



등록특허 10-2719916



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월23일
(11) 등록번호 10-2719916
(24) 등록일자 2024년10월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/04 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7040379(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년05월24일
심사청구일자 2022년12월15일
- (85) 번역문제출일자 2022년11월18일
- (65) 공개번호 10-2022-0162806
- (43) 공개일자 2022년12월08일
- (62) 원출원 특허 10-2018-7031861
원출원일자(국제) 2017년05월24일
심사청구일자 2020년05월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2017/053068
- (87) 국제공개번호 WO 2017/208115
국제공개일자 2017년12월07일
- (30) 우선권주장
62/345,315 2016년06월03일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
WO2016193812 A1
WO2013038386 A1

전체 청구항 수 : 총 13 항

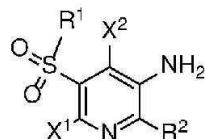
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 헤테로아릴 치환된 피리딘 및 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물을 개시한다:

[화학식 I]



식 중, X^1 , X^2 , R^1 및 R^2 는 본원에 정의된 바와 같다. 본 발명은 상기 화합물 및 낭성 섬유증의 치료에서의 이의 용도, 이의 제조 방법, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 본 발명의 화합물을 투여함으로써 낭성 섬유증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

C07D 413/14 (2013.01)

C07D 417/04 (2013.01)

C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

코티 히주반니 폐트루 디우니수

벨기에 메헬렌 2800 엘11에이3 게네랄 데 비텔란
갈라파고스 엔.브이.

코워트 말론 디.

미국 일리노이주 60073 라운드 레이크 비치 다알리
아 레인 43

그레스줄러 스테펜 엔

미국 일리노이주 60061 버논 힐스 엔. 뮤지엄
빌딩1175 에이피티. 314

켈터만스 한스

벨기에 메헬렌 2800 엘11/에이3 게네랄 데 비텔란
갈라파고스 엔.브이.

킴 필립 알.

미국 일리노이주 60048 리버티빌 그레이스우드 애
비뉴 1002

반 데 플라스 스티븐 에미엘

벨기에 메헬렌 2800 엘11/에이3 게네랄 데 비텔란
갈라파고스 엔.브이.

왕 쇄에청

미국 일리노이주 60062 노스브룩 라크데일 로드
1742

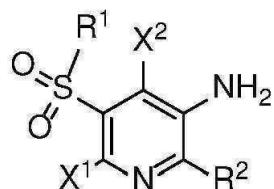
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



식 중,

X¹ 및 X²는 독립적으로 선택된 H 또는 할로이고;

R¹은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁴ 기에 의해 임의로 치환된 폐닐; 또는 -NR⁶R⁷이고;

R²는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 혼테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 혼테로아릴(여기서, 단환식 혼테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R³ 기에 의해 임의로 치환됨)이고;

R³은 각각 독립적으로

1개 이상의 독립적으로 선택된

C₃₋₇ 사이클로알킬;

1개의 혼테로원자 O를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 혼테로사이클;

폐닐;

1개 이상의 독립적으로 선택된 C₃₋₇ 사이클로알킬, 할로 또는 -OCH₃에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄ 알콕시;

-OR¹¹;

-OH;

할로;

-NHC(=S)R¹¹; 또는

-OP(O)(OH)(OH)

에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬;

-C(O)NH₂;

1개의 혼테로원자 O를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 혼테로아릴;

C₃₋₇ 사이클로알킬; 및

1개의 혼테로원자 O를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 혼테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 는 각각 독립적으로

할로;

1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및

1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6 은 C_{1-4} 알킬이고;

R^7 은 1개 이상의 페닐에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^{11} 은 각각 독립적으로

1개의 헤테로원자 0를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클;

1개의 헤�테로원자 N을 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤테로아릴;

C_{3-7} 사이클로알킬; 및

페닐(여기서, 페닐은 1개의 R^A 기에 의해 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^A 는 각각 독립적으로 할로이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은 1개의 독립적으로 선택된 R^4 기에 의해 임의로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 은 1개의 $-OCF_3$ 에 의해 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, X^1 및 X^2 는 각각 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^2 는 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤�테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤�테로아릴이고, 상기 단환식 헤�테로아릴은 1개의 R^3 기에 의해 임의로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^2 는 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 또는 티아졸릴이고, 상기 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 티아졸릴은 1개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제5항에 있어서,

R^3 은 1개 이상의 독립적으로 선택된

-OH;

할로; 또는

-OP(0)(OH)(OH)에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제6항에 있어서,

R³은 1개 이상의 독립적으로 선택된

-OH;

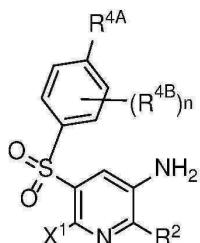
할로; 또는

-OP(0)(OH)(OH)에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 I-a의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I-a]



식 중,

n은 0, 1 또는 2이고;

R^{4A}는 H, F, -CH₃, -CH(CH₃)₂, t-Bu, CF₃, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ 또는 -OCF₃이고;

R^{4B}는 각각 독립적으로 F 또는 -OCF₃이고;

X¹ 및 R²는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 10

제9항에 있어서, X¹은 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제9항에 있어서,

n은 0이고;

R^{4A}는 -OCF₃인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제9항에 있어서,

X¹은 H이고;

n은 0이고;

R^4 는 $-OCF_3$ 이고;

R^2 는 1개의 R^3 에 의해 치환된 1,3,4-옥사디아졸릴 또는 티아졸릴이고;

R^3 은 1개 이상의 독립적으로 선택된

-OH;

할로; 또는

-OP(0)(OH)(OH)에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서,

(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸디하이드로겐포스페이트;

2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올;

1-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올;

(2-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3-티아졸-5-일)메탄올;

2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;

(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메틸)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;

5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드;

{5-[3-아미노-5-(4-플루오로벤젠-1-설포닐)파리딘-2-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}메탄올;

2-(5-사이클로헥실-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;

2-{5-[(S)-메톡시(페닐)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민;

2-{5-[(사이클로프로필메톡시)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민;

2-[5-(페녹시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민;

2-{5-[(사이클로펜틸옥시)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민;

5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]-2-{5-[(트리플루오로메톡시)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}파리딘-3-아민;

2-(5-{[(옥솔란-3-일)옥시]메틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민;

2-{5-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민;

N-[(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸]사이클로프로판카보티오아미드;

2-{5-[(S)-메톡시(페닐)메틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민;

(2S)-2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올;

2-{5-[*(1R)*-1-메톡시에틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-[5-(1-메톡시에틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-{5-[*(1S)*-1-메톡시에틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-{5-[*(사이클로프로필메톡시)메틸*]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-[5-(에톡시메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-[5-(메톡시메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-(5-{[(파리딘-3-일)옥시]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-2-{5-[*(트리플루오로메톡시)메틸*]-1,3,4-티아디아졸-2-일}파리딘-3-아민;
 2-(5-{[(옥솔란-3-일)옥시]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-{5-[*(디플루오로메톡시)메틸*]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-(5-{[(2*S*)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-(5-{[(2*R*)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-{5-[*(2-메톡시에톡시)메틸*]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-{5-[*(1R)*-1-메톡시에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-{5-[*(1S)*-1-메톡시에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-[5-(에톡시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-[5-(메톡시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-(5-{[(파리딘-3-일)옥시]메틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-{5-[*(디플루오로메톡시)메틸*]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-(5-{[(2*S*)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-(5-{[(2*R*)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 1-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄-1-올;
 2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-올;
 (*1S*)-1-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-페닐에탄-1-올;
 (*S*)-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)(페닐)메탄올;
 2-[3-(2-메톡시프로판-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-[3-(1-메톡시에틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;

2-[3-(옥산-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-{3-[4-(플루오로페녹시)메틸]-1,2,4-옥사디아졸-5-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-[3-(사이클로프로필메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-{3-[(옥솔란-2-일)메틸]-1,2,4-옥사디아졸-5-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-[3-(옥솔란-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-(3-*tert*-부틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-[3-(2-메톡시에틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 2-[3-(메톡시메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
 (5-{3-아미노-4-클로로-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
 (5-{3-아미노-5-[3-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
 (5-{3-아미노-5-[2-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
 5-아미노-N-벤질-6-[5-(하이드록시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-N-메틸파리딘-3-설폰아미드;
 {5-[3-아미노-5-(벤젠설포닐)파리딘-2-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}메탄올;
 (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메틸)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-티아디아졸-2-일)메탄올;
 (5-{3-아미노-6-브로모-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
 (5-{3-아미노-6-클로로-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
 (5-{3-아미노-5-[2-(프로판-2-일)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
 (5-{3-아미노-4-브로모-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
 및
 2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,2,4-옥사디아졸-3-일)에탄-1-올로 이
 루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2016년 6월 3일에 출원된 미국 가출원 제62/345,315호(본원에서 모든 목적을 위해 그 전문이 포함됨)에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 CFTR에 의해 매개되고 조절되는 질병 및 질환을 치료하는 데 유용한 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절 인자(Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: CFTR) 단백질의 조절제인 치환된 피리딘 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물, 이의 제조 공정, 및 이를 사용한 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] ABC 운반체는 비활성(specific activity)에 대해 세포 아데노신 3인산(adenosine triphosphate: ATP)에 결합하고 이를 사용하는 매우 다양한 약리학적 물질(예를 들어, 약물, 생체이물, 음이온 등)의 수송을 조절하는 상동성 막 운반체 단백질의 패밀리이다. 이들 운반체 중 몇몇은 (MDR1-P 당단백질 또는 다중약물 내성 단백질, MRP 1과 같은) 다중약물 내성 단백질로서 작용하는 화학치료제에 대해 악성 암 세포를 방어하는 것으로 밝혀졌다. 어느 정도, 서열 식별 및 기능에 기초하여 7개의 패밀리로 그룹화된 48개의 ABC 운반체가 확인되었다.

[0006] ABC 운반체는 신체 내에 다양한 중요한 생리학적 역할을 조절함으로써 해로운 환경 화합물에 대한 보호를 제공하고, 따라서 세포 약물 수송 이외의 운반체 결함과 연관된 질병, 및 ABC 운반체 활성의 조절이 유리할 수 있는

다른 질병의 치료를 위해 중요한 효력있는 약물 표적을 나타낸다.

- [0007] CFTR인 cAMP/ATP 매개된 음이온 채널은, 이것이 막에 걸친 음이온 풀럭스, 및 다른 이온 채널 및 단백질의 활성을 조절하는, 흡수성 및 분비성 상피 세포를 포함하는 다양한 세포 유형에서 발현된 질병과 보통 연관된 ABC 운반체 패밀리의 한 구성원이다. 상피 세포에서의 CFTR의 활성은 호흡기 및 소화 조직을 포함하는 신체를 통한 전해질 수송의 유지에 필수적이다(Quinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709-2717).
- [0008] CFTR을 코딩하는 유전자가 확인되고 서열분석되었다(Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080). CFTR은 막관통 도메인(각각 6개의 막관통 나선 및 뉴클레오타이드 결합 도메인을 함유)의 탠덤 반복부(tandem repeat)로 구성된 단백질을 코딩하는 약 1480개의 아미노산을 포함한다. 막관통 도메인의 쌍은 채널 활성 및 세포 통행을 조절하는 다수의 인산화 부위를 가지는 큰, 극성, 조절인자 (R)-도메인에 의해 연결된다.
- [0009] 낭성 섬유증(CF)은 CFTR에서 돌연변이를 유도하는 이 유전자에서의 결함에 의해 생긴다. 낭성 섬유증은 인간에서 가장 흔한 치명적인 유전 질병이고, 백인 개체의 약 0.04%에 영향을 미치고(Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application 내지 screening. Hum. Mutat. 19, 575-606. doi:10.1002/humu.10041), 예를 들어, 미국에서, 유아 2,500명당 약 1명이 영향을 받고, 1천만 명 이하의 사람들은 눈에 띄는 부작용 없이 결함 있는 유전자의 단일 카페를 보유하고; 더구나 유전자의 단일 카페를 보유하는 대상체는 콜레라 및 설사로 생긴 탈수에 대한 증가한 내성을 나타낸다. 이 효과는 집단 내의 CF 유전자의 비교적 높은 빈도를 설명할 것이다.
- [0010] 반대로, CF 연관된 유전자의 2개의 카페를 가지는 개체는 만성 폐 감염을 포함하는 CF의 쇠약하게 하고 치명적인 효과를 겪는다.
- [0011] 낭성 섬유증 환자에서, 내인성 호흡기 상피 CFTR에서의 돌연변이는 폐 및 다른 조직에서의 상피 세포에 클로라이드 및 바이카보네이트 투과성을 부여하지 못해서, 정점(apical) 음이온 분비의 감소 및 이온 및 유체 수송의 혼란을 발생시킨다. 이러한 음이온 수송 감소는 폐에서 점액 및 병원체 축적의 증대를 발생시켜 미생물 감염을 촉발하여서, 이는 최종적으로 CF 환자에서 사망을 발생시킨다.
- [0012] 호흡기 질병 이외에, CF 환자는 또한 췌장 부전증 및 위장 문제를 겪고, 이는 치료되지 않은 채 방치되면 사망을 발생시킨다. 더욱이, 낭성 섬유증을 가지는 여성 대상체는 생식력 저하를 겪는 한편, 낭성 섬유증을 가지는 남성은 불임이다.
- [0013] 돌연변이를 발생시키는 다양한 질병은 CF 염색체의 CFTR 유전자의 서열 분석을 통해 확인되었다(Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080). 가장 흔한 CF 돌연변이(CF 환자의 약 90%에서 적어도 1개의 대립유전자로 존재함)이고 낭성 섬유증의 대략 70%에서 발생하는, ΔF508-CFTR은 폐닐알라닌 508의 단일 아미노산 결실을 함유한다. 이 결실은 발생기 단백질(nascent protein)이 정확히 폴딩하는 것을 막고, 여기서 단백질은 차례대로 소포체(ER)를 빠져나가고 원형질막으로 통행 할 수 없고, 이어서 신속히 저하된다. 그 결과, 막에 존재하는 채널의 수는 야생형 CFTR을 발현하는 세포에서보다 훨씬 적다. 손상된 통행 이외에, 돌연변이는 결함 있는 채널 게이팅을 발생시킨다. 사실, ΔF508-CFTR이 이것이 cAMP 활성화된 클로라이드 채널로서 작용할 수 있는 저온(27°C) 구조(rescue)에 의해 세포 원형질막에 도달하도록 허용되더라도, 이의 활성은 WT-CFTR과 비교하여 상당히 감소한다(Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant (Δ F508) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl^- Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. J. Biol. Chem. 270, 12347-12350).
- [0014] 채널 조절 또는 채널 전도도를 변경하는 더 낮은 발생률을 가지는 다른 돌연변이가 또한 확인되었다. 채널 조절 돌연변이체의 경우에, 돌연변이된 단백질은 적절히 원형질막으로 통행되고 국제화되지만, 활성화될 수 없거나 클로라이드 채널로서 기능할 수 없고(예를 들어, 뉴클레오타이드 결합 도메인 내에 위치한 미스센스(missense) 돌연변이), 이 돌연변이의 예는 G551D, G178R 및 G1349D이다. 클로라이드 전도도에 영향을 미치는 돌연변이는 세포막으로 정확히 통행되지만, 감소한 클로라이드 흐름을 생성하는 CFTR 단백질을 가지고(예를 들어, 막을 가로지르는 도메인 내에 위치한 미스센스 돌연변이), 이 돌연변이의 예는 R117H 및 R334W이다.

- [0015] 낭성 섬유증 이외에, CFTR 활성 조절은 예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 안구건조증 및 쇼그伦 증후군 등과 같은 CFTR에서 돌연변이에 의해 직접적으로 생기지 않은 다른 질병에 유리할 수 있다.
- [0016] COPD는, 점액 과다분비, 모세기관지염 및 폐기종으로 인한 진행성 및 비가역적 기류 폐쇄를 특징으로 한다. COPD에서 흔한 점액 과다분비 및 점액섬모청소(mucociliary clearance)의 효력있는 치료는, 돌연변이체 또는 야생형 CFTR의 활성인자의 사용에 있다. 특히, CFTR에 걸친 음이온 분비 증가는 기도 표면 유체로의 유체 수송을 수월하게 할 수 있어서, 점액을 수화시키고 섬모주변 유체(periciliary fluid) 점도를 최적화한다. 생성된 중대된 점액섬모청소는 COPD와 연관된 증상을 감소시키는 것을 도울 것이다.
- [0017] 안구건조증은 눈물 생성의 감소 및 비정상적인 눈물 막 지질, 단백질 및 뮤신 프로파일을 특징으로 한다. 많은 인자가 안구건조증을 일으킬 수 있으며, 이들 중 일부는 연령, 관절염, 라식 안과 수술, 화학/열 화상, 약제, 알레르기 및 낭성 섬유증 및 쇼그伦 증후군과 같은 질병을 포함한다. CFTR을 통한 음이온 분비 증가는 각막 내 피 세포 및 안구를 둘러싼 분비샘으로부터의 유체 수송을 증대시킬 수 있고, 결국 각막 수화(corneal hydration)를 개선하고, 이에 따라 안구건조증 연관된 증상의 경감을 도울 수 있다. 쇼그伦 증후군은, 면역계가 눈, 입, 피부, 호흡기 조직, 간, 질 및 소화관을 포함하는 신체에 걸친 수분 생성 샘(moisture-producing gland)을 손상시키는 자가면역 질병이다. 뒤이은 증상은 안구건조증, 구강 건조증 및 질 건조증, 및 폐 질병을 포함한다. 쇼그伦 증후군은 또한 류머티스 관절염, 전신성 루푸스, 전신성 경화증 및 다발성근염(polymyositis)/피부근염(dermatomyositis)과 연관된다. 질병의 원인은 결합 있는 단백질 통행에 있는 것으로 생각되고, 이것 때문에 치료 옵션이 한정된다. 결과적으로, CFTR 활성의 조절은 다양한 장기의 수화를 도울 수 있고, 연관된 증상의 상승을 도울 수 있다.
- [0018] CF 이외에, ΔF508-CFTR에 의해 유도되는 결합적인 단백질 통행은 광범위한 다른 질병들에 대한 잠재적인 기초가 되는 것으로 나타났는데, 특히 소포체(ER)의 결합성 기능이 CFTR 단백질이 EP를 빠져나가게 하는 것을 막을 수 있고/있거나, 미스폴딩된 단백질이 분해되는 질병들이 그것이다(Morello, J.-P., Bouvier, M., Petaja-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. Trends Pharmacol. Sci. 21, 466–469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3; Shastray, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. Neurochem. Int. 43, 1–7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1; Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012).
- [0019] 다수의 유전 질병은 CF에서의 CFTR에 의해 관찰된 결합과 동등한 결합 있는 ER 프로세싱과 연관되고, 글리카노시스(glycanosis) CDG 1형, 유전성 폐기종(α -1-안티트립신(PiZ 변이체)), 선천성 갑상선 기능 항진증, 골형성 부전증(I형, II형 또는 IV형 프로콜라겐), 유전성 저섬유소원혈증(피브리노겐), ACT 결핍증(α -1-항키모트립신), 요통증(DI), 신경뇌하수체성 DI(바소프레신 호르몬 N2-수용체), 신성 DI(아쿠아포린 II), 샤크코-마리-투스 증후군(말초 미엘린 단백질 22), 펠리체우스-메르츠바하 질병, 신경퇴행성 질병, 예컨대 알츠하이머병(APP 및 프레세닐린), 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 꾹병, 몇몇 폴리글루타민 신경학적 장애, 예컨대 헌팅턴병, 척수소뇌성 실조증 I형, 척수구근 위축증, 치상핵적핵 담창구시상하부 및 근긴장성 이영양증, 및 해면상뇌증, 예컨대 유전성 크로이츠펠트-야콥병(프리온 단백질 가공 결함), 파브리병(리소좀 α -갈락토시다제 A), 슈투로이슬러 샤잉커 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 안구건조증 및 쇼그伦 증후군이 있다.
- [0020] CFTR의 활성의 상향조절 이외에, CFTR 조절체에 의한 음이온 분비 감소는 분비성 설사의 치료에 유리할 수 있고, 여기서 상피 물 수송은 분비촉진 활성화된 클로라이드 수송의 결과로서 극적으로 증가한다. 기전은 cAMP의 상승 및 CFTR의 자극을 수반한다.
- [0021] 원인과 상관없이, 과도한 클로라이드 수송이 모든 설사에서 보이고, 탈수, 산성혈증, 성장 부진 및 사망을 발생시킨다. 급성 및 만성 설사는 세계적으로 주요 의학 문제로 남아 있으며, 영양실조에서 중요한 인자여서, 5세 미만의 어린이가 사망하게 한다(년간 5,000,000건의 사망). 더욱이, 만성 염증성 장 질환(IBD) 및/또는 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)을 가지는 환자에서, 설사는 위험한 질환이다.
- [0022] 따라서, CFTR을 조절할 수 있는 새로운 화합물에 대한 수요가 존재한다. 특히, 본 발명은 낭성 섬유증의 치료를 위한 CFTR 조절체로서 작용할 수 있는 화합물을 개시한다. 본 발명은 또한 이 화합물의 제조 방법, 이 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 본 발명의 화합물을 투여함으로써 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다.

