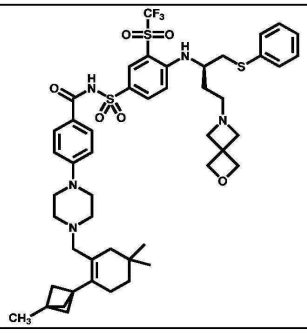
도면3h

실시예 번호	구조	명칭
75		(R)-N-((4-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)-4-(4-((6-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드
76		(R)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
77		(R)-1-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조일)설파모일)-2-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)아미노)-4-(페닐티오)부틸)피페리딘-4-카르복실산

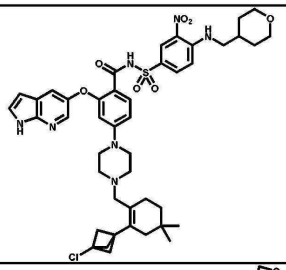
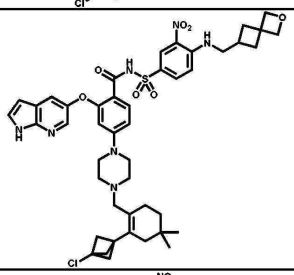
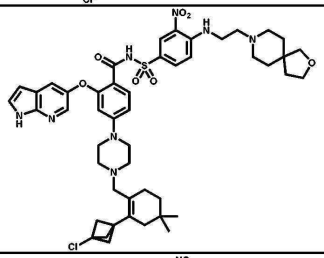
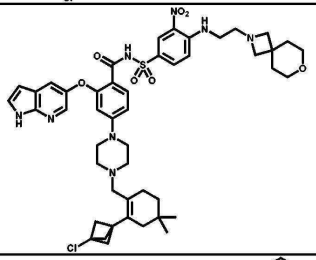
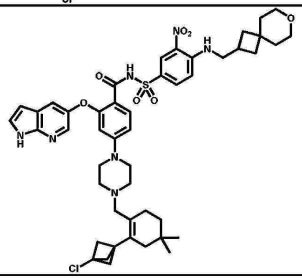
도면3i

실시예 번호	구조	명칭
78		(R)-4-(4-((5,5-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드
79		(R)-4-(4-((5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
80		(R)-4-(4-((5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)설포닐)벤즈아미드
81		(R)-4-(4-((5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-(다이메틸아미노)-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

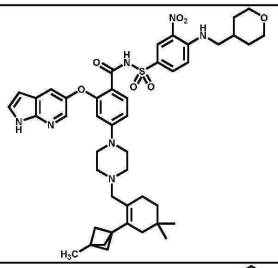
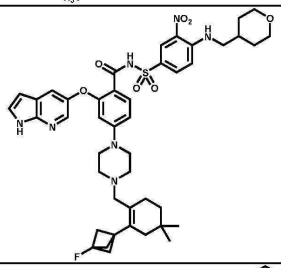
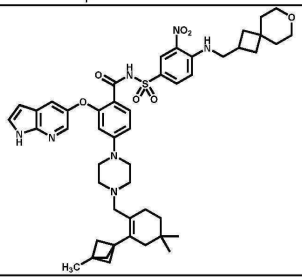
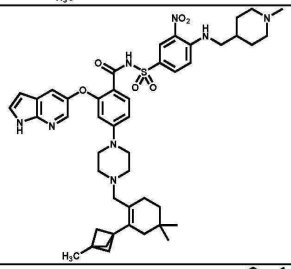
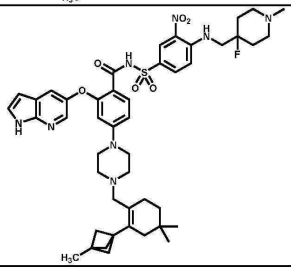
도면3j

실시예 번호	구조	명칭
82		(R)-4-(4-((5,5-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((1-(페닐티오)-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)부탄-2-일)아미노)-3-((트라이플루오로메틸)설포닐)페닐)설포닐)벤즈아미드