발명의 내용

- [0023] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0024]

[화학식 I]



[0025]

[0026]

식 중,

[0027]

 X^1 및 X^2 는 독립적으로 선택된

[0028]

H;

[0029]

할로;

[0030]

1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;

[0031]

1개 이상의 독립적으로 선택된

[0032]

-OH;

[0033]

 C_{1-4} 알콕시; 또는

[0034]

 $-NR^{8A}R^{8B}$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시;

[0035]

 $-NR^{9A}R^{9B}$;

[0036]

1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 사이클로프로필;

[0037]

1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 페녹시; 또는

[0038]

1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0039]

 R^1 은

[0040]

1개 이상의 독립적으로 선택된

[0041]

-OH;

[0042]

 C_{1-4} 알콕시; 또는

[0043]

O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;

[0044]

1개 이상의 독립적으로 선택된 R^4 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐;

[0045]

N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 N 연결된 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨);

[0046]

페닐에 융합된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 N 연결된 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클 및 페닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨);

[0047]

1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬; 또는

- [0048] $-\text{NR}^6\text{R}^7\circ$ 이고;
- [0049] R^2 는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤테로아릴(여기서, 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;
- [0050] R^3 은 각각 독립적으로
- [0051] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0052] C_{3-7} 사이클로알킬(여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0053] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0054] 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0055] 1개 이상의 독립적으로 선택된 C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 또는 $-\text{OCH}_3$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시;
- [0056] $-\text{OR}^{11}$;
- [0057] $-\text{OH}$;
- [0058] 할로;
- [0059] $-\text{CN}$;
- [0060] $-\text{OC(O)R}^{10}$;
- [0061] $-\text{OS(O)}_2\text{OH}$;
- [0062] $-\text{NHC(=S)R}^{11}$; 또는
- [0063] $-\text{OP(O)(OH)(OH)}$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0064] $-\text{C(O)NH}_2$;
- [0065] 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0066] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤�테로아릴(여기서, 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0067] C_{3-7} 사이클로알킬(여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨); 및
- [0068] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0069] R^4 는 각각 독립적으로
- [0070] 할로;

- [0071] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬; 및
- [0072] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0073] R⁵는 각각 독립적으로
- [0074] -OH;
- [0075] 할로;
- [0076] 1개 이상의 독립적으로 선택된 C₁₋₄ 알콕시, 할로 또는 -OH에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬; 및
- [0077] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0078] R⁶은 H, C₁₋₄ 알킬 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬(여기서, C₃₋₇ 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵ 기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;
- [0079] R⁷은
- [0080] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0081] 할로;
- [0082] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0083] 할로;
- [0084] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬; 또는
- [0085] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시에 의해 선택적으로 치환된 폐닐;
- [0086] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시; 또는
- [0087] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵ 기에 의해 선택적으로 치환됨)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;
- [0088] R^{8a} 및 R^{8b}는 각각 독립적으로
- [0089] H; 및
- [0090] C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0091] R^{9a} 및 R^{9b}는
- [0092] H;
- [0093] C₁₋₄ 알킬; 및
- [0094] C₃₋₇ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0095] R¹⁰은 각각 독립적으로
- [0096] C₁₋₆ 알킬; 및
- [0097] 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

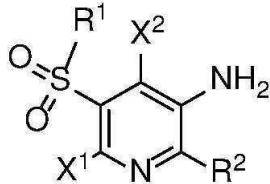
- [0098] R^{11} 은 각각 독립적으로
- [0099] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0100] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤테로아릴(여기서, 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0101] C_{3-7} 사이클로알킬(여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨); 및
- [0102] 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0103] R^A 는 각각 독립적으로
- [0104] -CN,
- [0105] 할로;
- [0106] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및
- [0107] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0108] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화합물, 및 약제학적 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은, 통상적으로 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절인자 활성과 관련된 질환 및 장애의 치료 또는 예방을 위한 치료학적 섭생의 일부로서, 본 발명의 방법에 따라 투여될 수 있다. 특정한 양태에서, 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 추가의 치료학적 활성 성분을 추가로 포함할 수 있다. 더 특정한 양태에서, 추가의 치료학적 활성 성분은 낭성 섬유증의 치료를 위한 물질이다.
- [0109] 더구나, 본원에 개시된 약제학적 조성물 및 치료 방법에서 유용한 본 발명의 화합물은 제조되고 사용되는 바대로 약학적으로 허용 가능하다.
- [0110] 본 발명의 훨씬 또 다른 양태는 포유류에서 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절인자 활성과 관련된 질환 및 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 더 특히, 상기 방법은 낭성 섬유증, 쇼그렌 증후군, 췌장 부전증, 만성 폐쇄성 폐 질환 또는 만성 폐쇄성 기도 질환과 관련된 질병 및 장애를 치료하거나 예방하는 데 유용하다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절인자 조절된 질병을 치료하거나 예방하기 위한 약제로서 유용하다.
- [0111] 화합물, 화합물을 포함하는 조성물, 화합물을 제조하는 방법 및 화합물을 투여함으로써 질환 및 장애를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 추가로 기재되어 있다.
- [0112] 특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은 낭성 섬유증의 치료에서 사용하기 위해 제공된다. 특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은 종류 I, II, III, IV, V 및/또는 VI 들연변이에 의해 생긴 낭성 섬유증의 치료에서 사용하기 위해 제공된다.
- [0113] 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 의학에서 사용하기에 적합한 약제학적 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 또한 제공한다. 특정한 양태에서, 약제학적 조성물은 낭성 섬유증의 치료에서 사용하기 위한 것이다.
- [0114] 본 발명의 이들 및 다른 목적은 하기 문단에 기재되어 있다. 이들 목적은 본 발명의 범위를 좁히도록 생각되지 않아야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0115] 화학식 I의 화합물이 본원에 기재되어 있다.

[0116]

[화학식 I]



[0117]

[0118]

식 중, X^1 , X^2 , R^1 및 R^2 는 상기 발명의 내용에서 및 하기 상세한 설명에서 정의된 바와 같다. 추가로, 이러한 화합물을 포함하는 조성물 및 이러한 화합물 및 조성물을 사용하여 질환 및 장애를 치료하는 방법이 또한 포함된다.

[0119]

본원에 포함된 화합물은 본원에서 임의의 치환기 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 하나 이상의 변수(들)를 함유할 수 있다. 각각의 발생에서의 변수의 정의는 또 다른 발생에서 이의 정의에 독립적이다. 추가로, 치환기의 조합이 안정한 화합물을 발생시키는 경우에만 이러한 조합이 허용 가능하다. 안정한 화합물은 반응 혼합물로부터 단리될 수 있는 화합물이다.

[0120]

정의

[0121]

본 명세서 및 의도된 청구항에 사용된 바대로, 단수 형태 "일", "하나" 및 "이"는, 문맥이 명확히 달리 기재하지 않은 한, 복수 지시어를 포함한다는 것에 주목한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"의 언급은 단일 화합물, 및 동일한 또는 상이한 화합물 중 하나 이상을 포함하고, "약학적으로 허용 가능한 담체"의 언급은 단일의 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 등을 의미한다.

[0122]

명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 바대로, 반대로 기재되지 않은 한, 하기 용어는 하기 이들에 의해 제시된 의미를 가진다:

[0123]

용어는 "알콕시"는, 본원에 사용된 바대로, 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된 바와 같은, 알킬 기를 의미한다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로록시, 2-프로록시, 부톡시, *tert*-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 경우에, 알콕시 모이어티 내의 탄소 원자의 수는 접두사 " C_x-y "(여기서, x는 치환기 내의 탄소 원자의 최소 수이고, y는 이의 최대 수임)에 의해 표시된다. 따라서, 예를 들어, " C_{1-6} 알콕시"는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시 치환기를 의미하고, " C_{1-4} 알콕시"는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시 치환기를 의미한다.

[0124]

용어 "알킬"은, 본원에 사용된 바대로, 포화, 적쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼을 의미한다. 몇몇 경우에, 알킬 모이어티 내의 탄소 원자의 수는 접두사 " C_x-y "(여기서, x는 치환기 내의 탄소 원자의 최소 수이고, y는 이의 최대 수임)에 의해 표시된다. 따라서, 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기를 의미하고, " C_{1-4} 알킬"은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기를 의미한다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, 이소-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, *n*-헥실, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1-에틸프로필 및 1,2,2-트리메틸프로필을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0125]

용어 " C_{3-7} 사이클로알킬"은, 본원에 사용된 바대로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 의미하고, 이들은 각각 달리 기재되지 않은 한 선택적으로 치환된다.

[0126]

용어 " C_{3-6} 사이클로알킬"은, 본원에 사용된 바대로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 의미하고, 이들은 각각 달리 기재되지 않은 한 선택적으로 치환된다.

[0127]

용어 " C_{4-6} 사이클로알킬"은, 본원에 사용된 바대로, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 의미하고, 이들은 각각 달리 기재되지 않은 한 선택적으로 치환된다.

[0128]

용어 "할로" 또는 "할로겐"은, 본원에 사용된 바대로, 클로로(Cl), 브로모(Br), 요오도(I) 및 플루오로(F)를 의미한다.

미한다.

[0129]

용어 "단환식 헤테로사이클" 또는 "단환식 헤�테로사이클릭"은, 본원에 사용된 바대로, 하나 이상의 탄소 고리 원자가 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 이종원자에 의해 대체된 3원, 4원, 5원, 6원, 7원 또는 8원 완전 포화 단환식 카보사이클릭 고리를 의미한다. 3원 및 4원 단환식 헤�테로사이클은 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 이종원자에 의해 대체된 1개의 탄소 고리 원자를 가진다. 5원, 6원, 7원 및 8원 단환식 헤�테로사이클은 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 이종원자에 의해 대체된 1개, 2개 또는 3개의 탄소 고리 원자를 가질 수 있다. 5원 단환식 헤�테로사이클의 예는 고리 내에 1개의 O; 1개의 S; 1개의 N; 2개의 N; 3개의 N; 1개의 S 및 1개의 N; 1개의 S 및 2개의 N; 1개의 O 및 1개의 N; 또는 1개의 O 및 2개의 N을 함유하는 것을 포함한다. 5원 단환식 헤�테로사이클릭 기의 비제한적인 예는 1,3-디옥솔라닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 디하이드로티에닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리닐, 이속사졸리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 티아졸리닐 및 티아졸리디닐을 포함한다. 6원 단환식 헤�테로사이클릭의 예는 고리 내에 1개의 O; 2개의 O; 1개의 S; 2개의 S; 1개의 N; 2개의 N; 3개의 N; 1개의 S, 1개의 O 및 1개의 N; 1개의 S 및 1개의 N; 1개의 S 및 2개의 N; 1개의 S 및 1개의 O; 1개의 S 및 2개의 O; 1개의 O 및 1개의 N; 및 1개의 O 및 2개의 N을 함유하는 것을 포함한다. 6원 단환식 헤�테로사이클릭 기의 예는 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,4-디티아닐, 헥사하이드로피리미딘, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오피라닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐 및 트리티아닐을 포함한다. 단환식 헤�테로사이클의 대표적인 예는 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제파닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디티올라닐, 1,3-디티아닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르풀리닐, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 옥세타닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티오모르폴리닐, 티오피라닐 및 트리티아닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0130]

용어 "4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클" 또는 "4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클릭"은, 본원에 사용된 바대로, 상기 본원에 정의된 바와 같은 4원, 5원 또는 6원 단환식 헤�테로사이클을 의미한다. 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클의 비제한적인 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 1,3-디옥솔라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 1,4-디옥사닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐 및 모르풀리닐을 포함한다.

[0131]

용어 "3원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클" 또는 "3원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클릭"은, 본원에 사용된 바대로, 상기 본원에 정의된 바와 같은 3원, 4원, 5원 또는 6원 단환식 헤�테로사이클을 의미한다. 3원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클의 비제한적인 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐 및 모르풀리닐을 포함한다.

[0132]

용어 "5원 내지 11원 스피로 헤�테로사이클"은, 본원에 사용된 바대로, 상기 탄소 원자와 함께 3원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클 고리의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 치환기가 제2 고리계를 형성하는 3원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클을 의미하고, 여기서 제2 고리계는 C₃₋₆ 사이클로알킬 또는 3원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클이다.

5원 내지 11원 스피로 헤�테로사이클의 예는 1-옥사스피로[4.4]논-3-일 및 1-옥사스피로[4.5]데칸-3-일을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0133]

용어 "7원 내지 11원 스피로 헤�테로사이클"은, 본원에 사용된 바대로, 상기 탄소 원자와 함께 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클 고리의 동일한 탄소 원자 상의 2개의 치환기가 제2 고리계를 형성하는 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클을 의미하고, 여기서 제2 고리계는 C₄₋₆ 사이클로알킬 또는 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클이다.

7원 내지 11원 스피로 헤�테로사이클의 특정한 예는 6-옥사-2-아자스피로[3.5]노닐, 6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥틸 및 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵틸이다.

[0134]

예시적인 고리를 포함하는 단환식 헤�테로사이클 및 스피로 헤�테로사이클은, 달리 기재되지 않은 한, 선택적으로 치환되고, 고리계 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 헤�테로사이클 고리 내의 질소 원자는 선택적으로 산화될 수 있거나 선택적으로 4급화될 수 있다.

[0135]

용어 "5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴"은, 본원에 사용된 바대로, 하나 이상의 고리 탄소 원자가 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 이종원자(들)에 의해 대체된 5원 또는 6원 단환식 방향족 고리 구조를 의미한다. 5원 고리는 2개의 이중 결합을 함유한다. 5원 고리는 또한 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개

의 이종원자를 함유할 수 있거나; 1개, 2개, 3개 또는 4개의 질소 원자 및 선택적으로 1개의 산소 또는 1개의 황 원자를 함유할 수 있다. 6원 고리는 3개의 이중 결합 및 1개, 2개, 3개 또는 4개의 질소 원자를 함유한다. 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴의 대표적인 예는 푸라닐, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 1,3-옥사졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 1,3-티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴 및 트리아지닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예시적인 고리를 포함하는 5원 내지 6원 단환식 헤�테로아릴은, 달리 기재되지 않은 한, 선택적으로 치환되고, 고리계 내에 함유된 임의의 치환 가능한 탄소 원자 또는 임의의 치환 가능한 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 헤�테로아릴 고리 내의 질소 원자는 선택적으로 산화될 수 있거나 선택적으로 4급화될 수 있다.

[0136] 용어 "폐녹시"는, 본원에 사용된 바대로, 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 폐닐을 의미한다.

[0137] 용어 "이종원자"는, 본원에 사용된 바대로, 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)을 의미한다.

[0138] 용어 "방사능 표지"는 적어도 하나의 원자가 방사성 원자 또는 방사성 동위원소인 본 발명의 화합물을 의미하고, 방사성 원자 또는 동위원소는 감마선 또는 에너지 입자, 예를 들어 알파 입자 또는 베타 입자, 또는 양전자를 자발적으로 방출한다. 이러한 방사성 원자의 예는 ^3H (삼중수소), ^{14}C , ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I 및 ^{125}I 를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0139] 모이어티가 "치환된" 것으로 기재된 경우, 비수소 라디칼은 모이어티의 임의의 치환 가능한 원자의 수소 라디칼 대신에 있다. 따라서, 예를 들어, 치환된 헤테로사이를 모이어티는 적어도 1개의 비수소 라디칼이 헤테로사이를 상의 수소 라디칼 대신에 있는 헤�테로사이를 모이어티이다. 모이어티 상에 하나 초과의 치환이 존재하는 경우, 각각의 비수소 라디칼은 (달리 기재되지 않은 한) 동일하거나 상이할 수 있다고 인식되어야 한다.

[0140] 모이어티가 "선택적으로 치환된" 것으로 기재된 경우, 모이어티는 (1) 치환되지 않거나 (2) 치환될 수 있다. 모이어티가 비수소 라디칼의 특정한 수까지 선택적으로 치환된 것으로 기재된 경우, 그 모이어티는 (1) 치환되지 않거나 (2) 비수소 라디칼의 그 특정한 수까지 또는 모이어티 상의 치환 가능한 위치의 최대 수까지(어느 것이든 적은 것) 치환될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 모이어티가 3개 이하의 비수소 라디칼에 의해 선택적으로 치환된 헤�테로아릴로 기재된 경우, 3개 미만의 치환 가능한 위치를 가지는 임의의 헤�테로아릴은, 오직 헤�테로아릴이 치환 가능한 위치를 가지는 만큼 많은 비수소 라디칼까지 선택적으로 치환될 것이다. 예시하기 위해, (오직 하나의 치환 가능한 위치를 가지는) 테트라졸릴은 1개 이하의 비수소 라디칼에 의해 선택적으로 치환될 것이다. 추가로 예시하기 위해, 아미노 질소가 2개 이하의 비수소 라디칼에 의해 선택적으로 치환된 것으로 기재된 경우, 1차 아미노 질소가 2개 이하의 비수소 라디칼에 의해 선택적으로 치환될 것인 한편, 2차 아미노 질소는 오직 1개 이하의 비수소 라디칼에 의해 선택적으로 치환될 것이다.

[0141] 용어 '하나 이상에 의해 치환된'은 1개 내지 4개의 치환기를 의미한다. 일 구현예에서, 이것은 1개 내지 3개의 치환기를 의미한다. 추가의 구현예에서, 이것은 1개 또는 2개의 치환기를 의미한다. 훨씬 추가의 구현예에서, 이것은 1개의 치환기를 의미한다.

[0142] 용어 "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 질병 및/또는 이의 동반된 증상을 경감시키거나 무효화하는 방법을 의미한다. 소정의 구현예에서, "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 대상체에 의해 구별 가능하지 않을 수 있는 적어도 하나의 신체 매개변수를 완화하는 것을 의미한다. 훨씬 또 다른 구현예에서, "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 신체적으로(예를 들어, 구별 가능한 증상의 안정화), 생리학적으로(예를 들어, 신체 매개변수의 안정화), 또는 둘 모두로 질병 또는 장애를 조절하는 것을 의미한다. 추가의 구현예에서, "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 질병 또는 장애의 진행을 느리게 하는 것을 의미한다.

[0143] 용어 "예방한다", "예방하는" 및 "예방"은 질병 및/또는 이의 동반된 증상의 개시를 예방하거나 대상체가 질병을 획득하지 못하게 하는 방법을 의미한다. 본원에 사용된 바대로, "예방한다", "예방하는" 및 "예방"은 또한 질병 및/또는 이의 동반된 증상의 개시를 지연시키고 질병 또는 장애를 획득하거나 발생시킬 대상체의 위험을 감소시키는 것을 포함한다.

[0144] 구절 "치료학적 유효량"은 치료, 특정한 대상체 또는 대상체 집단에서, 단독으로 또는 또 다른 치료제와 병용되어 투여될 때, 치료되는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발생을 예방하거나, 어느 정도로, 경감시키기에 충분한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양을 의미한다. "치료학적 유효량"은 화합물, 질병 및 이의 중증도, 및 치료되는 대상체의 연령, 체중, 건강 등에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 인간 또는 다른 포유류에서, 치료학적 유효량은 실험실 또는 임상 환경에서 실험적으로 결정될 수 있거나, 특정한 질병 및 치료되

는 대상체에 대해 미국 식품의약청, 또는 동등한 외국 기관의 가이드라인이 요하는 양일 수 있다.

[0145] 용어 "대상체"는 동물, 예컨대 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 돼지, 말, 개, 고양이, 토끼, 마우스 등(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 포유류를 의미하도록 본원에 정의된다. 바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호 교환되어 사용된다.

[0146] 본원에 사용된 바대로, "종류 I 돌연변이(들)"는 단백질 합성을 방해하는 돌연변이를 의미한다. 이것은 mRNA에서 번역의 종결의 조기 신호(중지 코돈)의 도입을 발생시킨다. 절두된 CFTR 단백질은 불안정하고 신속히 분해되어서, 순 효과는 정점 막에서 단백질이 없다는 것이다. 특히, 종류 I 돌연변이(들)는 p.Gly542X(G542X), W1282X, c.489+1G>T(621+1G>T) 또는 c.579+1G>T(711+1G>T) 돌연변이를 의미한다. 더 특히, 종류 I 돌연변이(들)는 G542X; 또는 W1282X 돌연변이를 의미한다.

[0147] 본원에 사용된 바대로, "종류 II 돌연변이(들)"는 단백질 성숙에 영향을 미치는 돌연변이를 의미한다. 이것은 정점 막에서 기능의 이의 부위로 정확히 폴딩되고/되거나 통행될 수 없는 CFTR 단백질의 생성을 발생시킨다. 특히, 종류 II 돌연변이(들)는 p.Phe508del(F508del), p.Ile507del 또는 p.Asn1303Lys(N1303K) 돌연변이를 의미한다. 더 특히, 종류 II 돌연변이(들)는 F508del 또는 N1303K 돌연변이를 의미한다.

[0148] 본원에 사용된 바대로, "종류 III 돌연변이(들)"는 CFTR 채널의 조절을 변경하는 돌연변이를 의미한다. 돌연변이된 CFTR 단백질은 적절히 통행되고 혈장 막에 국소화되지만 활성될 수 없거나, 이것은 클로라이드 채널로서 작용할 수 없다. 특히, 종류 III 돌연변이(들)는 p.Gly551Asp(G551D), G551S, R553G; G1349D; S1251N, G178R, S549N 돌연변이를 의미한다. 더 특히, 종류 III 돌연변이(들)는 G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R 또는 S549N 돌연변이를 의미한다.

[0149] 본원에 사용된 바대로, "종류 IV 돌연변이(들)"는 클로라이드 전도성에 영향을 미치는 돌연변이이다. CFTR 단백질은 세포막으로 정확히 통행되지만 감소한 클로라이드 흐름 또는 "게이팅 결합"(대부분은 막을 가로지르는 도메인 내에 위치한 미스센스 돌연변이임)을 생성한다. 특히, 종류 IV 돌연변이(들)는 p.Arg117His(R117H), R347P 또는 p.Arg334Trp(R334W) 돌연변이를 의미한다.

[0150] 본원에 사용된 바대로, "종류 V 돌연변이(들)"는 정점 막에서 정상으로 기능하는 CFTR의 수준을 감소시키거나, "전도성 결합"(예를 들어, 부분 비정상 스플라이싱 돌연변이 또는 비효율적 통행 미스센스 돌연변이)을 발생시키는 돌연변이를 의미한다. 특히, 종류 V 돌연변이(들)는 c.1210-12T[5](5T 대립유전자), c.S3140-26A>G(3272-26A>G), c.3850-2477C>T(3849+10kbC>T) 돌연변이를 의미한다.

[0151] 본원에 사용된 바대로, "종류 VI 돌연변이(들)"는, 존재하는 CFTR의 안정성을 감소시키거나, 다른 채널의 조절에 영향을 미쳐서, CFTR 단백질의 고유 불안정성을 발생시키는, 돌연변이를 의미한다. 사실상, 기능적이지만, CFTR 단백질은 세포 표면에서 불안정하고, 이것은 신속히 제거되고 세포 기계에 의해 분해된다. 특히, 종류 VI 돌연변이(들)는 구제된(Rescued) F508del, 120del123, N287Y, 4326del11TC, 또는 4279insA 돌연변이를 의미한다. 더 특히, 종류 VI 돌연변이(들)는 구제된 F508del 돌연변이를 의미한다.

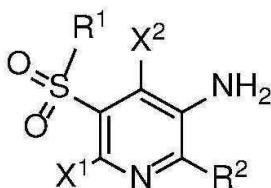
화합물

[0153] 본 발명의 화합물은 상기 정의된 바와 같은 일반식 I을 가진다.

[0154] 변수 기의 특정한 값은 하기와 같다. 이러한 값은 적절한 경우 상기 또는 하기 정의된 임의의 다른 값, 정의, 청구항 또는 구현예와 사용될 수 있다.

[0155] 소정의 구현예는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0156] [화학식 I]



[0157]

식 중,

- [0159] X^1 및 X^2 는 독립적으로 선택된
- [0160] H;
- [0161] 할로;
- [0162] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0163] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0164] -OH;
- [0165] C_{1-4} 알콕시; 또는
- [0166] $-NR^{8A}R^{8B}$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시;
- [0167] $-NR^{9A}R^{9B}$;
- [0168] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 사이클로프로필;
- [0169] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 페녹시; 또는
- [0170] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐이고;
- [0171] R^1 은
- [0172] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0173] -OH;
- [0174] C_{1-4} 알콕시; 또는
- [0175] 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0176] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^4 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐;
- [0177] N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 N 연결된 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0178] 페닐에 융합된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 N 연결된 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클 및 페닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0179] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬; 또는
- [0180] $-NR^6R^7\circ]$ 고;
- [0181] R^2 는 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤�테로아릴(여기서, 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;
- [0182] R^3 은 각각 독립적으로
- [0183] 1개 이상의 독립적으로 선택된

- [0184] C_{3-7} 사이클로알킬(여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0185] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0186] 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0187] 1개 이상의 독립적으로 선택된 C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 또는 $-OCH_3$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시;
- [0188] $-OR^{11}$;
- [0189] $-OH$;
- [0190] 할로;
- [0191] $-CN$;
- [0192] $-OC(O)R^{10}$;
- [0193] $-OS(O)_2OH$;
- [0194] $-NHC(=S)R^{11}$; 또는
- [0195] $-OP(O)(OH)(OH)$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0196] $-C(O)NH_2$;
- [0197] 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0198] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤�테로아릴(여기서, 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0199] C_{3-7} 사이클로알킬(여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨); 및
- [0200] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0201] R^4 는 각각 독립적으로
- [0202] 할로;
- [0203] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및
- [0204] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0205] R^5 는 각각 독립적으로
- [0206] $-OH$;
- [0207] 할로;

- [0208] 1개 이상의 독립적으로 선택된 C₁₋₄ 알콕시, 할로 또는 -OH에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬; 및
- [0209] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0210] R⁶은 H, C₁₋₄ 알킬 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬(여기서, C₃₋₇ 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵ 기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;
- [0211] R⁷은
- [0212] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0213] 할로;
- [0214] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0215] 할로;
- [0216] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬; 또는
- [0217] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시에 의해 선택적으로 치환된 폐닐;
- [0218] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시; 또는
- [0219] 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵ 기에 의해 선택적으로 치환됨)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;
- [0220] R^{8a} 및 R^{8b}는 각각 독립적으로
- [0221] H; 및
- [0222] C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0223] R^{9a} 및 R^{9b}는
- [0224] H;
- [0225] C₁₋₄ 알킬; 및
- [0226] C₃₋₇ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0227] R¹⁰은 각각 독립적으로
- [0228] C₁₋₆ 알킬; 및
- [0229] 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0230] R¹¹은 각각 독립적으로
- [0231] 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0232] 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤테로아릴(여기서, 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);

- [0233] C_{3-7} 사이클로알킬(여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨); 및
- [0234] 페닐(여기서, 페닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0235] R^A 는 각각 독립적으로
- [0236] $-CN$,
- [0237] 할로;
- [0238] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및
- [0239] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0240] 소정의 구현예는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:
- [0241] [화학식 I]
- $$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{O}=\text{S}(\text{O})\text{---} \end{array} \begin{array}{c} \text{X}^2 \\ | \\ \text{C}=\text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{C}=\text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{N}=\text{C} \\ | \\ \text{X}^1 \end{array} \begin{array}{c} \text{N}=\text{C} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array}$$
- [0242] .
- [0243] 식 중,
- [0244] X^1 및 X^2 는 독립적으로 선택된
- [0245] H;
- [0246] 할로;
- [0247] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0248] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0249] $-OH$;
- [0250] C_{1-4} 알콕시; 또는
- [0251] $-NR^{8A}R^{8B}$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시;
- [0252] $-NR^{9A}R^{9B}$;
- [0253] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 사이클로프로필;
- [0254] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 페녹시; 또는
- [0255] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐이고;
- [0256] R^1 은
- [0257] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0258] $-OH$;
- [0259] C_{1-4} 알콕시; 또는

- [0260] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0261] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^4 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐;
- [0262] N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 N 연결된 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0263] 페닐에 융합된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 N 연결된 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클 및 페닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0264] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬; 또는
- [0265] $-NR^6R^7\circ$ 이고;
- [0266] R^2 는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤�테로아릴(여기서, 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;
- [0267] R^3 은 각각 독립적으로
- [0268] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0269] 사이클로프로필;
- [0270] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클;
- [0271] 페닐;
- [0272] 1개 이상의 독립적으로 선택된 사이클로프로필, 할로 또는 $-OCH_3$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시
- [0273] $-OR^{11}$;
- [0274] $-OH$;
- [0275] 할로;
- [0276] $-CN$;
- [0277] $-OC(O)R^{10}$;
- [0278] $-OS(O)_2OH$;
- [0279] $-NHC(=S)R^{11}$; 또는
- [0280] $-OP(O)(OH)(OH)$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0281] $-C(O)NH_2$;
- [0282] C_{3-7} 사이클로알킬; 및
- [0283] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0284] R^4 는 각각 독립적으로

- [0285] 할로;
- [0286] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬; 및
- [0287] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0288] R⁵는 각각 독립적으로
- [0289] -OH;
- [0290] 할로;
- [0291] 1개 이상의 독립적으로 선택된 C₁₋₄ 알콕시, 할로 또는 -OH에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬; 및
- [0292] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0293] R⁶은 H, C₁₋₄ 알킬 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬(여기서, C₃₋₇ 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;
- [0294] R⁷은
- [0295] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0296] 할로;
- [0297] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0298] 할로;
- [0299] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬; 또는
- [0300] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시에 의해 선택적으로 치환된 페닐;
- [0301] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시; 또는
- [0302] 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵기에 의해 선택적으로 치환됨)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;
- [0303] R^{8a} 및 R^{8b}는 각각 독립적으로
- [0304] H; 및
- [0305] C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0306] R^{9a} 및 R^{9b}는
- [0307] H;
- [0308] C₁₋₄ 알킬; 및
- [0309] C₃₋₇ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0310] R¹⁰은 각각 독립적으로
- [0311] C₁₋₆ 알킬; 및
- [0312] 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0313] R^{11} 은 각각 독립적으로
- [0314] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클;
- [0315] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤테로아릴;
- [0316] C_{3-7} 사이클로알킬; 및
- [0317] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0318] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^4 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0319] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^4 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0320] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 비치환된 페닐이다.
- [0321] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 1개 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^4 기에 의해 치환된 페닐이다.
- [0322] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 1개의 독립적으로 선택된 R^4 기에 의해 치환된 페닐이다.
- [0323] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^4 는 각각 독립적으로 플루오로; 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0324] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^4 는 각각 독립적으로 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0325] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^4 는 각각 F, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $t-Bu$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ 및 $-OCF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I의 몇몇 구현예에서, R^4 는 F, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I의 몇몇 구현예에서, R^4 는 $-CH(CH_3)_2$ 이다. 화학식 I의 몇몇 구현예에서, R^4 는 F이다. 화학식 I의 몇몇 구현예에서, R^4 는 $-OCF_3$ 이다. 화학식 I의 몇몇 구현예에서, R^4 는 $-OCF_3$ 이다.
- [0326] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 1개의 $-OCF_3$ 에 의해 치환된 페닐이다.
- [0327] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 N 연결된 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클이고, 여기서 단환식 헤테로사이클은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된다.
- [0328] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 N 및 O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 N 연결된 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클이고, 여기서 단환식 헤테로사이클은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^5 는 각각 독립적으로 F, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $t-Bu$, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^5 는 각각 독립적으로 F, $-CH_3$, $t-Bu$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$ 및 $-OCF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0329] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 또는 피페리디닐이고, 이들은 각각 1

개 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^5 는 각각 독립적으로 F, -CH₃, -CH(CH₃)₂, t-Bu, -CF₃, -OCH₃ 및 -OCF₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0330] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 1개 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 피페리디닐이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^5 는 각각 독립적으로 F, -CH₃, t-Bu, -CF₃, -OCH₃ 및 -OCF₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 2개의 플루오로 기에 의해 치환된 피페리디닐이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 1개의 플루오로 기에 의해 치환된 피페리디닐이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 2개의 메틸 기에 의해 치환된 피페리디닐이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 1개의 -CF₃ 기에 의해 치환된 피페리디닐이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 1개의 -OCH₃ 기에 의해 치환된 피페리디닐이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 1개의 -OCF₃ 기에 의해 치환된 피페리디닐이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 1개의 t-Bu 기에 의해 치환된 피페리디닐이다.

[0331] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 페닐에 융합된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 N 연결된 4원 내지 6원 단환식 혜테로사이클이고, 여기서 단환식 혜테로사이클 및 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 비치환된 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐이다.

[0332] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 1개 이상의 독립적으로 선택된 -OH, C₁₋₄ 알콕시 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 혜테로사이클에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 비치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 -OH에 의해 치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 C₁₋₄ 알콕시에 의해 치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 혜테로사이클에 의해 치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 -CH₂CH₃이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 -CH₂CH₂OH이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 -CH(CH₃)₂이다. 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 -CH₂CH₂OCH₃이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 테트라하이드로푸란에 의해 치환된 C₁ 알킬이다.

[0333] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 사이클로펜틸이다.

[0334] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 -NR⁶R⁷이다.

[0335] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 -NR⁶R⁷이고, 여기서

[0336] R⁶은 H, -CH₃ 또는 사이클로프로필(여기서, 사이클로프로필은 1개 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;

- [0337] R^7 은
- [0338] C_{1-4} 알킬;
- [0339] 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0340] 1개의 페닐에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬(여기서, 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된
- [0341] 플루오로;
- [0342] 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 또는
- [0343] 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0344] 1개의 C_{1-4} 알콕시에 의해 치환된 C_{2-4} 알킬; 또는
- [0345] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 1개의 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨)이다.
- [0346] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 $-NR^6R^7$ 이고, 여기서
- [0347] R^6 은 H, $-CH_3$, 사이클로부틸 또는 사이클로프로필(여기서, 사이클로부틸 및 사이클로프로필은 1개 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;
- [0348] R^7 은
- [0349] C_{1-4} 알킬;
- [0350] 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0351] 1개의 페닐에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬(여기서, 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된
- [0352] 플루오로;
- [0353] 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 또는
- [0354] 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0355] 1개의 C_{1-4} 알콕시에 의해 치환된 C_{2-4} 알킬; 또는
- [0356] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 1개의 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨)이다.
- [0357] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^7 은 1개의 페닐에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 $-CF_3$, 플루오로 또는 C_{1-4} 알콕시에 의해 선택적으로 치환된다. 몇몇 이러한 구현예에서, R^7 은 1개의 페닐에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 페닐은 비치환된다.
- [0358] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 H; 할로; 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 1개 이상의 독립적으로 선택된 $-OH$, C_{1-4} 알콕시 또는 $-NR^{11A}R^{11B}$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시; $-NR^{12A}R^{12B}$; 선택적으로 치환된 사이클로프로필; 선택적으로 치환된 페녹시; 또는 선택적으로 치환된 페닐이다.

- [0359] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 $-NR^6R^7$ 이고, 여기서
- [0360] R^6 은 $-CH_3$ 이고;
- [0361] R^7 은
- [0362] 1개의 페닐에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬(여기서, 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된
- [0363] 플루오로;
- [0364] 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 또는
- [0365] 1개, 2개 또는 3개의 플루오로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0366] 1개의 C_{1-4} 알콕시에 의해 치환된 C_{2-4} 알킬; 또는
- [0367] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 1개의 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨)이다.
- [0368] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^1 은 $-NR^6R^7$ 이고, 여기서
- [0369] R^6 은 $-CH_3$ 이고;
- [0370] R^7 은 1개의 페닐에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 몇몇 이러한 구현예에서, R^1 은 $-NR^6R^7$ 이고, 여기서 R^6 은 $-CH_3$ 이고; R^7 은 1개의 페닐에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0371] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 및 X^2 는 독립적으로 선택된 H, 할로, 선택적으로 치환된 사이클로프로필 또는 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0372] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 및 X^2 는 독립적으로 선택된 H, 할로 또는 비치환된 사이클로프로필이다.
- [0373] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 및 X^2 는 각각 H이다.
- [0374] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 H이고; X^2 는 Cl이다. 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 H이고; X^2 는 Br이다.
- [0375] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 Cl이고; X^2 는 H이다. 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 Br이고; X^2 는 H이다.
- [0376] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 선택된 H, 브로모, $-NR^{12A}R^{12B}$, C_{1-4} 알콕시, 사이클로프로필, 페녹시 또는 페닐이고, 여기서 사이클로프로필, 페녹시 및 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환되고, C_{1-4} 알콕시는 1개 이상의 독립적으로 선택된 $-OH$, C_{1-4} 알콕시 또는 $-NR^{11A}R^{11B}$ 에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 사이클로프로필은 비치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 페닐 및 페녹시는 F에 의해 치환된다.
- [0377] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 및 X^2 는 각각 H, 브로모, 사이클로프로필 또는 페닐이고, 여기서 사이클로프로필 및 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 사이클로프로필은 비치환된다.
- [0378] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 브로모이다.

[0379] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 는 브로모이다.

[0380] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 사이클로프로필 또는 페닐이고, 여기서 사이클로프로필 및 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환되고, X^2 는 H이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 사이클로프로필은 비치환된다.

[0381] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 사이클로프로필, 페녹시 또는 페닐이고, 여기서 사이클로프로필, 페녹시 및 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환되고, X^2 는 H이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 사이클로프로필은 비치환된다.

[0382] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 비치환된 사이클로프로필 또는 1개의 플루오로에 의해 치환된 페닐이고; X^2 는 H이다.

[0383] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 비치환된 사이클로프로필, 1개의 플루오로에 의해 치환된 페닐 또는 1개의 플루오로에 의해 치환된 페녹시이고; X^2 는 H이다.

[0384] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 비치환된 사이클로프로필이고; X^2 는 H이다.

[0385] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 1개의 플루오로에 의해 치환된 페닐이고; X^2 는 H이다.

[0386] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 1개의 플루오로에 의해 치환된 페녹시이고; X^2 는 H이다.

[0387] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 1개 이상의 독립적으로 선택된 $-OH$, C_{1-4} 알콕시 또는 $-NR^{11A}R^{11B}$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시이고; X^2 는 H이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{11A} 및 R^{11B} 는 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{11A} 및 R^{11B} 는 둘 모두 $-CH_3$ 이다.

[0388] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 비치환된 C_{1-4} 알콕시이고; X^2 는 H이다. 몇몇 이러한 구현예에서, X^1 은 $-OCH_3$ 이다.

[0389] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 C_{1-4} 알콕시에 의해 치환된 C_{1-4} 알콕시이고; X^2 는 H이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, X^1 은 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 이다.

[0390] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 $-NR^{11A}R^{11B}$ 에 의해 치환된 C_{1-4} 알콕시이고; X^2 는 H이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{11A} 및 R^{11B} 는 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{11A} 및 R^{11B} 는 둘 모두 $-CH_3$ 이다.

[0391] 화학식 I의 소정의 구현예에서, X^1 은 $-NR^{12A}R^{12B}$ 이고; X^2 는 H이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{12A} 및 R^{12B} 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{12A} 및 R^{12B} 는 둘 모두 $-CH_3$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{12A} 는 H이고, R^{12B} 는 사이클로프로필이다.