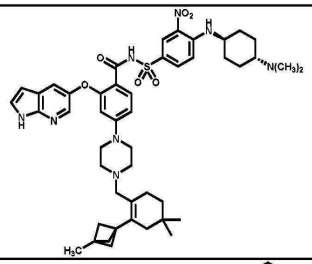
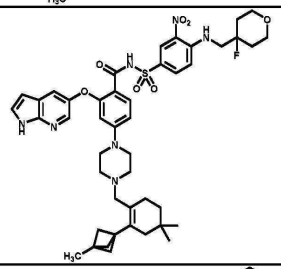
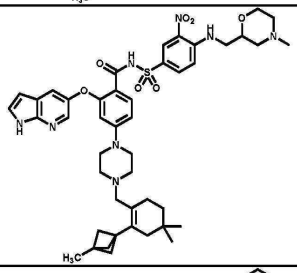
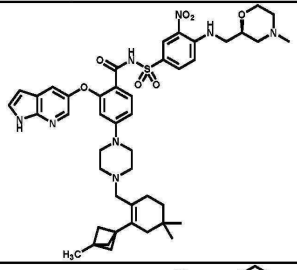
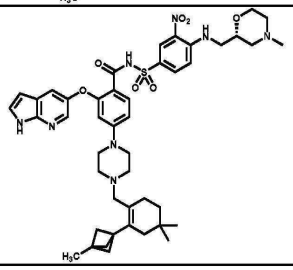
도면4aa

실시예 번호	구조	명칭
1		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드
2		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-(((2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드
3		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-((2-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)에틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드
4		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-((2-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)에틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드
5		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-(((7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

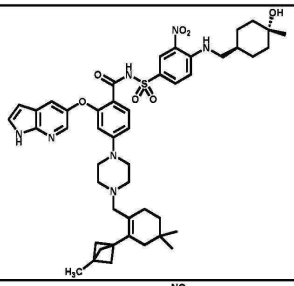
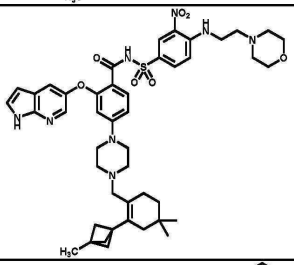
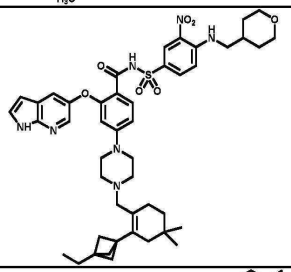
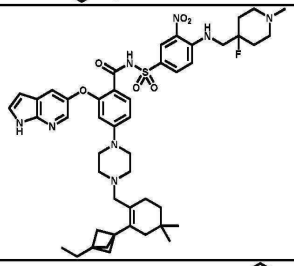
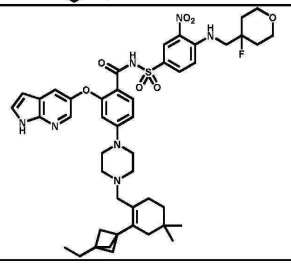
도면4ab

실시예 번호	구조	명칭
9		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드
10		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드
11		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-(((7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드
12		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
13		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

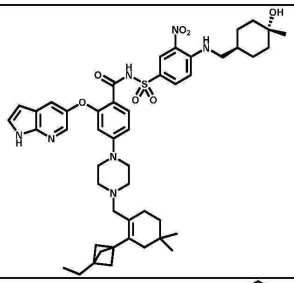
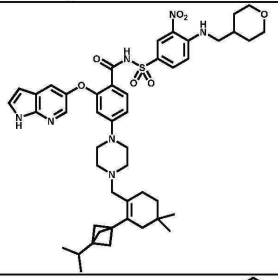
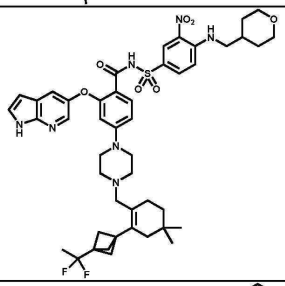
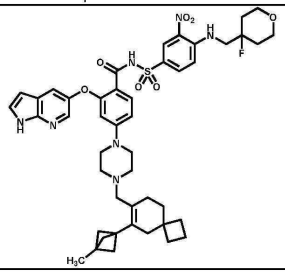
도면4ac