[0392] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^2 는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환되고;

[0393] R^3 은 각각 독립적으로

[0394] 1개 이상의 독립적으로 선택된

- [0395] C_{3-7} 사이클로알킬(여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0396] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0397] 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0398] 1개 이상의 독립적으로 선택된 C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 또는 $-OCH_3$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시;
- [0399] $-OR^{11}$;
- [0400] $-OH$;
- [0401] 할로;
- [0402] $-CN$;
- [0403] $-OC(O)R^{10}$;
- [0404] $-OS(O)_2OH$;
- [0405] $-NHC(=S)R^{11}$; 또는
- [0406] $-OP(O)(OH)(OH)$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0407] $-C(O)NH_2$;
- [0408] 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0409] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤�테로아릴(여기서, 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0410] C_{3-7} 사이클로알킬(여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨); 및
- [0411] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0412] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^2 는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤�테로아릴이고, 여기서 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 단환식 헤�테로아릴은 비치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 단환식 헤�테로아릴은 1개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 단환식 헤�테로아릴은 1개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 치환된다.
- [0413] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^2 는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 단환식 헤�테로아릴이고, 여기서 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 티아디아졸릴 또는 티아졸릴이고; 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소

티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 티아디아졸릴 및 티아졸릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 티아디아졸릴 및 티아졸릴은 비치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 티아디아졸릴 및 티아졸릴은 1개 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 옥사디아졸릴 또는 티아졸릴이고, 여기서 옥사디아졸릴 또는 티아졸릴은 1개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 치환된 옥사디아졸릴이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 또는 티아졸릴이고, 여기서 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 티아졸릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 1개 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 선택적으로 치환된 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 티아졸릴이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 1개 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 치환된 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 티아졸릴이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 1개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 티아졸릴이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 치환된 1,3,4-옥사디아졸릴이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 치환된 1,2,4-옥사디아졸릴이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 치환된 티아졸릴이다.

[0414] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^2 는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 6원 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 또는 피라지닐이고, 여기서 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐은 비치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐은 1개 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐은 1개 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 치환된다.

[0415] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 각각 독립적으로

[0416] 1개 이상의 독립적으로 선택된

[0417] C_{3-7} 사이클로알킬(여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);

[0418] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);

[0419] 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);

[0420] 1개 이상의 독립적으로 선택된 C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 또는 $-OCH_3$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시;

- [0421] $-OR^{11};$
- [0422] $-OH;$
- [0423] 할로;
- [0424] $-CN;$
- [0425] $-OC(O)R^{10};$
- [0426] $-OS(O)_2OH;$
- [0427] $-NHC(=S)R^{11};$ 또는
- [0428] $-OP(O)(OH)(OH)$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0429] $-C(O)NH_2;$
- [0430] 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0431] 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤테로아릴(여기서, 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨);
- [0432] C_{3-7} 사이클로알킬(여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨); 및
- [0433] 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0434] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 각각 독립적으로
- [0435] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0436] C_{3-7} 사이클로알킬;
- [0437] 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클;
- [0438] 폐닐;
- [0439] 1개 이상의 독립적으로 선택된 C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 또는 $-OCH_3$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시;
- [0440] $-OR^{11};$
- [0441] $-OH;$
- [0442] 할로;
- [0443] $-NHC(=S)R^{11};$ 또는
- [0444] $-OP(O)(OH)(OH)$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0445] $-C(O)NH_2;$
- [0446] C_{3-7} 사이클로알킬; 및
- [0447] 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환

식 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0448] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 각각 독립적으로 $-C(O)NH_2$ 이다.

[0449] 화학식 I의 몇몇 구현예에서, R^3 은 각각 독립적으로 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 화학식 I의 몇몇 구현예에서, R^3 은 각각 독립적으로 C_6 사이클로알킬이다.

[0450] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 독립적으로 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클이고, 여기서 단환식 헤테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 테트라하이드로푸라닐이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 테트라하이드로피라닐이다.

[0451] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 각각

[0452] 1개 이상의 독립적으로 선택된

[0453] C_{3-7} 사이클로알킬;

[0454] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클;

[0455] 페닐;

[0456] 1개 이상의 독립적으로 선택된 C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 또는 $-OCH_3$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시;

[0457] $-OR^{11}$;

[0458] $-OH$;

[0459] 할로;

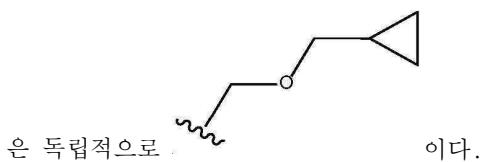
[0460] $-NHC(=S)R^{11}$; 또는

[0461] $-OP(O)(OH)(OH)$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[0462] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 각각 독립적으로 1개 이상의 독립적으로 선택된 $-OH$, 할로 또는 $-OP(O)(OH)(OH)$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 비치환된 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-C(CH_3)_3$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 $-OH$ 에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-CH_2OH$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-CH_2CH_2OH$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-CH(OH)CH_3$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-C(OH)(CH_3)_2$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-CH(OH)CF_3$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 $-OP(O)(OH)(OH)$ 에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 $-OH$ 및 3개의 F에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 $-OH$ 및 3개의 F에 의해 치환된 C_2 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서,

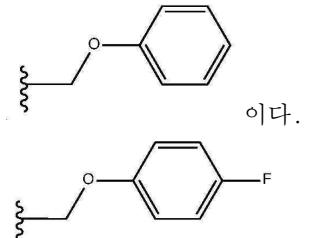
R^3 은 독립적으로 1개의 $-OH$ 및 3개의 F 에 의해 치환된 C_3 알킬이다.

[0463] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 C_{1-4} 알콕시 및 1개의 페닐에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-CH(OCH_3)$ -페닐이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 C_{1-4} 알콕시에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알콕시는 1개 이상의 독립적으로 선택된 C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 또는 $-OCH_3$ 에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 $-CH(OCH_3)CH_3$ 이다. 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-C(OCH_3)(CH_3)_2$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 $-CH_2OCH_3$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 $-CH_2CH_2OCH_3$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 $-CH_2OCH_2CH_3$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 $-CH_2OCF_3$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 $-CH_2OCH_2$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2OCH_2$ 이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 C_{1-4} 알콕시에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알콕시는 1개 이상의 독립적으로 선택된 C_{3-7} 사이클로알킬에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3

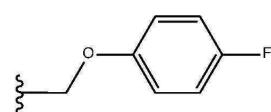


은 독립적으로

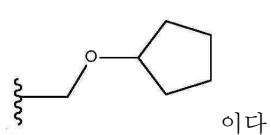
[0464] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 $-OR^{11}$ 에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R^{11} 은 각각 독립적으로 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 혼테로사이클; O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 혼테로아릴; C_{3-7} 사이클로알킬; 및 페닐(여기서, 페닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 $-OR^{11}$ 에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R^{11} 은 독립적으로 페닐(여기서, 페닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨)이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로



화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로



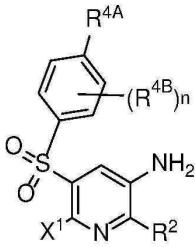
화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 $-OR^{11}$ 에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고, R^{11} 은 돋립적으로 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 돋립적으로 $-CH_2O-C_5$ 사이클로알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 돋립적으로 1개의 $-OR^{11}$ 에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고, R^{11} 은 돋립적으로 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 돋립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 혼테로사이클이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 돋립적으로



- [0465] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 C_{3-7} 사이클로알킬에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 C_{3-7} 사이클로알킬에 의해 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 C_{3-7} 사이클로알킬은 비치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 C_3 사이클로알킬에 의해 치환된 C_1 알킬이고, 여기서 C_3 사이클로알킬은 비치환된다.
- [0466] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 독립적으로 C_{3-7} 사이클로알킬이고, 여기서 C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 C_{3-7} 사이클로알킬이고, 여기서 C_{3-7} 사이클로알킬은 비치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 사이클로프로필이다.
- [0467] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 $-NHC(=S)R^{11}$ 에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R^{11} 은 각각 독립적으로 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클; 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤�테로아릴; C_{3-7} 사이클로알킬; 및 폐닐(여기서, 폐닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^A 는 각각 독립적으로 선택된 할로이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 $-NHC(=S)R^{11}$ 에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R^{11} 은 각각 독립적으로 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 1개의 $-NHC(=S)R^{11}$ 에 의해 치환된 C_1 알킬이고; R^{11} 은 각각 독립적으로 사이클로프로필이다.
- [0468] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^3 은 독립적으로 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 1개의 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^A 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^3 은 독립적으로 테트라하이드로푸라닐에 의해 치환된 C_1 알킬이다.
- [0469] 화학식 I의 소정의 구현예에서, R^2 는 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 단환식 헤�테로아릴이고, 여기서 단환식 헤�테로아릴은 1개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 선택적으로 치환되고, 여기서 R^3 은 독립적으로 1개 이상의 독립적으로 선택된 $-OH$, 할로 또는 $-OP(0)(OH)(OH)$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I의 몇몇 이러한 구현예에서, R^2 는 옥사디아졸릴 또는 티아졸릴이고, 여기서 옥사디아졸릴 또는 티아졸릴은 1개의 독립적으로 선택된 R^3 에 의해 치환되고, 여기서 R^3 은 독립적으로 1개 이상의 독립적으로 선택된 $-OH$, 할로 또는 $-OP(0)(OH)(OH)$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0470] 화학식 I-a의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 포함되고,

[0471]

[화학식 I-a]



[0472]

[0473] 식 중, n은 0, 1 또는 2이고, R^{4A}는 H, F, CH₃, -CH(CH₃)₂, t-Bu, CF₃, -OCH₃, -O-CH(CH₃)₂ 또는 -OCF₃이고, R^{4B}는 각각 독립적으로 F 또는 -OCF₃이고, X¹ 및 R²는 화학식 I 및 I-b에 대해 본원에서 발명의 내용 및 구현예에 정의된 바와 같다.

[0474]

화학식 I-a의 소정의 구현예에서, X¹은 H이다.

[0475]

화학식 I-a의 소정의 구현예에서, n은 0 또는 1이다. 화학식 I-a의 소정의 구현예에서, n은 0이다. 화학식 I-a의 소정의 구현예에서, n은 1이다.

[0476]

화학식 I-a의 소정의 구현예에서, R^{4A}는 H, -CH(CH₃)₂, -O-CH(CH₃)₂, t-Bu, -CH₃, -OCH₃, F, CF₃ 또는 -OCF₃이다.

[0477]

화학식 I-a의 소정의 구현예에서, R^{4A}는 H, F, CF₃ 또는 -OCF₃이다.

[0478]

화학식 I-a의 소정의 구현예에서, R^{4A}는 F, CF₃ 또는 -OCF₃이다.

[0479]

화학식 I-a의 소정의 구현예에서, n은 0 또는 1이고, R^{4A}는 F, CF₃ 또는 -OCF₃이고, R^{4B}는 F이다.

[0480]

화학식 I-a의 소정의 구현예에서, R^{4A}는 F이다.

[0481]

화학식 I-a의 소정의 구현예에서, n은 0이고, R^{4A}는 F이다.

[0482]

화학식 I-a의 소정의 구현예에서, n은 0이고, R^{4A}는 -OCF₃이다.

[0483]

화학식 I-a의 소정의 구현예에서, n은 0이고, R^{4A}는 H이다.

[0484]

화학식 I-a의 소정의 구현예에서, X¹은 H이고; n은 0이고; R^{4A}는 -OCF₃이고; R²는 1개의 R³에 의해 치환된 1,3,4-옥사디아졸릴 또는 티아졸릴이고; R³은 1개 이상의 독립적으로 선택된 -OH에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬; 할로; 또는 -OP(O)(OH)(OH)이다.

[0485]

화학식 I-b의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 포함되고,

[0486]

[화학식 I-b]



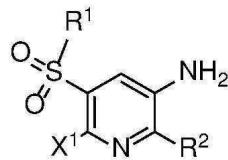
[0487]

[0488] 식 중, X¹, R¹ 및 R²는 화학식 I에 대해 본원에서 발명의 내용 및 구현예에 정의된 바와 같다.

[0489]

소정의 구현예는 화학식 I-b의 화합물에 관한 것이다:

[0490] [화학식 I-b]



[0491]

식 중,

X¹은

H;

할로;

1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬;

1개 이상의 독립적으로 선택된

-OH;

C₁₋₄ 알콕시; 또는-NR^{8A}R^{8B}에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시;-NR^{9A}R^{9B};1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵ 기에 의해 선택적으로 치환된 사이클로프로필;1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵ 기에 의해 선택적으로 치환된 페녹시; 또는1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵ 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐이고;R¹은

1개 이상의 독립적으로 선택된

-OH;

C₁₋₄ 알콕시; 또는0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지 6원 단환식 헤테로사이클에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬;1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁴ 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐;N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 N 연결된 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵ 기에 의해 선택적으로 치환됨);페닐에 융합된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 N 연결된 4원 내지 6원 단환식 헤�테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클 및 페닐은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵ 기에 의해 선택적으로 치환됨);1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁵ 기에 의해 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬; 또는-NR⁶R⁷o]고;

- [0515] R^2 는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤테로아릴(여기서, 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;
- [0516] R^3 은 각각 독립적으로
- [0517] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0518] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시;
- [0519] -OH;
- [0520] 할로;
- [0521] -CN;
- [0522] $-OC(O)R^{10}$;
- [0523] $-OS(O)_2OH$; 또는
- [0524] $-OP(O)(OH)(OH)$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;
- [0525] R^4 는 각각 독립적으로
- [0526] 할로;
- [0527] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및
- [0528] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0529] R^5 는 각각 독립적으로
- [0530] -OH;
- [0531] 할로;
- [0532] 1개 이상의 독립적으로 선택된 C_{1-4} 알콕시, 할로 또는 -OH에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및
- [0533] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0534] R^6 은 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬(여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;
- [0535] R^7 은
- [0536] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0537] 할로;
- [0538] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0539] 할로;
- [0540] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; 또는
- [0541] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시에 의해 선택적으로 치환된 페닐;
- [0542] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시; 또는
- [0543] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는 4원 내지

6원 단환식 헤테로사이클(여기서, 단환식 헤�테로사이클은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환됨)에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0544] R^{8a} 및 R^{8b} 는 각각 독립적으로

[0545] H; 및

[0546] C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0547] R^{9a} 및 R^{9b} 는

[0548] H;

[0549] C_{1-4} 알킬; 및

[0550] C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0551] R^{10} 은 각각 독립적으로

[0552] C_{1-6} 알킬; 및

[0553] 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 H, 할로, 선택적으로 치환된 사이클로프로필 또는 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0554] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 H, 할로 또는 비치환된 사이클로프로필이다.

[0555] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 H이다.

[0556] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 브로모, $-NR^{12A}R^{12B}$, 알콕시, 사이클로프로필, 페녹시 또는 페닐이고, 여기서 사이클로프로필, 페녹시 및 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환되고, C_{1-4} 알콕시는 1개 이상의 독립적으로 선택된 $-OH$, C_{1-4} 알콕시 또는 $-NR^{11A}R^{11B}$ 에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, 사이클로프로필은 비치환된다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, 페닐 및 페녹시는 F에 의해 치환된다.

[0557] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 브로모, 사이클로프로필 또는 페닐이고, 여기서 사이클로프로필 및 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, 사이클로프로필은 비치환된다.

[0558] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 브로모이다.

[0559] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 사이클로프로필 또는 페닐이고, 여기서 사이클로프로필 및 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, 사이클로프로필은 비치환된다.

[0560] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 사이클로프로필, 페녹시 또는 페닐이고, 여기서 사이클로프로필, 페녹시 및 페닐은 1개, 2개 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^5 기에 의해 선택적으로 치환된다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, 사이클로프로필은 비치환된다.

[0561] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 비치환된 사이클로프로필 또는 1개의 플루오로에 의해 치환된 페닐이다.

[0562] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 비치환된 사이클로프로필 또는 1개의 플루오로에 의해 치환된 페닐 또는 1개의 플루오로에 의해 치환된 페녹시이다.

- [0563] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 비치환된 사이클로프로필이다.
- [0564] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 1개의 플루오로에 의해 치환된 페닐이다.
- [0565] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 1개의 플루오로에 의해 치환된 페녹시이다.
- [0566] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 1개 이상의 독립적으로 선택된 -OH, C_{1-4} 알콕시 또는 $-NR^{11A}R^{11B}$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시이다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{11A} 및 R^{11B} 는 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{11A} 및 R^{11B} 는 둘 모두 $-CH_3$ 이다.
- [0567] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 비치환된 C_{1-4} 알콕시이다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, X^1 은 $-OCH_3$ 이다.
- [0568] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 C_{1-4} 알콕시에 의해 치환된 C_{1-4} 알콕시이다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, X^1 은 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 이다.
- [0569] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 $-NR^{11A}R^{11B}$ 에 의해 치환된 C_{1-4} 알콕시이다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{11A} 및 R^{11B} 는 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{11A} 및 R^{11B} 는 둘 모두 $-CH_3$ 이다.
- [0570] 화학식 I-b의 소정의 구현예에서, X^1 은 $-NR^{12A}R^{12B}$ 이다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{12A} 및 R^{12B} 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{12A} 및 R^{12B} 는 둘 모두 $-CH_3$ 이다. 화학식 I-b의 몇몇 이러한 구현예에서, R^{12A} 는 H이고, R^{12B} 는 사이클로프로필이다.
- [0571] 일 구현예에서, 본 발명은
- [0572] X^1 은
- [0573] H이고;
- [0574] R^1 은
- [0575] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^4 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐이고;
- [0576] R^2 는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 단환식 헤�테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^3 기에 의해 선택적으로 치환되고;
- [0577] R^3 은 각각 독립적으로
- [0578] 1개 이상의 독립적으로 선택된
- [0579] -OH;
- [0580] 할로; 또는
- [0581] $-OP(0)(OH)(OH)$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;
- [0582] R^4 는 각각 독립적으로
- [0583] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알콕시인 화학식 I-b의 화합물에 관한 것이

다.

[0584] 일 구현예에서, 본 발명은

[0585] X^1 은

[0586] H이]고;

[0587] R¹은

[0588] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁴ 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0589] R²는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 5원 단환식 해테로아릴(여기서, 단환식 해테로아릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R³ 기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;

[0590] R³은 각각 독립적으로

[0591] 1개 이상의 독립적으로 선택된

[0592] -OH;

[0593] 할로; 또는

[0594] -OP(O)(OH)(OH)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

[0595] R⁴는 각각 독립적으로

[0596] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시인 화학식 I-b의 화합물에 관한 것이다.

[0597] 일 구현예에서, 본 발명은

[0598] X¹은

[0599] H이]고;

[0600] R¹은

[0601] 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁴ 기에 의해 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0602] R²는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 포함하는 옥사디아졸릴 또는 티아졸릴(여기서, 옥사디아졸릴 및 티아졸릴은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R³ 기에 의해 선택적으로 치환됨)이고;

[0603] R³은 각각 독립적으로

[0604] 1개 이상의 독립적으로 선택된

[0605] -OH;

[0606] 할로; 또는

[0607] -OP(O)(OH)(OH)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

[0608] R⁴는 각각 독립적으로

[0609] 1개 이상의 독립적으로 선택된 할로에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알콕시인 화학식 I-b의 화합물에 관한 것이다.