실시예 번호	구조	명칭
14		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((1r,4r)-4-(다이메틸아미노)사이클로헥실)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
15		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
17		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
18		(R)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드 *(입체화학은 임의대로 배정됨)
19		(S)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드 *(입체화학은 임의대로 배정됨)

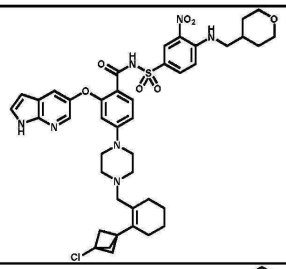
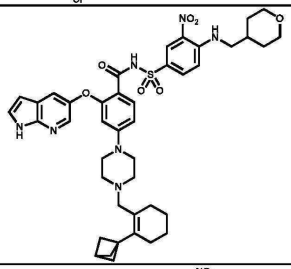
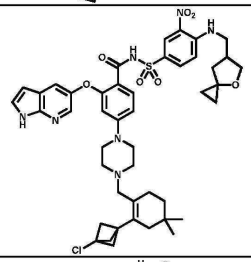
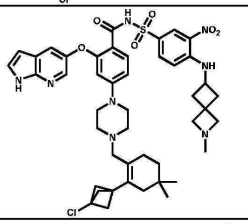
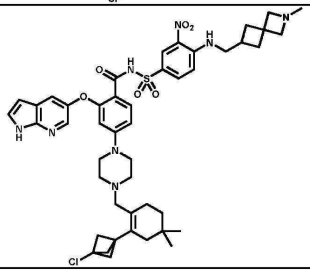
도면4ad

실시예 번호	구조	명칭
20		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
21		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((2-모르폴리노에틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
23		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드
24		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
25		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

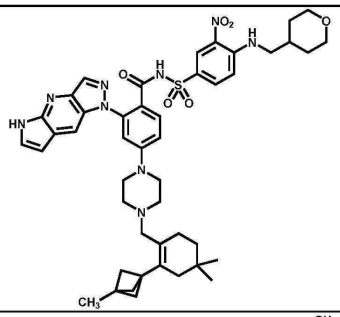
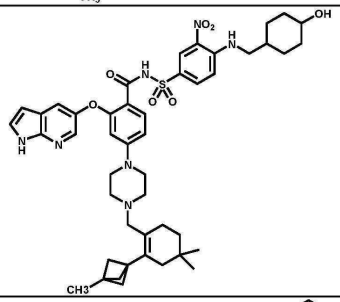
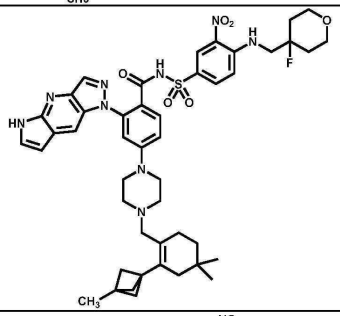
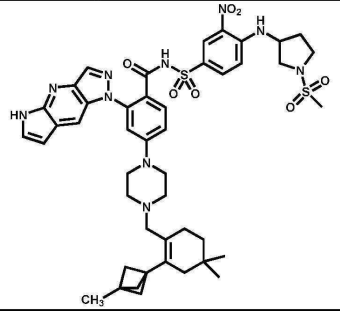
도면4ae

실시예 번호	구조	명칭
27		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
39		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-아이소프로필바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드
40		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(1,1-다이플루오로에틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드
43		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-(((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((6-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드

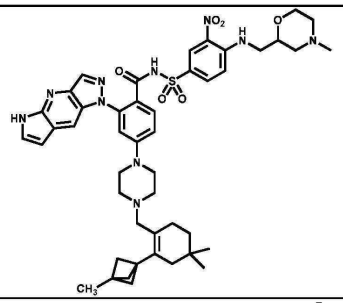
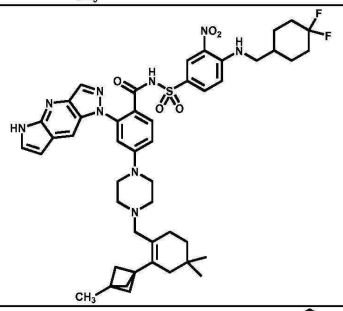
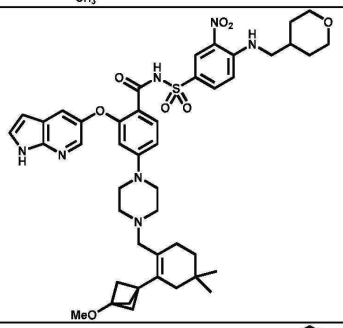
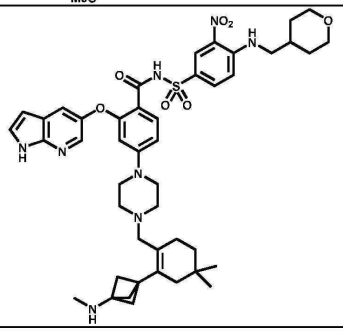
도면4af

실시예 번호	구조	명칭
72		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드
83		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드
84		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-(((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드
85		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
86		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

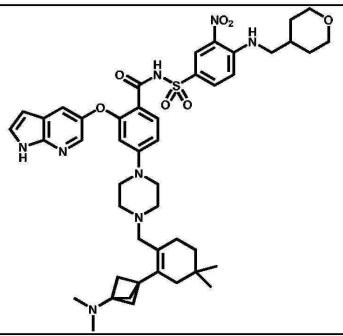
도면4ag

실시예 번호	구조	명칭
87		4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)-2-(피라졸로[4,3-b]피롤로[3,2-e]피리딘-1(5H)-일)벤즈아미드
88		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((((4-하이드록시사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
89		4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-2-(피라졸로[4,3-b]피롤로[3,2-e]피리딘-1(5H)-일)벤즈아미드
90		4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-2-(피라졸로[4,3-b]피롤로[3,2-e]피리딘-1(5H)-일)벤즈아미드

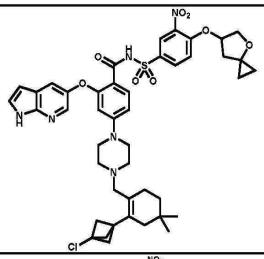
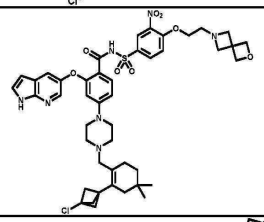
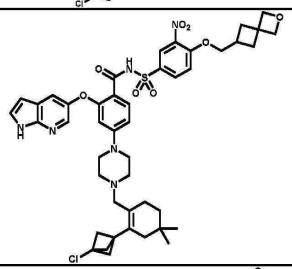
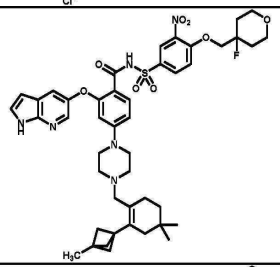
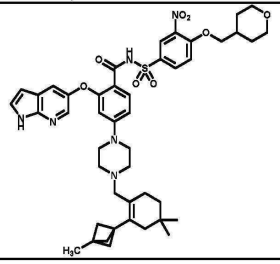
도면4ah

실시예 번호	구조	명칭
91		4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-2-(피라졸로[4,3-b]피롤로[3,2-e]피리딘-1(5H)-일)벤즈아미드
92		N-((4-(((4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(피라졸로[4,3-b]피롤로[3,2-e]피리딘-1(5H)-일)벤즈아미드
93		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-메톡시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드
94		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(메틸아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드