- [0610] 치환기 X^1 , X^2 , R^1 및 R^2 의 다양한 구현예는 상기 기재되어 있다. 이 치환기의 구현예는 본 발명의 다양한 구현 예를 형성하도록 조합될 수 있다. 상기 기재된 치환기 구현예를 조합함으로써 형성된 본 화합물의 모든 구현예는 출원인의 브랜드의 범위 내에 있다.
- [0611] 예시적인 화학식 I의 화합물은 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:
- [0612] (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
- [0613] (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸디하이드로겐 포스페이트;
- [0614] 2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올;
- [0615] 1-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올;
- [0616] (2-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3-티아졸-5-일)메탄올;
- [0617] 2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0618] (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메틸)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
- [0619] 5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드;
- [0620] {5-[3-아미노-5-(4-플루오로벤젠-1-설포닐)페리딘-2-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}메탄올;
- [0621] 2-(5-사이클로헥실-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0622] 2-{5-[(S)-메톡시(페닐)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0623] 2-{5-[(사이클로프로필메톡시)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0624] 2-[5-(페녹시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0625] 2-{5-[(사이클로펜틸옥시)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0626] 5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-2-{5-[(트리플루오로메톡시)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}페리딘-3-아민;
- [0627] 2-(5-{[(옥솔란-3-일)옥시]메틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0628] 2-{5-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0629] N-[(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸]사이클로프로판카보티오아미드;
- [0630] 2-{5-[(S)-메톡시(페닐)메틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0631] (2S)-2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올;
- [0632] 2-{5-[(1R)-1-메톡시에틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0633] 2-{5-(1-메톡시에틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0634] 2-{5-[(1S)-1-메톡시에틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0635] 2-{5-[(사이클로프로필메톡시)메틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;
- [0636] 2-[5-(에톡시메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민;

- [0637] 2-[5-(메톡시메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0638] 2-(5-{[(파리딘-3-일)옥시]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0639] 5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-2-{5-[[(트리플루오로메톡시)메틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}파리딘-3-아민;
- [0640] 2-(5-{[(옥솔란-3-일)옥시]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0641] 2-{5-[(디플루오로메톡시)메틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0642] 2-(5-{[(2S)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0643] 2-(5-{[(2R)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0644] 2-{5-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0645] 2-{5-{(1R)-1-메톡시에틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0646] 2-{5-{(1S)-1-메톡시에틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0647] 2-[5-(에톡시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0648] 2-[5-(메톡시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0649] 2-(5-{[(파리딘-3-일)옥시]메틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0650] 2-{5-[(디플루오로메톡시)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0651] 2-(5-{[(2S)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0652] 2-(5-{[(2R)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0653] 1-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄-1-올;
- [0654] 2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-올;
- [0655] (1S)-1-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-페닐에탄-1-올;
- [0656] (S)-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)(페닐)메탄올;
- [0657] 2-[3-(2-메톡시프로판-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0658] 2-[3-(1-메톡시에틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0659] 2-[3-(옥산-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0660] 2-{3-[(4-플루오로페녹시)메틸]-1,2,4-옥사디아졸-5-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0661] 2-[3-(사이클로프로필메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0662] 2-{3-[(옥솔란-2-일)메틸]-1,2,4-옥사디아졸-5-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0663] 2-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;

- [0664] 2-[3-(옥솔란-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0665] 2-(3-*tert*-부틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0666] 2-[3-(2-메톡시에틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0667] 2-[3-(메톡시메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민;
- [0668] (5-{3-아미노-4-클로로-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
- [0669] (5-{3-아미노-5-[3-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
- [0670] (5-{3-아미노-5-[2-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
- [0671] 5-아미노-N-벤질-6-[5-(하이드록시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-N-메틸파리딘-3-설폰아미드;
- [0672] {5-[3-아미노-5-(벤젠설포닐)파리딘-2-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}메탄올;
- [0673] (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메틸)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-티아디아졸-2-일)메탄올;
- [0674] (5-{3-아미노-6-브로모-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
- [0675] (5-{3-아미노-6-클로로-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
- [0676] (5-{3-아미노-5-[2-(프로판-2-일)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
- [0677] (5-{3-아미노-4-브로모-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올;
- [0678] 2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,2,4-옥사디아졸-3-일)에탄-1-올; 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0679] 본 발명의 화합물은 어드밴스드 케미칼 디벨로프먼트(Advanced Chemical Development)에 의한 Name 2015 네이밍 또는 CHEMDRAW® Professional Version 15.0.0.106의 일부로서 Struct=Name 네이밍 알고리즘을 사용함으로써 명명된다.
- [0680] 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심이 존재하는 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 이 입체이성질체는 키랄 탄소 원자 주위의 치환기의 배좌에 따라 "R" 또는 "S"이다. 본원에서 사용된 용어 "R" 및 "S"는 문헌 [IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30]에 정의된 바와 같은 배좌이다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 고려하고, 이들은 본 발명의 범위 내에 구체적으로 포함된다. 입체이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 개별 입체이성질체는 비대칭 또는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 구입 가능한 출발 물질로부터 합성으로 또는 라세미 혼합물의 제조, 이어서 당업자에게 널리 공지된 분할의 방법에 의해 제조될 수 있다. 분할의 이 방법은 (1) 문헌[Furnis, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England]에 기재된 바대로, 키랄 보조물질에 대한 거울상이성질체의 혼합물의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 부분입체이성질체의 생성된 혼합물의 분리 및 보조물질로부터의 광학적으로 순수한 생성물의 임의의 방출, 또는 (2) 키랄 크로마토그래피 칼럼에서의 광학 거울상이성질체의 혼합물의 직접 분리 또는 (3) 분별 재결정화 방법에 의해 예시된다.
- [0681] 본 발명의 화합물은 시스 또는 트랜스 이성질체로서 존재할 수 있고, 여기서 고리에서의 치환기는 서로에 대해 고리의 동일한 측(시스)에 있거나, 서로에 대해 고리의 반대 측(트랜스)에 있는 방식으로 부착될 수 있다. 예를 들어, 사이클로부탄은 시스 또는 트랜스 구성으로 존재할 수 있고, 단일 이성질체 또는 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물의 개별적인 시스 또는 트랜스 이성질체는 선택적 유기 전환을 이용하여 상업적으로 구입 가능한 출발 물질로부터 합성으로 제조되거나, 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물의 정제에 의해 단일 이성질체 형태로 제조될 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 이성질체의 분리를 포함할 수 있다.
- [0682] 본 발명의 화합물이 호변이체 형태, 및 기하 이성질체를 보유할 수 있고, 이들이 또한 본 발명의 양태를 구성한다고 이해되어야 한다.
- [0683] 본 개시내용이 모든 약학적으로 허용 가능한 동위원소로 표지된 화학식 I 및 I-a의 화합물을 포함하고, 여기서 하나 이상의 원자는 동일한 원자 수, 그러나 자연에서 우세한 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질

량수를 가지는 원자에 의해 대체된다. 본 개시내용의 화합물에서의 포함에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예컨대 ²H 및 ³H, 탄소의 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹³C 및 ¹⁴C, 염소의 동위원소, 예컨대 ³⁶Cl, 불소의 동위원소, 예컨대 ¹⁸F, 요오드의 동위원소, 예컨대 ¹²³I 및 ¹²⁵I, 질소의 동위원소, 예컨대 ¹³N 및 ¹⁵N, 산소의 동위원소, 예컨대 ¹⁵O, ¹⁷O 및 ¹⁸O, 인의 동위원소, 예컨대 ³²P, 및 황의 동위원소, 예컨대 ³⁵S를 포함한다. 소정의 동위원소로 표지된 화학식 I, I-a 및 I-b의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 혼입한 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ³H, 및 탄소-14, 즉 ¹⁴C는 이의 혼입 용이성 및 검출의 준비된 수단의 관점에서 이 목적을 위해 특히 유용하다. 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ²H에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가한 생체내 반감기 또는 감소한 투약량 요건으로부터 생긴 소정의 치료학적 이익을 제공할 수 있고, 그러므로 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N에 의한 치환은 기질 수용체 점유를 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Topography: PET)에서 유용할 수 있다. 동위원소로 표지된 화학식 I, I-a 및 I-b의 화합물은 당업자에게 공지된 종래의 기법에 의해 또는 이전에 사용된 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소로 표지된 시약을 사용하여 동반된 실시예에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

- [0684] 따라서, 본 명세서 내의 화학식 그림은 가능한 호변이체, 기하 또는 입체이성질체 형태 중 오직 하나를 나타낼 수 있다. 본 발명이 임의의 호변이체, 기하 또는 입체이성질체 형태, 및 이들의 혼합물을 포함하고, 단지 화학식 도면 내에 사용된 임의의 하나의 호변이체, 기하 또는 입체이성질체 형태로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0685] 화학식 I, I-a 및 I-b의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용될 수 있다. 구절 "약학적으로 허용 가능한 염"은 합당한 의학적 판단의 범위 내에, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉 시 사용하기에 적합하고, 합당한 이익/위험 비율에 알맞는 염을 의미한다.
- [0686] 약학적으로 허용 가능한 염은 문헌[S. M. Berge et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19]에 기재되어 있다.
- [0687] 화학식 I, I-a 및 I-b의 화합물은 염기성 또는 산성 작용기, 또는 둘 모두를 함유할 수 있고, 원할 때, 적합한 산 또는 염기를 사용함으로써 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환될 수 있다. 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일 계내 제조될 수 있다.
- [0688] 산 부가염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 캄페레이트, 캄페설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트(이소티오네이트), 락테이트, 말레이트, 멜레에이트, 메탄설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오사이아네이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, p-톨루엔설포네이트 및 운데카노에이트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 또한, 염기성 질소 함유 기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드(이들로 제한되지는 않음); 디알킬 설페이트, 예컨대 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트; 장쇄 할라이드, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드(이들로 제한되지는 않음); 아릴알킬 할라이드, 예컨대 벤질 및 펜에틸 브로마이드 및 기타와 같은 물질에 의해 4급화될 수 있다. 수용성 또는 지용성 또는 수분산성 또는 오일분산성 생성물이 이로써 얻어진다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 형성하도록 사용될 수 있는 산의 예는 염산, 브롬산, 황산 및 인산과 같은 무기 산 및 아세트산, 푸마르산, 말레산, 4-메틸벤젠설폰산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기 산을 포함한다.
- [0689] 염기성 부가염은 카복실산 함유 모이어티를 적합한 염기, 예컨대 약학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트(이들로 제한되지는 않음) 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킴으로써 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일 계내 제조될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속에 기초한 양이온, 예컨대 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등(이들로 제한되지는 않음) 및 비독성 4차 암모니아 및 아민 양이온, 예컨대 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 염기 부가염의 형성에 유용한 유기 아민의 다른 예는 에틸렌디아민이다.

민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 피페라진 등을 포함한다.

[0690] 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태, 및 용매화된 형태, 예컨대 수화된 형태, 예컨대 반수화물로 존재할 수 있다. 일반적으로, 무엇보다도 약학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 물 및 에탄올과의 용매화된 형태는 본 발명의 목적을 위해 비용매화된 형태와 동등하다.

약제학적 조성물

[0692] 의약품으로서 사용될 때, 본 발명의 화합물은 통상적으로 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 일 실시형태에서, 이러한 조성물은 약제학적 분야에 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 치료학적 유효량의 화학식 I, I-a, I-b의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함 한다. 구절 "약제학적 조성물"은 의학 또는 수의 용도에서 투여하기에 적합한 조성물을 의미한다.

[0693] 단독으로 또는 추가의 치료학적 활성 성분과 조합하여 화학식 I, I-a 또는 I-b의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 경구로, 직장내로, 비경구로, 낭내로, 질내로, 복강내, 국소로(산체, 연고 또는 드롭(drop)에 의한 것 처럼), 협측으로 또는 경구 또는 비강 스프레이로서 대상체에게 투여될 수 있다. 용어 "비경구로"는, 본원에 사용된 바대로, 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하 및 관절내 주사 및 주입을 포함하는 투여 방식을 의미한다.

[0694] 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는, 본원에 사용된 바대로, 비독성인 불활성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 재료 또는 임의의 유형의 제형 보조제를 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 담체로서 작용 할 수 있는 재료의 몇몇 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스(이들로 제한되지는 않음); 전분, 예컨 대 옥수수 전분 및 감자 전분(이들로 제한되지는 않음); 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트(이들로 제한되지는 않음); 분말화 트라가칸스; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스(이들로 제한되지는 않음); 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화 유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유(이들로 제한되지는 않음); 글리콜; 이러한 프로필렌 글리콜; 에스테 르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트(이들로 제한되지는 않음); 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네 슘 및 수산화알루미늄(이들로 제한되지는 않음); 알간산; 발열원 비합유 물; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알콜, 및 포스페이트 완충제 용액, 및 다른 비독성 상용성 활택제, 예컨대 라우릴황산나트륨 및 스테아르산마그 네슘(이들로 제한되지는 않음), 및 착색제, 방출제, 코팅제, 감미료, 착향료 및 항료이고, 보존제 및 항산화제 는 제형업자의 판단에 따라 상기 조성물에 또한 존재할 수 있다.

[0695] 비경구 주사를 위한 약제학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 무균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 유화제, 및 사용 직전에 무균 주사용 용액 또는 분산액으로의 재구성을 위한 무균 분말을 포함한다. 적합 한 수성 및 비수성 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일(예컨대, 올리브유), 주사용 유기 에스테르(예컨대, 에틸 올레이트), 및 적합한 이들의 혼합물을 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 코팅 재료, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산 액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0696] 이 조성물은 또한 애주번트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 예 방은 다양한 항균 및 항진균 물질, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 폐놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 주사용 약제학적 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 물질, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 생길 수 있다.

[0697] 몇몇 경우에, 약물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 불량한 수용해도를 가지는 결정질 또는 비결정질 재료의 액체 혼탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이후, 약물의 흡수의 속도는 이의 용해의 속도에 따라 달라지고, 이것은 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물 형태의 연장된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해시키거나 혼탁시킴으로써 달성될 수 있다.

[0698] 주사용 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락타이드-폴리글리콜라이드 중에 약물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정한 중합체의 성질에 따라, 약물 방출의 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(언하이드라이드)를 포함한다. 데포 주사용 제형은 신체 조직에 알맞는 리포솜 또는 마이크로에멀션 중에 약물을 포획함으로써 또한 제조 된다.

- [0699] 주사용 제형은 예를 들어 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용 직전에 무균 물 또는 다른 무균 주사용 매질 중에 용해되거나 분산될 수 있는 무균 고체 조성물의 형태의 무균화제의 혼입에 의해 무균화될 수 있다.
- [0700] 경구 투여를 위한 고체 투여형은 캡슐, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 소정의 구현예에서, 고체 투여형은 1% 내지 95%(w/w)의 화학식 I, I-a 또는 I-b의 화합물을 함유할 수 있다. 소정의 구현예에서, 화학식 I, I-a 또는 I-b의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 5% 내지 70%(w/w)의 범위로 고체 투여형에 존재할 수 있다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이나트륨 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산; b) 결합제, 예컨대 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아; c) 습윤제, 예컨대 글리세롤; d) 봉괴제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨; e) 용액 지연제, 예컨대 파라핀; f) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; g) 습윤제, 예컨대 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; h) 흡수제, 예컨대 고령토 및 벤토나이트 점토 및 i) 활택제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨 및 이들의 혼합물과 혼합될 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0701] 약제학적 조성물은 단위 투여형일 수 있다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 분량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여형은 포장된 제제, 별개의 분량의 제제를 함유하는 패키지, 예컨대 패킷이 된 정제, 캡슐 및 바이알 또는 앰플 내의 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여형은 캡슐, 정제, 까세 또는 로젠지 자체 일 수 있거나, 이것은 포장된 형태의 임의의 이들의 적절한 수일 수 있다. 단위 용량 제제 내의 활성 성분의 분량은 특정한 적용 및 활성 성분의 효력에 따라 단위 용량의 0.1 mg 내지 1000 mg, 1 mg 내지 100 mg, 또는 1% 내지 95%(w/w)로 변하거나 조정될 수 있다. 상기 조성물은, 원하는 경우, 다른 상용성 치료제를 또한 함유할 수 있다.
- [0702] 대상체에게 투여되는 용량은 사용된 특정한 화합물의 효율 및 대상체의 질환, 및 치료되는 대상체의 체중 또는 표면적에 의해 결정될 수 있다. 용량의 크기는 또한 특정한 대상체에서의 특정한 화합물의 투여를 동반한 임의의 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 결정될 것이다. 치료되는 장애의 치료 또는 예방에서 투여되는 화합물의 유효량을 결정하는 데 있어서, 의사는 화합물의 순환 혈장 수준, 화합물 독성 및/또는 질병의 진행 등과 같은 인자를 평가할 수 있다.
- [0703] 투여를 위해, 화합물은, 대상체의 체중 및 전체 건강에 따라 적용된 바대로, 다양한 농도에서의 화합물의 LD₅₀, 화합물의 약동학적 프로필, 금기된 약물 및 화합물의 부작용(이들로 제한되지는 않음)을 포함할 수 있는, 인자에 따라 결정된 속도로 투여될 수 있다. 투여는 단일 또는 분할 용량을 통해 달성될 수 있다.
- [0704] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당, 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등으로서 이러한 담체를 사용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0705] 정제, 드라제, 캡슐, 환제 및 과립의제 고체 투여형은 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅 및 약제학적 제형화 분야에 널리 공지된 다른 코팅에 의해 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 이들이 오직, 또는 우선적으로, 장관의 소정의 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 활성 성분(들)을 방출하게 하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0706] 활성 화합물은 또한, 적절한 경우, 상기 언급된 담체 중 하나 이상과 마이크로캡슐화될 수 있다.
- [0707] 경구 투여를 위한 액체 투여형은 약학적으로 허용 가능한 에멀션, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여형은 당해 분야에 흔히 사용된 불활성 희석제, 예컨대 물 또는 다른 용매 등, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아마이드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 캐스터유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0708] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 애주번트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 혼탁제, 감미료, 착향료 및 항료를 포함할 수 있다.
- [0709] 혼탁액은, 활성 화합물 이외에, 예를 들어, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄

에스테르, 미정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천, 트라가칸스 및 이들의 혼합물로서 혼탁제를 함유할 수 있다.

[0710] 직장 또는 질내 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 화합물을 적합한 비자극 담체 또는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 실온에서 고체이지만 체온에서 액체이고 따라서 직장 또는 질강에서 용융하고 활성 화합물을 방출하는 좌제 왁스와 같은 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.

[0711] 화합물은 또한 리포솜의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유래할 수 있다. 리포솜은 수성 매체 중에 분산된 단층 또는 다층 수화된 액체 결정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는 임의의 비독성의 생리학적으로 허용 가능하고 대사 가능한 지질을 사용할 수 있다. 리포솜 형태의 본 조성물은, 본 발명의 화합물 이외에, 안정화제, 보존제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 지질의 예는 별개로 또는 함께 사용되는 천연 및 합성 인지질 및 포스파티딜 콜린(레시틴)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0712] 리포솜을 형성하는 방법이 기재되어 있고, 예를 들어 문헌[Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq]을 참조한다.

[0713] 본원에 기재된 화합물의 국소 투여를 위한 투여형은 산제, 스프레이, 연고 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 약학적으로 허용 가능한 담체 및 필요할 수 있는 임의의 필요한 보존제, 완충제 또는 추진제와 무균 조건 하에 혼합될 수 있다. 안과용 제형, 안연고, 산제 및 용액은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 또한 고려된다.

[0714] 본 발명의 화합물은 지속 방출 형태로 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로부터 또한 투여될 수 있다.

사용 방법

[0716] 임의의 양 및 임의의 투여 방식을 이용한 화합물 및 조성물은 낭성 섬유증, 췌장 부전증, 쇼그伦 증후군(SS), 만성 폐쇄성 폐 질환(COLD) 또는 만성 폐쇄성 기도 질환(COAD)의 치료 또는 예방을 위해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0717] 용어 "투여하는"은 화합물을 대상체와 접촉시키는 방법을 의미한다. 따라서, 화합물은 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내, 비경구 또는 복강내인 주사에 의해 투여될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 흡입에 의해, 예를 들어 비강내 투여될 수 있다. 추가로, 화합물은 경피로, 국소로, 이식을 통해, 경피로, 국소로 및 이식을 통해 투여될 수 있다. 소정의 구현예에서, 화합물 및 이의 조성물은 경구로 전달될 수 있다. 화합물은 직장내로, 협측으로, 질내로, 눈으로 또는 통기법(insufflation)에 의해 또한 전달될 수 있다. CFTR 조절된 장애 및 질환은 장애 또는 질환의 성질에 따라 화합물 및 이의 조성물을 사용하여 예방학적으로, 급성으로 및 만성으로 치료될 수 있다. 통상적으로, 각각의 이를 방법에서의 숙주 또는 대상체는 인간이지만, 다른 포유류는 상기 기재된 바와 같은 화합물 및 조성물의 투여로부터 또한 이익을 얻을 수 있다.

[0718] 본 발명의 화합물은 CFTR의 조절제로서 유용하다. 따라서, 화합물 및 조성물은 CFTR의 과활성 또는 비활성이 관여한 질병, 장애 또는 질환을 치료하거나 이의 증증도 또는 진행을 줄이는 데 특히 유용하다. 따라서, 본 발명은 대상체에서 낭성 섬유증, 췌장 부전증, 쇼그伦 증후군(SS), 만성 폐쇄성 폐 질환(COLD) 또는 만성 폐쇄성 기도 질병(COAD)을 치료하는 방법 또는, 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 또는 이것 없이, 상기 기재된 바와 같은, 이의 바람직한 구현예를 제공하고, 여기서 상기 방법은 치료학적 유효량의 화학식 I, I-a 또는 I-b의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특히, 상기 방법은 낭성 섬유증의 치료 또는 예방을 위한 것이다. 더 특정한 구현예에서, 낭성 섬유증은 종류 I, II, III, IV, V 및/또는 VI 돌연변이에 의해 발생한다.

[0719] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 의학에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 의학에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 낭성 섬유증, 췌장 부전증, 쇼그伦 증후군(SS), 만성 폐쇄성 폐 질병(COLD) 또는 만성 폐쇄성 기도 질병(COAD)의 치료에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 더 특정한 구현예에서, 본 발명은 낭성 섬유증의 치료에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 더 특정한 구현예에서, 낭성 섬유증은 종류 I, II, III, IV, V 및/또는 VI 돌연변이에 의해 발생한다.

[0720] 일 구현예는 약제의 제조에서의 화학식 I, I-a 또는 I-b에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다. 약제는 임의로 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 약제는

낭성 섬유증, 퀘장 부전증, 쇼그렌 증후군(SS), 만성 폐쇄성 폐 질병(COLD) 또는 만성 폐쇄성 기도 질병(COAD)의 치료에서 사용하기 위한 것이다. 특정한 구현예에서, 약제는 낭성 섬유증의 치료에서 사용하기 위한 것이다. 더 특정한 구현예에서, 낭성 섬유증은 종류 I, II, III, IV, V 및/또는 VI 돌연변이에 의해 발생한다.

[0721] 본 발명은 또한 낭성 섬유증, 쇼그렌 증후군, 퀘장 부전증, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 만성 폐쇄성 기도 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I, I-a 또는 I-b에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다. 약제는 임의로 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함할 수 있다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 낭성 섬유증의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다. 더 특정한 구현예에서, 낭성 섬유증은 종류 I, II, III, IV, V 및/또는 VI 돌연변이에 의해 발생한다.

[0722] 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 추가적인 치료제는 CFTR 조절제 및 CFTR 증폭제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 추가적인 치료제는 CFTR 조절제이다.

[0723] 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 보정제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 낭성 섬유증 치료제이다. 일 구현예에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공하고, 추가적인 치료제는 CFTR 조절제 및 CFTR 증폭제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공하고, 추가적인 치료제는 CFTR 조절제이다. 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 또 다른 치료제를 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 낭성 섬유증 치료제이다. 특정한 구현예에서, 추가적인 치료제(들)는 CFTR 조절제 및 CFTR 증폭제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 구현예에서, 추가적인 치료제(들)는 1종 이상의 보정제이다. 또 다른 구현예에서, 다른 치료제(들)는 CFTR 조절제이다. 더 특정한 구현예에서, 낭성 섬유증은 종류 I, II, III, IV, V 및/또는 VI 돌연변이에 의해 발생한다.

[0724] 본 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유일한 활성 물질로서 투여될 수 있거나, 이것은 동일한 또는 유사한 치료학적 활성을 나타내고, 이러한 병용 투여에 대해 안전하고 효율적인 것으로 결정된 다른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 같은 다른 치료제와 동시투여될 수 있다. 본 화합물은 대상체에게 동시 투여될 수 있다. 용어 "동시투여된다"는 단일 약제학적 조성물 또는 별개의 약제학적 조성물에서 대상체에 대한 2종 이상의 상이한 치료제의 투여를 의미한다. 따라서, 동시투여는 2종 이상의 치료제를 포함하는 단일 약제학적 조성물의 동일한 시간의 투여 또는 동일한 또는 상이한 시점에 동일한 대상체에 대한 2종 이상의 상이한 조성물의 투여를 포함한다.

[0725] 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 CFTR 매개된 질병을 치료하기 위해 치료학적 유효량의 하나 이상의 추가적인 치료제와 동시투여될 수 있고, 치료제의 예는 항생제(예를 들어, 아미노글리코사이드, 콜리스틴, 아스트레오남, 시프로플록사신 및 아지쓰로마이신), 거담제(예를 들어, 고장 식염수, 아세틸시스테인, 도르나제 알파 및 데누포솔), 퀘장 효소 보충제(예를 들어, 판크레아틴 및 퀘장리파아제), 삼피 나트륨 채널 차단제(ENaC) 저해제, CFTR 조절제(예를 들어, CFTR 강화제, CFTR 보정제) 및 CFTR 증폭제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일 구현예에서, CFTR 매개된 질병은 낭성 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 안구건조증, 퀘장 부전증 또는 쇼그렌 증후군이다. 일 구현예에서, CFTR 매개된 질병은 낭성 섬유증이다.

[0726] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종 또는 2종의 CFTR 조절제 및 1종의 CFTR 증폭제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종의 강화제, 1종 이상의 보정제 및 1종의 CFTR 증폭제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종 이상의 CFTR 조절제과 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종의 CFTR 조절제과 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 2종의 CFTR 조절제과 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 3종의 CFTR 조절제과 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종의 강화제 및 1종 이상의 보정제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종의 강화제 및 2종의 보정제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종의 강화제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종 이상의 보정제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종의 보정제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 2종의 보정제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종 이상의 보정제 및 1종의 증폭제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종의 보정제 및 1종의 증폭제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 2종의 보정제 및 1종의 증폭제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종의 보정제와 동시투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 2종의 보정제와 동시투여될 수 있다.

[0727] CFTR 강화제의 예는 Ivacaftor(VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293, PTI-808, *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-1*H*-피라졸-5-카복사미드 및 3-아미노-*N*-(2*S*)-2-하이드록시프로필]-5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}파리딘-2-카복사미드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 강화제의 예는 또한 공보에 개시되어 있다: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, 및 WO2013038390; 및 미국 출원 제14/271,080호, 제14/451,619호 및 제15/164,317호.

[0728] 일 구현예에서, 강화제는

[0729] Ivacaftor(VX-770, *N*-(2,4-디-*tert*-부틸-5,7-하이드록시페닐)-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-3-카복사미드);

[0730] CTP-656;

[0731] NVS-QBW251;

[0732] FD1860293;

[0733] PTI-808;

[0734] 2-(2-플루오로벤즈아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;

[0735] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-1*H*-피라졸-5-카복사미드;

[0736] 2-(2-하이드록시벤즈아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;

[0737] 2-(1-하이드록시사이클로프로판카복사미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;

[0738] 5,5,7,7-테트라메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;

[0739] 2-(2-하이드록시-2-메틸프로판아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;

[0740] 2-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로판카복사미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;

[0741] 2-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로판아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;

[0742] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-카복사미드

드;

- [0743] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-5-사이클로프로필-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0744] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-5-이소프로필-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0745] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0746] 5-*tert*-부틸-*N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0747] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-5-에틸-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0748] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-3-에틸-4-메틸-1*H*-피라졸-5-카복사미드;
- [0749] 2-(2-하이드록시프로판아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;
- [0750] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-4-클로로-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0751] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-1,4,6,7-테트라하이드로피라노[4,3-*c*]피라졸-3-카복사미드;
- [0752] 4-브로모-*N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0753] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-4-클로로-5-메틸-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0754] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-4-메틸-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0755] 2-(2-하이드록시-3,3-디메틸부탄아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;
- [0756] 2-[(2-하이드록시)-4-메틸-펜타노일]아미노]-5,5,7,7-테트라메틸-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;
- [0757] 5-(2-메톡시-에톡시)-1*H*-피라졸-3-카복실산(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4,7-디하이드로-5*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-아미드;
- [0758] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-4-(3-메톡시프로필)-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0759] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-4-(2-에톡시에틸)-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0760] 2-[(2*S*)-2-하이드록시-3,3-디메틸-부타노일]아미노]-5,5,7,7-테트라메틸-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;
- [0761] 2-[(2*R*)-2-하이드록시-3,3-디메틸-부타노일]아미노]-5,5,7,7-테트라메틸-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;
- [0762] 2-[(2-하이드록시-2,3,3-트리메틸-부타노일)아미노]-5,5,7,7-테트라메틸-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-3-카복사미드;
- [0763] [5-[(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)카바모일]피라졸-1-일]메틸 디하이드로겐 포스페이트;
- [0764] [3-[(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)카바모일]피라졸-1-일]메틸 디하이드로겐 포스페이트;
- [0765] *N*-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4*H*-티에노[2,3-*c*]피란-2-일)-4-(1,4-디옥산-2-일)-1*H*-피라졸-3-카복사미드;
- [0766] 5,5,7,7-테트라메틸-2-[(2*S*)-3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-메틸-프로파노일]아미노]-4*H*-티에노[2,3-

c] 피란-3-카복사미드;

[0767] 2-[(2S)-2-하이드록시프로파노일]아미노]-5,5,7,7-테트라메틸-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복사미드;

[0768] 3-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-카복사미드;

[0769] 3-아미노-N-[(4-하이드록시-1-메틸페페리딘-4-일)메틸]-5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-카복사미드;

[0770] 3-아미노-N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-카복사미드;

[0771] 3-아미노-5-[(4-플루오로페닐)설포닐]-N-[(1-하이드록시사이클로프로필)메틸]피리딘-2-카복사미드;

[0772] 3-아미노-5-[(4-플루오로페닐)설포닐]-N-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시프로필]피리딘-2-카복사미드;

[0773] 3-아미노-5-[(3-플루오로페닐)설포닐]-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피리딘-2-카복사미드;

[0774] 3-아미노-N-[2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에틸]-5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-카복사미드;

[0775] (3-아미노-5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-일)(아제티딘-1-일)메타논;

[0776] (3-아미노-5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-일)[3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]메타논;

[0777] (3-아미노-5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-일)(3-플루오로아제티딘-1-일)메타논;

[0778] 3-아미노-N-[(2R)-2-하이드록시-3-메톡시프로필]-5-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}피리딘-2-카복사미드;

[0779] (3-아미노-5-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-일)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메타논;

[0780] (3-아미노-5-{[2-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-일)(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메타논;

[0781] rac-3-아미노-N-[(3R,4S)-4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-3-일]-5-{[2-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-카복사미드;

[0782] 3-아미노-5-[(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)설포닐]-N-(3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시프로필)피리딘-2-카복사미드;

[0783] (3-아미노-5-{[2-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-일)[3-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]메타논;

[0784] 3-아미노-N-(2-하이드록시-4-메틸펜틸)-5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-카복사미드;

[0785] (3-아미노-5-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}피리딘-2-일)(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메타논;

[0786] 3-아미노-N-(3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시프로필)-5-{[4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]설포닐}피리딘-2-카복사미드;

[0787] 3-아미노-N-[2-하이드록시-1-(4-메톡시페닐)에틸]-5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}피리딘-2-카복사미드;

[0788] 3-아미노-5-{(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)설포닐}-N-(3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시프로필)피리딘-2-카복사미드;

[0789] 3-아미노-5-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}-N-[(2S)-2-하이드록시프로필]피리딘-2-카복사미드;

[0790] 3-아미노-5-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}-N-[(2R)-2-하이드록시-3-메톡시프로필]피리딘-2-카복사미드;

[0791] 3-아미노-N-[2-옥소-2-(프로판-2-일아미노)에틸]-5-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}피리딘-2-카복사미드;

[0792] (3-아미노-5-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}피리딘-2-일)[3-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]메타논;

[0793] 3-아미노-5-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}-N-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일메틸]피리딘-2-

카복사미드;

[0794] (3-아미노-5-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}파리딘-2-일)[3-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]메타논;

[0795] 3-아미노-5-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}-N-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일메틸]파리딘-2-카복사미드;

[0796] 3-아미노-5-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}-N-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일메틸]파리딘-2-카복사미드;

[0797] 3-아미노-N-[2-하이드록시-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)프로필]-5-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}파리딘-2-카복사미드;

[0798] 3-아미노-N-(3-tert-부톡시-2-하이드록시프로필)-5-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}파리딘-2-카복사미드;

[0799] [3-아미노-5-(페닐설포닐)파리딘-2-일][3-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]메타논;

[0800] {3-아미노-5-{(3-플루오로페닐)설포닐}파리딘-2-일}[3-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]메타논;
및

[0801] 3-아미노-N-[(2S)-2-하이드록시프로필]-5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐}파리딘-2-카복사미드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0802] 보정제의 비제한적인 예는 Lumacaftor(VX-809), 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{1-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일}사이클로프로판카복사미드(VX-661), VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, GLPG2851, GLPG3221, PTI-801, VX-152, VX-440, VX-659, VX-445, FDL169, FDL304, FD2052160 및 FD2035659를 포함한다. 보정제의 예는 또한 미국 공보 제14/925649호, 제14/926727호, 제15/205512호, 제15/496094호, 제15/287922호 및 제15/287911호에 개시되어 있다.

[0803] 일 구현예에서, 보정제(들)는

[0804] Lumacaftor(VX-809);

[0805] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{1-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일}사이클로프로판카복사미드(VX-661);

[0806] VX-983;

[0807] GLPG2665;

[0808] GLPG2737;

[0809] GLPG3221;

[0810] PTI-801;

[0811] VX-152;

[0812] VX-440;

[0813] VX-659;

[0814] VX-445

[0815] FDL169

[0816] FDL304;

[0817] FD2052160;

[0818] FD2035659;

[0819] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;

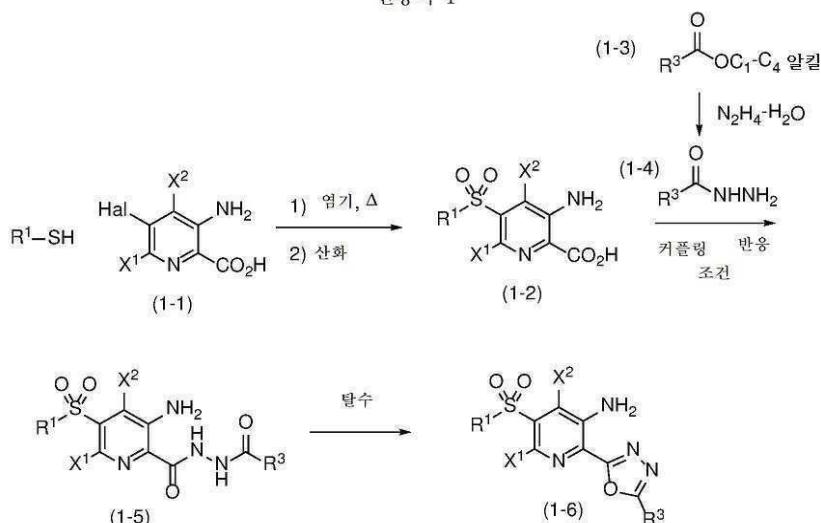
- [0820] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0821] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-6-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0822] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0823] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0824] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산;
- [0825] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0826] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산;
- [0827] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0828] 3-(3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조일)아미노)-1-메틸사이클로펜탄카복실산;
- [0829] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]벤즈아미드;
- [0830] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(2-메톡시에톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0831] 3-[(2R,4R)-7-(벤질옥시)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0832] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(2-플루오로에톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0833] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0834] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산;
- [0835] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0836] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0837] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0838] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [0839] rac-3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)테트라하이드로-2H-페란-2-일]벤조산;
- [0840] rac-4-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)테트라하이드로-2H-페란-2-일]벤조산;

- [0841] 3-[$(2S,4R)$ -4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)테트라하이드로- $2H$ -페란-2-일]벤조산;
- [0842] 3-[$(2R,4S)$ -4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)테트라하이드로- $2H$ -페란-2-일]벤조산;
- [0843] rac -3-[$(2R,4S,6S)$ -4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-6-페닐테트라하이드로- $2H$ -페란-2-일]벤조산;
- [0844] 3-[$(2S,4R,6R)$ -4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-6-페닐테트라하이드로- $2H$ -페란-2-일]벤조산;
- [0845] 3-[$(2R,4S,6S)$ -4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-6-페닐테트라하이드로- $2H$ -페란-2-일]벤조산;
- [0846] 4-[$(2R,4S)$ -4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)테트라하이드로- $2H$ -페란-2-일]벤조산;
- [0847] 4-[6-(4-사이아노페리딘-1-일)페리딘-3-일]-3-사이클로부틸- N -(메탄설포닐)-1-페닐- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0848] 3-사이클로부틸- N -(메탄설포닐)-4-[4-(메톡시메틸)페페리딘-1-일]-1-페닐- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0849] 4-[6-(4-사이아노페리딘-1-일)페리딘-3-일]-3-사이클로부틸- N -(메탄설포닐)-1-[2-(몰폴린-4-일)페리딘-4-일]- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0850] N -(메탄설포닐)-4-[4-(메톡시메틸)페페리딘-1-일]-1-[2-(몰폴린-4-일)페리딘-4-일]-3-(프로판-2-일)- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0851] 3-사이클로부틸-4-[4-(메톡시메틸)페페리딘-1-일]- N -[2-(몰폴린-4-일)에탄설포닐]-1-페닐- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0852] 3-사이클로부틸- N -[2-(디메틸아미노)에탄설포닐]-4-[4-(메톡시메틸)페페리딘-1-일]-1-페닐- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0853] 1-(4-플루오로페닐)- N -(메탄설포닐)-4-(1'-메틸[4,4'-*H*]페페리딘]-1-일)-3-(프로판-2-일)- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0854] 3-사이클로부틸- N -(메탄설포닐)-4-{4-[2-(몰폴린-4-일)에틸]페페리딘-1-일}-1-페닐- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0855] 3-사이클로부틸-4-[4-(메톡시메틸)페페리딘-1-일]- N -(옥솔란e-3-설포닐)-1-페닐- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0856] 3-사이클로부틸- N -(디메틸설파모일)-1-(4-플루오로페닐)-4-(4-메톡시[1,4'-비]페페리딘]-1'-일)- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0857] 3-사이클로부틸- N -(몰폴린-4-설포닐)-4-[4-(몰폴린-4-일)페페리딘-1-일]-1-페닐- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0858] 3-사이클로부틸- N -(몰폴린-4-설포닐)-1-페닐-4-{4-[(페롤리딘-1-일)메틸]페페리딘-1-일}- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0859] 3-사이클로부틸- N -(메탄설포닐)-4-[4-(몰폴린-4-일)페페리딘-1-일]-1-페닐- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복사미드;
- [0860] 3-사이클로부틸-4-[4-(몰폴린-4-일)페페리딘-1-일]-1-페닐- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복실산;
- [0861] 3-사이클로부틸-1-페닐-4-{4-[(페롤리딘-1-일)메틸]페페리딘-1-일}- $1H$ -페라졸로[3,4-*b*]페리딘-6-카복실산;
- [0862] 5-[$(2R,4R)$ -4-{[(7*R*)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로- $2H$ -푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-7-메톡시-3,4-디하이드로- $2H$ -1-벤조페란-2-일]페라진-2-카복실산;

- [0863] 6-[(2R,4R)-4-{[(7R)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로-2H-푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-7-(트리플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]페리딘-3-카복실산;
- [0864] 트랜스-4-[(2S,4S)-4-{[(7R)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로-2H-푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-7-(트리플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산;
- [0865] 6-[(2R,4R)-7-(디플루오로메톡시)-4-{[(7R)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로-2H-푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]페리딘-3-카복실산;
- [0866] 트랜스-4-[(2S,4S)-4-{[(7R)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로-2H-푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산;
- [0867] 에틸 트랜스-4-[(2S,4S)-7-(디플루오로메톡시)-4-{[(7R)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로-2H-푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]사이클로헥산-1-카복실레이트;
- [0868] 시스-4-[(2R,4R)-4-{[(7R)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로-2H-푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-7-(트리플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산;
- [0869] 트랜스-4-[(2S,4S)-7-(디플루오로메톡시)-4-{[(7R)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로-2H-푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산;
- [0870] 1-[(2R,4R)-4-{[(7R)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로-2H-푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-7-(트리플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]사이클로프로판-1-카복실산;
- [0871] 트랜스-4-[(2R,4R)-4-{[(5S)-2,2-디플루오로-5-메틸-6,7-디하이드로-2H,5H-인데노[5,6-d][1,3]디옥솔-5-카보닐]아미노}-7-(트리플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산;
- [0872] 트랜스-4-[(2R,4R)-4-{[(5S)-2,2-디플루오로-5-메틸-6,7-디하이드로-2H,5H-인데노[5,6-d][1,3]디옥솔-5-카보닐]아미노}-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산;
- [0873] 트랜스-4-[(2R,4R)-4-{[(7R)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로-2H-푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산;
- [0874] 트랜스-4-[(2R,4R)-7-(디플루오로메톡시)-4-{[(7R)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로-2H-푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산;
- [0875] 트랜스-4-[(2R,4R)-4-{[(7R)-2,2-디플루오로-7-메틸-6,7-디하이드로-2H-푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7-카보닐]아미노}-7-(트리플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산;
- [0876] 4-{(2R,4R)-4-[2-(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-메틸프로판아미도]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일}벤조산;
- [0877] 4-[(2R,4R)-4-{[1-(3,4-디클로로페닐)사이클로프로판-1-카보닐]아미노}-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]벤조산;
- [0878] 4-[(2R,4R)-4-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로판-1-카보닐]아미노}-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]벤조산;
- [0879] 4-[(2R,4R)-7-메톡시-4-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로판-1-카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]벤조산;
- [0880] 4-[(2R,4R)-7-메톡시-4-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로판-1-카보닐]아미노}-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]벤조산;
- [0881] 4-{(2R,4R)-4-[(1,5-디메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일}벤조산;
- [0882] 3-[(2R,4R)-4-{[(1S)-1,5-디메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-카보닐]아미노}-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]벤조산;
- [0883] 4-[(2R,4R)-4-{[(1S)-1,5-디메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-카보닐]아미노}-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란-2-일]벤조산;