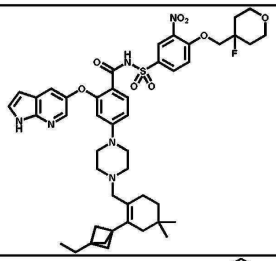
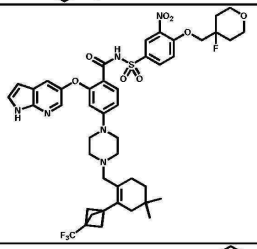
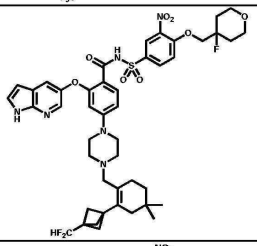
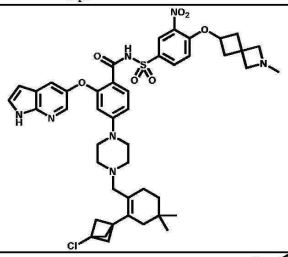
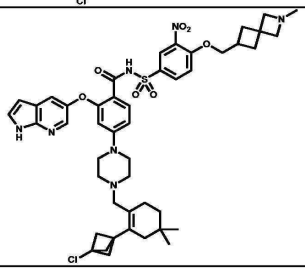
도면4ai

실시예 번호	구조	명칭
95		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이메틸아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드

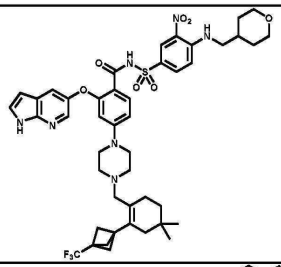
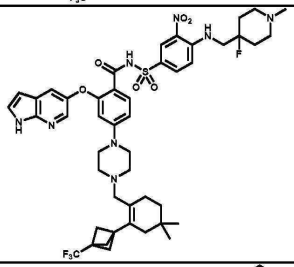
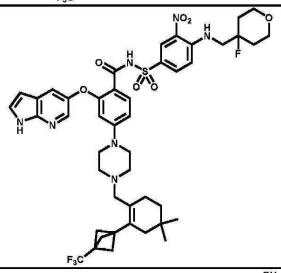
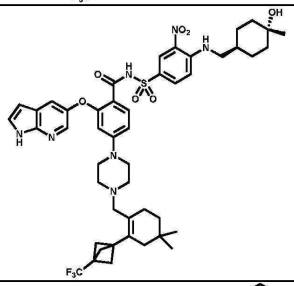
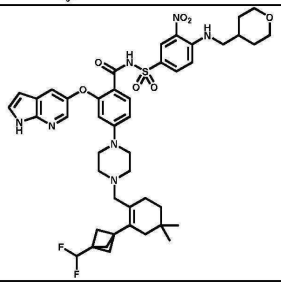
도면4ba

실시예 번호	구조	명칭
6		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)옥시)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드
7		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드
8		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-((2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)메톡시)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드
16		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
22		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)페닐)설포닐)벤즈아미드

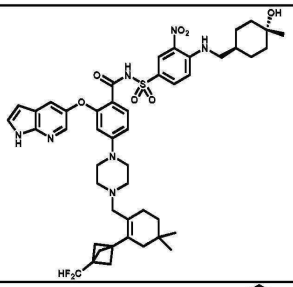
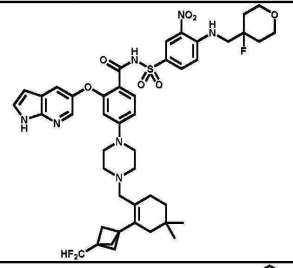
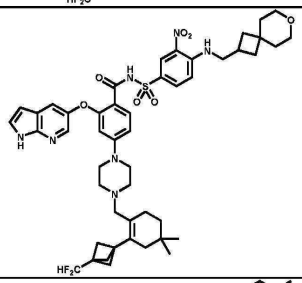
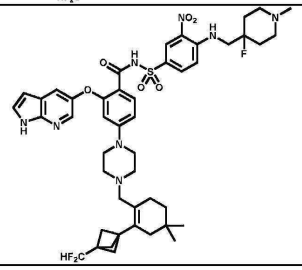
도면4bb

실시예 번호	구조	명칭
26		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
31		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
36		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
96		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
97		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-클로로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메톡시)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