- [0884] 트랜스-4-[$(2R,4R)$ -4-{[1-(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판-1-카보닐]아미노}-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산;
- [0885] 트랜스-4-[$(2R,4R)$ -4-{[1-(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판-1-카보닐]아미노}-7-(트리플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산; 및
- [0886] 4-[$(2R,4R)$ -4-{[1-(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판-1-카보닐]아미노}-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-2-일]사이클로헥산-1-카복실산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0887] 일 구현예에서, 추가적인 치료제는 CFTR 증폭제이다. CFTR 증폭제는 공지된 CFTR 조절제, 예컨대 강화제 및 보정제의 효과를 증대시킨다. CFTR 증폭제의 예는 PTI130 및 PTI-428을 포함한다. 증폭제의 예는 국제 특허 공보 제WO2015138909호 및 제WO2015138934호에 또한 개시되어 있다.
- [0888] 일 구현예에서, 추가적인 치료제는 CFTR 안정화제이다. CFTR 안정화제는 보정제, 보정제/강화제 또는 다른 CFTR 조절제 조합(들)에 의해 처리된 보정된 CFTR의 안정성을 증대시킨다. CFTR 안정화제의 예는 카보손스타트(N91115)이다. 안정화제의 예는 국제 특허 공보 제WO2012048181호에 또한 개시되어 있다.
- [0889] 일 구현예에서, 추가적인 치료제는 직접적으로 채널을 차단함으로써 또는 간접적으로 ENaC 활성을 증가시키는 프로테아제(예를 들어, 세린 프로테아제, 채널 활성화 프로테아제)의 조절에 의해 상피 나트륨 채널 차단제(ENaC)의 활성을 감소시키는 물질이다. 예시적인 이러한 물질은 카모스타트(트립신 유사 프로테아제 저해제), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, 아에롤리틱(Aerolytic), 아밀로라이드 및 VX-371을 포함한다. 상피 나트륨 채널 차단제(ENaC)의 활성을 감소시키는 추가적인 물질은 예를 들어 국제 특허 공보 제WO2009074575호 및 제WO2013043720호; 및 미국 특허 제US8999976호에서 발견될 수 있다.
- [0890] 일 구현예에서, ENaC 저해제는 VX-371이다.
- [0891] 일 구현예에서, ENaC 저해제는 SPX-101(S18)이다.
- [0892] 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 화합물 및/또는 염, 및 임의로, 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0893] 본 발명은 또한 예를 들어, 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절인자(CFTR) 단백질을 조절하고, 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절인자(CFTR) 단백질을 조절함으로써 치료 가능한 질병(낭성 섬유증, 쇼그렌 증후군, 혀장 부전증, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 만성 폐쇄성 기도 질환 포함)을 치료하기 위해 본 발명의 화합물, 염, 조성물, 및/또는 키트를 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0894] **일반 합성**
- [0895] 본 개시내용의 화합물은 화합물이 제조될 수 있는 방식을 예시하는 하기 합성 반응식 및 방법과 연결되어 더 잘 이해될 수 있다.
- [0896] 본 개시내용의 화합물은 다양한 합성 절차에 의해 제조될 수 있다. 대표적인 절차는 반응식 1 내지 3에 도시되어 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 반응식 1 내지 3에서, 변수 X^1 , X^2 , R^1 및 R^3 은 발명의 내용에 기재된 바와 같거나, 이들은 당업자에게 공지된 화학 변형을 이용하여 상기 군 중 하나로 전환될 수 있는 모이어티를 나타낸다.

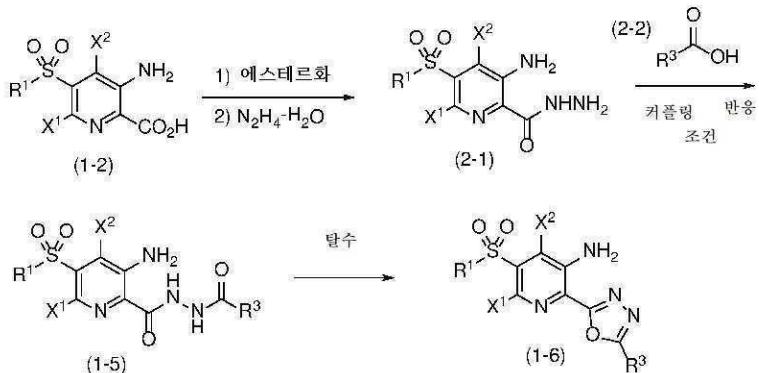
반응식 1



[0897]

[0898] 반응식 1에 도시된 바대로, 화학식 (1-6)의 화합물은 화학식 (1-1)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (1-1)의 화합물(식 중, Hal은 할로겐임)은 처음에 종래대로 또는 마이크로파 조사에 의해 가열된 용매, 예컨대 N,N-디메틸아세트아미드(이들로 제한되지는 않음) 중에 염기, 예컨대 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 또는 탄산칼륨의 존재 하에 티올(R¹-SH)과 반응하여 중간체 티오에터를 생성할 수 있다. 중간체 티오에터는 제2 단계에서 용매, 예컨대 냉각된 트리플루오로아세트산 중에 과산화수소에 의해 산화되어 화학식 (1-2)의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 (1-2)의 카복실산은 화학식 (1-4)의 아실하이드라진에 의해 커플링되어 화학식 (1-5)의 화합물을 생성할 수 있다. 카복실산 및 아실하이드라진의 혼합물로부터 화학식 (1-5)의 화합물을 생성하는 것으로 공지된 조건의 예는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(EDC, EDAC 또는 EDCI) 또는 상응하는 하이드로클로라이드 염, 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드(BOPCl), N-[디메틸아미노]-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]페리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 혼합물로부터 포스페이트 N-옥사이드 또는 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼합물로부터 포스페이트 또는 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페리디늄 3-옥사이드 혼합물로부터 포스페이트(HATU), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 2-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 혼합물로부터 포스페이트(V)(HBTU) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥사이드(T3P[®])(이들로 제한되지는 않음)와 같은 커플링 시약의 첨가를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 커플링 시약은 고체, 용액으로서 또는 고체 지지체 수지에 결합된 시약으로서 첨가될 수 있다. 커플링 시약 이외에, 보조 커플링 시약은 커플링 반응을 수월하게 할 수 있다. 커플링 반응에서 대개 사용되는 보조 커플링 시약은 4-(디메틸아미노)페리딘(DMAP), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAT) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 반응은 염기, 예컨대 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 페리딘(이들로 제한되지는 않음)의 존재 하에 선택적으로 수행될 수 있다. 커플링 반응은 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸 셀록사이드, 디클로로메탄 및 에틸 아세테이트(이들로 제한되지는 않음) 중에 수행될 수 있다. 반응은 상온에서 수행되거나 가열될 수 있다. 가열은 종래대로 또는 마이크로파 조사에 의해 달성될 수 있다. 화학식 (1-4)의 아실하이드라진은 상업적으로 이용 가능하거나, 화학식 (1-3)의 에스테르로부터 제조된다. 화학식 (1-3)의 에스테르는 용매, 예컨대 가열된 테트라하이드로푸란(이것으로 제한되지는 않음) 중에 하이드라진 수화물에 의해 처리될 수 있다. 화학식 (1-5)의 화합물은 용매, 예컨대 디클로로메탄(이것으로 제한되지는 않음) 중에 p-톨루엔설포닐 클로라이드 및 염기, 예컨대 트리에틸아민에 의한 처리에 의해 탈수되어 화학식 (1-6)의 화합물을 생성할 수 있다. R³ 치환기는 당업자에게 공지된 반응 조건하에 추가로 조작되어서 발명의 내용에 기재된 바와 같은 R³ 치환기를 생성할 수 있다. 화학식 (1-6)의 화합물은 화학식 I의 화합물을 대표한다.

반응식 2

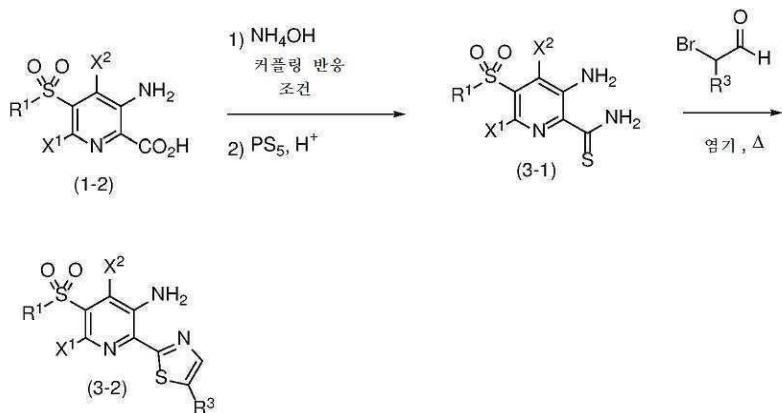


[0899]

[0900]

반응식 2에 도시된 바대로, 화학식 (1-6)의 화합물은 반응식 1에 도시된 순서에 대한 대안으로 화학식 (1-2)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (1-2)의 화합물은 2단계 공정에서 화학식 (2-1)의 화합물로 전환될 수 있다. 제1 단계에서, 화학식 (1-2)의 화합물은 산 촉매, 예컨대 황산(이것으로 제한되지는 않음)의 존재 하에 화학식 (1-2)의 화합물을 메탄올 또는 에탄올과 배합함으로써 에스테르화될 수 있다. 혼합물의 가열은 중간체 에스테르를 생성한다. 상기 중간체 에스테르는 제2 단계에서 가열된 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 중에 하이드라진 수화물에 의해 처리되어 화학식 (2-1)의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 (2-1)의 화합물은 반응식 1에 기재된 조건을 이용하여 화학식 (2-2)의 화합물에 커플링되어 카복실산을 아실하이드라진에 커플링하여 화학식 (1-5)의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 (1-5)의 화합물은 반응식 1에 기재된 바대로 탈수되어 화학식 (1-6)의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 (1-6)의 화합물은 화학식 I의 화합물을 대표한다.

반응식 3

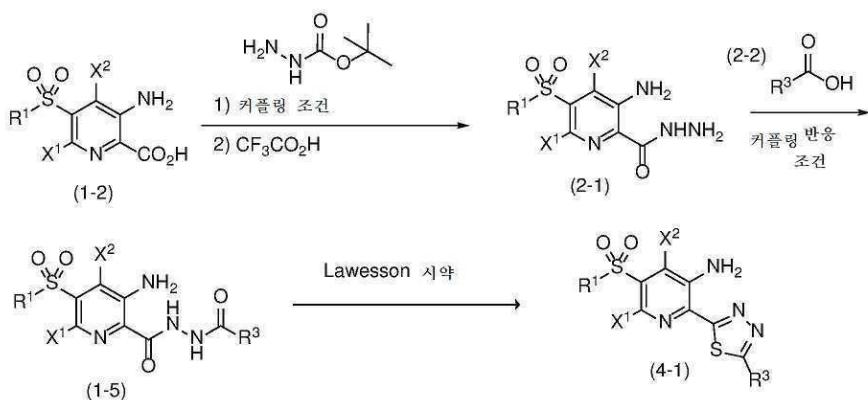


[0901]

[0902]

반응식 3에 도시된 바대로, 화학식 (3-3)의 화합물은 화학식 (1-2)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (1-2)의 화합물을 2단계 공정에서 화학식 (3-1)의 화합물로 전환할 수 있다. 화학식 (1-2)의 화합물은 또한 반응식 1에 기재된 커플링 조건을 이용하여 암모니아와 커플링되어 카복실산 및 아실하이드라진을 커플링시켜 중간체 1차 아미드를 생성할 수 있다. 상기 1차 아미드는 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 및 톨루엔(이들로 제한되지는 않음)의 가열된 혼합물 중에 산, 예컨대 1M 염산의 존재 하에 오이황화인과 반응하여 화학식 (3-1)의 티오아미드를 생성할 수 있다. 화학식 (3-1)의 티오아미드는 가열된 용매, 예컨대 2-메틸테트라하이드로푸란(이것으로 제한되지는 않음) 중에 염기, 예컨대 피리딘(이것으로 제한되지는 않음)의 존재 하에 화학식 (3-2)의 α-브로모알데하이드와 반응하여 화학식 (3-3)의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 (3-3)의 화합물은 화학식 I의 화합물을 대표한다.

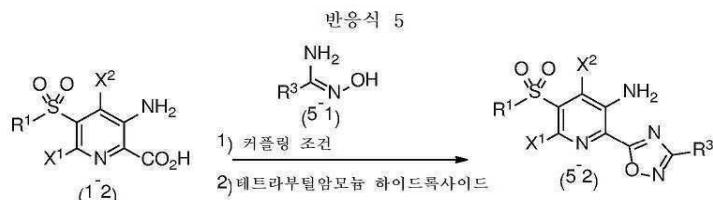
반응식 4



[0903]

[0904]

반응식 4에 도시된 바대로, 화학식 (4-1)의 화합물은 반응식 2에 도시된 것과 유사한 순서로 화학식 (1-2)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (1-2)의 화합물은 2단계 공정에서 화학식 (2-1)의 화합물로 전환될 수 있다. 제1 단계에서, 화학식 (1-2)의 화합물은 당업자에게 공지되고 문헌에서 널리 이용 가능한 표준 펩타이드 커플링 조건을 이용하여 *tert*-부틸 하이드라진카복실레이트에 커플링된다. Boc 보호된 기질은 산, 예컨대 TFA (트리플루오로아세트산)(이것으로 제한되지는 않음)에 의해 처리되어 화학식 (2-1)의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 (2-1)의 화합물은 반응식 1에 기재된 조건을 이용하여 화학식 (2-2)의 화합물에 커플링되어 카복실산을 아실하이드라진에 커플링시켜 화학식 (1-5)의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 (1-5)의 화합물은 Lawesson 시약에 의해 처리되어 화학식 (4-1)의 화합물을 생성할 수 있다. 반응은 통상적으로 용매, 예컨대 톨루엔(이것으로 제한되지는 않음) 중에 승온에서 수행된다. 화학식 (4-1)의 화합물은 화학식 I의 화합물을 대표한다.



[0905]

[0906]

반응식 5에 도시된 바대로, 화학식 (5-2)의 화합물은 화학식 (1-2)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (1-2)의 화합물은 예컨대 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]페리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 혼사플루오로포스페이트(V) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민의 존재 하에 커플링 조건을 이용하여 화학식 (5-1)의 화합물(여기서, R³은 본원에 기재된 바와 같음)과 반응할 수 있다. 반응은 통상적으로 용매, 예컨대 *N,N*-디메틸 아세트아미드(이것으로 제한되지는 않음) 중에 수행된다. 이후, 커플링된 중간체는 테트라부틸수산화암모늄에 의해 처리되어 화학식 (5-2)의 화합물을 생성할 수 있다. 반응은 통상적으로 상온에서 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란(이것으로 제한되지는 않음) 중에 수행된다. 화학식 (5-2)의 화합물은 화학식 I의 화합물을 대표한다.

[0907]

화학 합성 절차

[0908]

실시예 부문에 사용된 약어의 목록: 분에 대해 min; 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔에 대해 DBU; 탈착 화학 이온화에 대해 DCI; 디메틸 살포사이드에 대해 DMSO; 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드에 대해 EDCI; 전기분무 이온화에 대해 ESI; 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]페리디늄 3-옥사이드 혼사플루오로포스페이트에 대해 HATU; 고성능 액체 크로마토그래피에 대해 HPLC; 질량 분광법에 대해 MS; 핵 자기 공명에 대해 NMR; 중량에 대해 wt 및 초성능 액체 크로마토그래피에 대해 UPLC.

[0909]

본 발명의 화합물은 하기 일반 방법 및 절차를 이용하여 용이하게 구입 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 통상적인 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물질의 몰 비, 용매, 압력 등)이 제공되는 경우, 달리 기재되지 않은 한, 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있다고 이해될 것이다. 최적 반응 조건이 사용된 특정한 반응물질 또는 용매에 따라 변할 수 있지만, 이러한 조건은 일상적인 최적화 절차에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0910]

추가로, 당업자에게 명확한 것처럼, 종래의 보호 기능 소정의 작용기가 원치 않는 반응을 겪는 것을 막도록 필

요할 수 있다. 특정한 작용기에 대한 적합한 보호 기, 및 보호 및 탈보호에 대한 적합한 조건의 선택은 당해 분야에 널리 공지되어 있다(*Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition*; Greene, T W and Wuts, P G M, Eds.; Wiley-Interscience: New York, 1991).

[0911] 하기 방법은 상기 및 비교예에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물의 제조와 관해 자세히 제시되어 있다. 본 발명의 화합물은 유기 합성의 분야의 당업자에 의해 공지된 또는 상업적으로 구입 가능한 출발 물질 및 시약으로부터 제조될 수 있다.

[0912] 모든 시약은 상업용 등급이고, 달리 기재되지 않은 한, 추가의 정제 없이 받은 대로 사용된다. 상업적으로 구입 가능한 무수 용매는 불활성 분위기 하에 수행된 반응에 사용된다. 시약 등급 용매는, 달리 기재되지 않은 한, 모든 다른 경우에 사용된다. 칼럼 크로마토그래피는 실리카 젤(35 μm 내지 70 μm)에서 수행된다. 박층 크로마토그래피는 예비 코팅된 실리카 젤 F-254 플레이트(두께 0.25 mm)를 사용하여 수행된다. ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker Advance 300 NMR 분광기(300 MHz), Agilent 400 MHz NMR 분광기 또는 500 MHz NMR에서 기록된다. ^1H NMR 스펙트럼에 대한 화학 이동(δ)은, 내부 표준품으로서, 테트라메틸실란(δ 0.00) 또는 적절한 잔류 용매 피크, 즉 CHCl_3 (δ 7.27)에 대해 백만분율(ppm)로 보고된다. 다중항은 일중항(s), 이중항(d), 사중항의 이중항(dq), 삼중항(t), 사중항(q), 오중항(quin), 다중항(m) 및 넓음(br)으로 제공된다. 전자분무 MS 스펙트럼은 Waters 플랫폼 LC/MS 분광기에서 또는 Waters Mass 검출기 3100 분광기에 커플링된 Waters Acquity H-Class UPLC에 의해 얻어진다. 사용된 칼럼: Waters Acquity UPLC BEH (C18 1.7 μm , 2.1 mm ID x 50 mm L), Waters Acquity UPLC BEH (C18 1.7 μm , 2.1 mm ID x 30 mm L), 또는 Waters Xterra[®] MS (5 μm C18, 100 x 4.6 mm). 상기 방법은 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 구배(H_2O 은 0.1% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 또는 0.1% NH_3 을 함유함) 또는 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 구배(H_2O 은 0.05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 를 함유함) 중 어느 하나를 사용한다. 마이크로파 가열은 Biotage[®] Initiator에 의해 수행된다.

[0913] 역상 정제 방법

[0914] 트리플루오로아세트산 방법

[0915] 샘플을 Phenomenex[®] Luna[®] C8(2) 5 μm 100 Å AXIA 칼럼(30 mm x 75 mm)에서 분취용 HPLC에 의해 정제한다. 물(B) 중의 아세토니트릴(A) 및 0.1% 트리플루오로아세트산의 구배를 50 mL/분(0분 내지 1.0분 5% A, 1.0분 내지 8.5분 선형 구배 5% 내지 100% A, 8.5분 내지 11.5분 100% A, 11.5분 내지 12.0분 선형 구배 95% 내지 5% A)의 유속으로 사용한다.