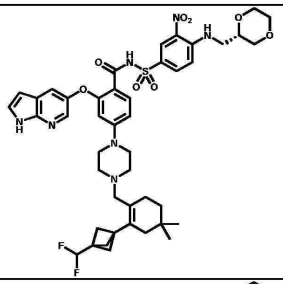
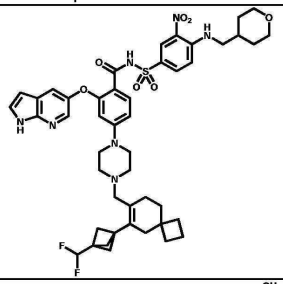
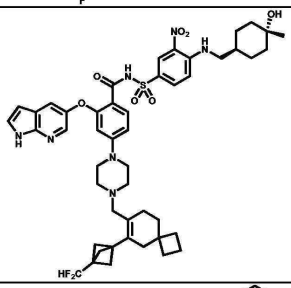
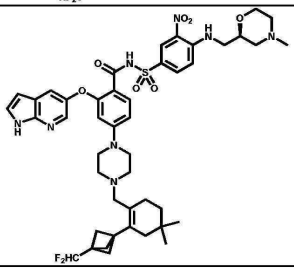
도면4ca

실시예 번호	구조	명칭
28		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드
29		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
30		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
32		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((4,4-다이메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
33		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드

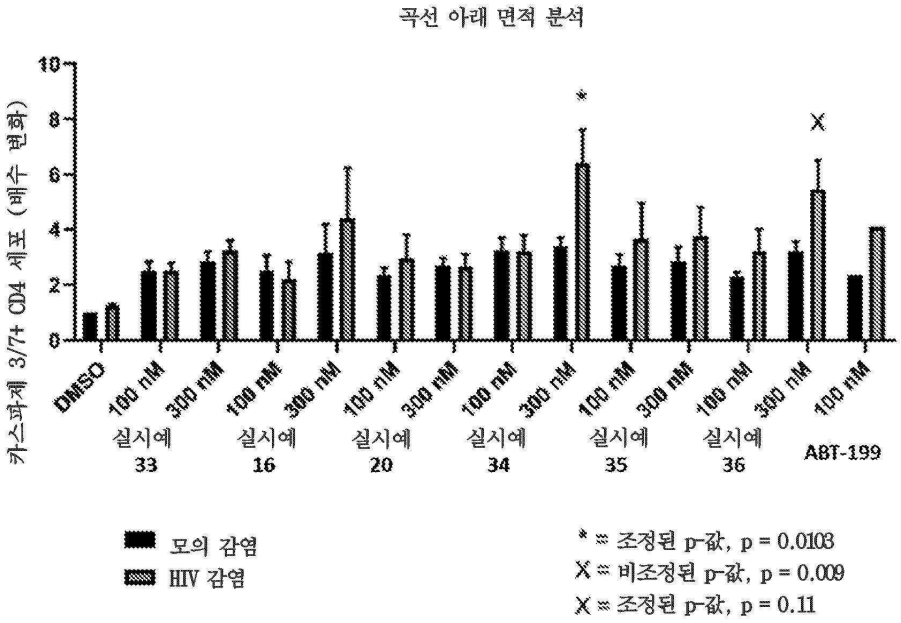
도면4cb

실시예 번호	구조	명칭
34		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
35		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
37		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-N-((4-(((7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드
38		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

도면4cc

실시예 번호	구조	명칭
41		(S)-N-((4-(((1,4-다이옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아미드
42		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드
44		2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((6-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)스피로[3.5]논-6-엔-7-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드
73		(R)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)-4-(4-((2-(3-(다이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)설포닐)벤즈아미드

도면5


곡선 아래 면적 분석
카스파제 3/7+ CD4 세포 (배수 변화)
10
8
6
4
2
0
*
X
DMSO
100 nM
300 nM
실시예 33
실시예 16
실시예 20
실시예 34
실시예 35
실시예 36
ABT-199
모의 감염
HIV 감염
* = 조정된 p-값, p = 0.0103
X = 비조정된 p-값, p = 0.009
X = 조정된 p-값, p = 0.11