[0916] Prep LC/MS 방법 TFA6

[0917] 샘플을 Phenomenex[®] Luna[®] C8(2) 5 μm 100 Å AXIA 칼럼(50 mm x 21.2 mm)에서 역상 분취용 HPLC에 의해 정제한다. 물(B) 중의 아세토니트릴(A) 및 0.1% 트리플루오로아세트산의 구배를 40 mL/분(0분 내지 0.5분 15% A, 0.5분 내지 8.0분 선형 구배 15% 내지 100% A, 8.0분 내지 9.0분 100% A, 7.0분 내지 8.9분 100% A, 9.0분 내지 9.1분 선형 구배 100% 내지 15% A, 9.1분 내지 10분 15% A)의 유속으로 사용한다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용한다: Gilson 305 및 306 펌프; Gilson 806 Manometric 모듈; Gilson UV/Vis 155 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; Gilson FC204 분획 수집기; Agilent G1968D Active Splitter; 및 Thermo MSQ Plus 질량 분광계. 시스템을 Thermo Xcalibur 2.0.7 소프트웨어 및 Microsoft Visual Basic 6.0을 이용하여 인하우스로 쓰여진 커스텀 어플리케이션의 조합을 통해 제어한다.

[0918] Prep LC/MS 방법 TFA8

[0919] 샘플을 Phenomenex[®] Luna[®] C8(2) 5 μm 100 Å AXIA 칼럼(50 mm x 21.2 mm)에서 역상 분취용 HPLC에 의해 정제한다. 물(B) 중의 아세토니트릴(A) 및 0.1% 트리플루오로아세트산의 구배를 40 mL/분(0분 내지 0.5분 35% A, 0.5분 내지 8.0분 선형 구배 35% 내지 100% A, 8.0분 내지 9.0분 100% A, 7.0분 내지 8.9분 100% A, 9.0분 내지 9.1분 선형 구배 100% 내지 35% A, 9.1분 내지 10분 35% A)의 유속으로 사용한다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용한다: Gilson 305 및 306 펌프; Gilson 806 Manometric 모듈; Gilson UV/Vis 155 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; Gilson FC204 분획 수집기; Agilent G1968D Active Splitter; 및 Thermo MSQ Plus 질량 분광계. 시스템을 Thermo Xcalibur 2.0.7 소프트웨어 및 Microsoft Visual Basic 6.0을 이용하여 인하우스로 쓰여진 커스텀 어플리케이션의 조합을 통해 제어한다.

[0920] Prep LC/MS 방법 TFA10

[0921] 샘플을 Phenomenex[®] Luna[®] C8(2) 5 μm 100 Å AXIA 칼럼(50 mm x 21.2 mm)에서 역상 분취용 HPLC에 의해 정제한다. 물(B) 중의 아세토니트릴(A) 및 0.1% 트리플루오로아세트산의 구배를 30 mL/분(0분 내지 0.2분 5% A, 0.2분 내지 3.0분 선형 구배 5% 내지 100% A, 4.1분 내지 4.5분 100% 내지 5% A, 4.5분 내지 5.0분 5% A)의 유속으로 사용한다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용한다: Gilson 305 및 306 펌프; Gilson 806 Manometric 모듈; Gilson UV/Vis 155 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; Gilson FC204 분획 수집기; Agilent G1968D Active Splitter; 및 Thermo MSQ Plus 질량 분광계. 시스템은 Thermo Xcalibur 2.0.7 소프트웨어 및 Microsoft Visual Basic 6.0을 이용하여 인하우스로 쓰여진 커스텀 어플리케이션의 조합을 통해 제어한다.

[0922] Prep LC/MS 방법 AA6

[0923] 샘플을 Phenomenex[®] Luna[®] C8(2) 5 μm 100 Å AXIA 칼럼(50 mm x 21.2 mm)에서 역상 분취용 HPLC에 의해 정제한다. 물(B) 중의 아세토니트릴(A) 및 0.1% 암모늄 아세테이트의 구배를 40 mL/분(0분 내지 0.5분 15% A, 0.5분 내지 8.0분 선형 구배 15% 내지 100% A, 8.0분 내지 9.0분 100% A, 7.0분 내지 8.9분 100% A, 9.0분 내지 9.1분 선형 구배 100% 내지 15% A, 9.1분 내지 10분 15% A)의 유속으로 사용한다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용한다: Gilson 305 및 306 펌프; Gilson 806 Manometric 모듈; Gilson UV/Vis 155 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; Gilson FC204 분획 수집기; Agilent G1968D Active Splitter; 및 Thermo MSQ Plus 질량 분광계. 시스템은 Thermo Xcalibur 2.0.7 소프트웨어 및 Microsoft Visual Basic 6.0을 이용하여 인하우스로 쓰여진 커스텀 어플리케이션의 조합을 통해 제어한다.

[0924] Prep LC/MS 방법 AA7

[0925] 샘플을 Phenomenex[®] Luna[®] C8(2) 5 μm 100Å AXIA 칼럼(50 mm x 21.2 mm)에서 역상 분취용 HPLC에 의해 정제한다. 물(B) 중의 아세토니트릴(A) 및 0.1% 암모늄 아세테이트를 40 mL/분(0분 내지 0.5분 25% A, 0.5분 내지 8.0분 선형 구배 25% 내지 100% A, 8.0분 내지 9.0분 100% A, 7.0분 내지 8.9분 100% A, 9.0분 내지 9.1분 선형 구배 100% 내지 25% A, 9.1분 내지 10분 25% A)의 유속으로 사용한다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용한다: Gilson 305 및 306 펌프; Gilson 806 Manometric 모듈; Gilson UV/Vis 155 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; Gilson FC204 분획 수집기; Agilent G1968D Active Splitter; 및 Thermo MSQ Plus 질량 분광계. 시스템은 Thermo Xcalibur 2.0.7 소프트웨어 및 Microsoft Visual Basic 6.0을 이용하여 인하우스로 쓰여진 커스텀 어플리케이션의 조합을 통해 제어한다.

[0926] 실시예 1

[0927] (5-(3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올

[0928] 단계 1: 3-아미노-5-(4-트리플루오로메톡시-페닐설플라닐)-페리딘-2-카복실산

[0929] 3-아미노-5-브로모-페리딘-2-카복실산(CAS: 870997-85-6, 3.26 g, 15 mmol), 4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-티올(CAS: 169685-29-4, 3.5 g, 18 mmol) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU, 2.22 mL, 15 mmol)의 용액을 *N,N*-디메틸아세트아미드(15 mL) 중에 제조하였다. 이 혼합물을 마이크로파 반응기에서 140°C에서 45분 동안 가열하였다. 다음에, 혼합물을 물 중의 1% 아세트산의 혼합물에 의해 회석하였다. 혼탁액을 수득하고, 이것을 후속하여 여과시켰다. 이 수집된 고체를 1% 아세트산/물 혼합물에 의해 세척한 후, 석유 에터에 의해 세척하였다. 진공 오븐에서 건조시킨 후, 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

[0930] 단계 2: 3-아미노-5-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-페리딘-2-카복실산

[0931] 3-아미노-5-(4-트리플루오로메톡시-페닐설플라닐)-페리딘-2-카복실산(12.5 g, 40 mmol, 단계 1)을 트리플루오로아세트산(80 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 열음 옥에 의해 0°C까지 냉각시켰다. 다음에, H₂O₂(14 mL, 160 mmol)를 첨가하고, 반응이 종료될 때까지 혼합물을 0°C에서 교반하였다. 후처리를 위해, 혼합물을 물 중의 1% 아세트산의 혼합물에 의해 회석하였다. 혼탁액을 수득하고, 이것을 후속하여 여과시켰다. 수집된 고체를 1% 아세트산/물 혼합물에 의해 세척한 후, 석유 에터에 의해 세척하였다. 진공 오븐에서 건조시킨 후, 표제 화합물을

수득하였다. MS (ESI+) m/z 363 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

단계 3: 3-아미노-N'-(하이드록시아세틸)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-카보하이드라지드(A-1654077.0)

10 mL의 바이알에 3-아미노-5-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-피리딘-2-카복실산(0.50 g, 1.311 mmol, 단계 2) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(3 mL)를 첨가하였다. 이후, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 혼합물(0.548 g, 1.442 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이후, 이 용액을 *N,N*-디메틸포름아미드(3 mL) 중의 2-하이드록시아세토하이드라지드(0.154 g, 1.704 mmol)를 함유하는 또 다른 20 mL 바이알로 캐뉼라를 통해 옮겼다. *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)를 세정액으로서 첨가하였다. 이후, 휴니그 염기(0.458 mL, 2.62 mmol)를 적으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20 mL) 및 5% NaHCO₃(20 mL)을 첨가하고, 생성된 이상성 혼합물을 5분 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(20 mL)에 의해 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2 x 20 mL) 및 염수(20 mL)에 의해 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 이후 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다(470 mg). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.93 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 5.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.12–7.24 (m, 2H), 7.64 (dq, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09–8.16 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.23 (s, 1H); MS (ESI-) *m/z* 433.1 [M-H]⁻.

단계 4: 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-N'-({[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}아세틸)페리딘-2-카보하이드라지드

3-아미노- N' -(하이드록시아세틸)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-카보하이드라지드(0.5315 g, 1.224 mmol, 단계 3)를 50 mL 환저 플라스크에서 10 mL의 디클로로메탄 중에 혼탁시키고, 플라스크를 얼음 욕에서 0°C까지 냉각시켰다. 트리에틸아민(0.341 mL, 2.447 mmol)을 첨가한 후, 트리이소프로필실릴 트리플루오로메탄설포네이트(0.660 mL, 2.447 mmol)를 적하로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하고, 이 때 플라스크를 실온까지 가온시키고, 추가 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물의 첨가에 의해 급냉시켰다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 풀래시 크로마토그래피를 통해 정제하고, 40 g의 실리카 겔 칼럼에서 CH_2Cl_2 중의 0% 내지 2.5% CH_3OH 의 구배에 의해 용리하여 720 mg의 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 18H), 1.08–1.19 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.60–7.68 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.11–8.20 (m, 2H), 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 591.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 5: 5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-2-[5-({[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]파리딘-3-아민

디클로로메탄 (1.8 mL) 중의 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-N'-([트리(프로판-2-일)실릴]옥시}아세틸)파리딘-2-카보하이드라지드(0.4638 g, 0.785 mmol, 단계 4) 및 트리에틸아민 (0.219 mL, 1.570 mmol)의 용액에 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(0.299 g, 1.570 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 수성 용액에 의해 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 3 mL의 디메틸 셀록사이드 및 3 mL의 메탄올로부터 침전을 통해 정제하여 268 mg의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01 (d, J = 7.1 Hz, 18H), 1.08–1.19 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.60–7.68 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11–8.20 (m, 2H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 573.1 [M+H]⁺.

단계 6: $\{5 - \{3 - 아미노 - 5 - [4 - (\text{트리플루오로메틸시})\text{베네} - 1 - \text{설포닐}\}] \text{페리딘} - 2 - \text{일}\} - 1, 3, 4 - \text{옥사디아졸} - 2 - \text{일}$)\text{메탄올}

테트라하이드로푸란(3-[(4-(트리풀루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-2-[5-((트리(프로판-2-일)실릴)옥시)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페리딘-3-아민(0.2664 g, 0.465 mmol, 단계 5)의 용액에 테트라하이드로푸란 중의 1 M, 0.465 mL, 0.465

mmol) 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 이후, 잔류물을 디클로로메탄 중에 음파처리하여 백색의 고체를 수득하고, 이것을 여과를 통해 단리하고 일정한 중량으로 건조시켜 168 mg의 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.71 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.63 (dq, J = 8.9, 1.1 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07–8.20 (m, 2H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H); MS (ESI-) m/z 414.9 [M-H]⁻.

[0940] 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]- N' -({[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}아세틸)페리딘-2-카보하이드라지드의 대안적인 제조

[0941] 단계 1: 메틸 {[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}아세테이트

[0942] 메틸 2-하이드록시아세테이트(CAS: 96-35-5, 80 g, 888.9 mmol)를 건조 N,N -디메틸포름아미드(1 l) 중의 이미 다졸(CAS: 288-32-4, 182 g, 2.7 mol)과 혼합하였다. 이 용액에, 트리이소프로필실릴 클로라이드(CAS: 13154-24-0, 228 ml, 1.1 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 상온에서 교반하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 포화 NaHCO₃(1.5 l)에 의해 급냉시키고, 후속하여 디에틸 에터에 의해 추출하였다. 합한 유기 분획을 2 M HCl(1.4 l, 2.8 mol), 물(0.5 l) 및 염수(1 l)에 의해 세척하였다. 이후, 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켜 199 g의 표제 화합물을 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0943] 단계 2: 2-{[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}아세토하이드라지드

[0944] 메틸 {[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}아세테이트(199 g, 808.4 mmol)를 테트라하이드로푸란(1 l) 중에 용해시켰다. 수성 하이드라진 용액(35% w/w, 200 ml, 2.2 mol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 다음에, 혼합물을 NaHCO₃(1.5 l)에 의해 급냉시킨 후, 에터(4 x 500 ml)에 의해 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켜 191 g의 미정제 재료를 수득하였다. 미정제 재료를 에틸 아세테이트/헵탄(500 ml, 5/95)으로부터 밤새 침전시켜 122 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0945] 단계 3: 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]- N' -({[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}아세틸)페리딘-2-카보하이드라지드

[0946] 3-아미노-5-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-페리딘-2-카복실산(107.3 g, 296.4 mmol)을 디클로로메탄(2 l) 중의 2-{[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}아세토하이드라지드(87.5 g, 355.7 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI, CAS: 1892-57-5, 68.3 g, 355.7 mmol) 및 4-디메틸아미노페리딘(CAS: 1122-58-3, 43.4 g, 355.7 mmol)과 혼합하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 다음에, 반응물을 1 N HCl 용액(1 l, 1 mol)에 의해 급냉시키고, 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 유기 층을 염수 및 H₂O에 의해 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켜 186.5 g의 표제 화합물을 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0947] 실시예 2

[0948] (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸 디하이드로겐포스페이트

[0949] 단계 1: (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸 디-*tert*-부틸 포스페이트

[0950] 1*H*-테트라졸(CH₃CN 중의 0.45M, 42.7 ml, 19.22 mmol)을 N,N -디메틸아세트아미드(19.22 ml)에 의해 회석하고, CH₃CN을 진공에서 60°C의 옥 온도에서 제거하였다. 플라스크를 실온까지 냉각시킨 후, (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올(4 g, 9.61 mmol, 실시예 1)을 일 부분으로 니트 고체로서 첨가한 후, 디-*tert*-부틸 N,N -디에틸포스포르아미다이트(4.01 ml, 14.41 mmol)를 적하로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이때 반응 용기를 실온 물 옥에 배치하고, 과산화수소(30% 수성, 2.94 ml, 96 mmol)의 적하식 첨가를 수행하였다. 40°C의 온도로의 발열 지연이 주목되었다. 플라스크를 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 생성물이 용액으로부터 침전되기 시작하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 회석하고, 물 및 염수에 의해 세척하고, 이후 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 고체 잔류물을 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 침전시켜

5.255 g의 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 5.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.53 (s, 18H); MS (ESI-) m/z 607.0 [$\text{M}-\text{H}$]⁺.

[0951] 단계 2: (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트

[0952] (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸 디-*tert*-부틸 포스페이트(5.0 g, 8.22 mmol, 단계 1)를 아세트산(20.0 mL) 중에 용해시켰다. HCl(아세트산 중의 1 M, 41.1 mL, 41.1 mmol)을 주사기를 통해 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 격렬히 교반하였다. 대략 1분 후, 고체는 용액으로부터 침전되기 시작하였다. 생성된 혼탁액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이때 고체를 프리트 깔때기에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 5 mL의 아세트산 및 2 x 10 mL의 헵坦에 의해 세척하고, 이후 진공 오븐에서 35°C에서 16시간 동안 일정한 중량으로 건조시켜 고체로서 표제 화합물(3.7 g)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 5.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 495.0 [$\text{M}-\text{H}$]⁺.

[0953] 실시예 3

[0954] 2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올

[0955] 단계 1: 메틸 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-페리딘-2-카복실레이트

[0956] CH_3OH (20 mL) 중의 3-아미노-5-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-페리딘-2-카복실산(1.08 g, 3 mmol, 실시예 1-단계 2)의 혼탁액에 몇 방울의 H_2SO_4 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉 바이알에서 70°C에서 72시간 동안 교반하였다. 다음에, 혼합물을 물에 첨가하고, 이것이 1 M NaOH 용액을 사용하여 pH = 7이 되게 하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 물에 의해 세척하고, 진공 오븐(50°C)에서 건조시켜 표제 화합물(0.93 g)을 수득하고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI+) m/z 377 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[0957] 단계 2: 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-페리딘-2-카보하이드라지드

[0958] 하이드라진 수화물(CAS: 7803-57-8, 물 중의 80%, 4 mL)을 테트라하이드로푸란(15 mL) 중의 메틸 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-페리딘-2-카복실레이트(0.92 g, 2.44 mmol, 단계 1)의 용액에 첨가하였다. 용액을 밀봉 바이알에서 55°C에서 가열하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 물 중에 회석하고, 생성된 혼탁액을 여과시켜 고체를 수득하고, 이것을 물에 의해 세척하였다. 진공 오븐(50°C)에서 후속하는 건조는 표제 화합물(0.7 g)을 제공하고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI+) m/z 377 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[0959] 단계 3: 3-아미노-*N'*-(3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-메틸프로파노일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-카보하이드라지드

[0960] 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-페리딘-2-카보하이드라지드(188 mg, 0.5 mmol, 1 당량, 단계 2)를 함유하는 1-메틸-2-페롤리디논 용액(4 mL)에, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]페리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(190 mg, 0.5 mmol, HATU, 1 당량) 및 트리에틸아민(139 μl , 1 mmol, 2 당량), 3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-메틸프로판산(72 mg, 0.5 mmol, [CAS # 114715-77-4], 1 당량)을 첨가하였다. 반응이 종료될 때까지, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 표제 화합물을 에틸 아세테이트에 의한 추출 및 합한 유기 분획의 농축 후 수득하였다. MS (ESI+) m/z 517 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[0961] 단계 4: 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-*N'*-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-2-{[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}프로파노일)페리딘-2-카보하이드라지드

[0962] 0°C에서의 디클로로메탄(15 mL) 중의 3-아미노-*N'*-(3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-메틸프로파노일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-카보하이드라지드(258 mg, 0.5 mmol, 1 당량, 단계 3) 및 트리에틸아민(28 μl , 1 mmol, 2 당량)의 혼탁액에, 트리이소프로필실릴 트리플루오로메탄설포네이트(108 μl , 1 mmol CAS: 80522-42-5, 2 당량)를 적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하고, 이후 이것을 실

온에 도달하게 하였다. 완전한 반응 후, 혼합물을 물에 첨가하고, 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 에 의해 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI+) m/z 629 [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7$]⁺.

[0963] 단계 5: 5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-2-[5-(1,1,1-트리플루오로-2-{[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}프로판-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페리딘-3-아민

건조 디클로로메탄(10 mL) 중의 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]- N' -(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-2-{[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}프로파노일)페리딘-2-카보하이드라지드(336 mg, 0.5 mmol, 1 당량, 단계 4) 및 트리에틸아민(209 μl , 1.5 mmol, 3 당량)의 용액에 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(286 mg, 1.5 mmol, CAS: 98-59-9, 3 당량)를 첨가하였다. 완료까지 혼합물을 상온에서 교반하였다. 다음에, 혼합물을 물에 의해 회석하고, 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 합한 유기 분획을 수성 NaHCO_3 에 의해 세척하고, Na_2SO_4 에 의해 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 용리제로서 석유 에터/에틸 아세테이트(9/1)를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 655 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[0965] 단계 6: 2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올

5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-2-[5-(1,1,1-트리플루오로-2-{[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}프로판-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페리딘-3-아민(98 mg, 0.15 mmol, 1 당량, 단계 5)의 테트라하이드로푸란(5 mL) 용액에, 테트라하이드로푸란 중의 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액(0.15 mL, 0.15 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 완료까지 혼합물을 상온에서 교반하였다. 다음에, 혼합물을 물에 의해 회석하고, 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용 크로마토그래피(XSelect™ CSH Prep OBD 칼럼, C18 19 x 1mm 5 μm (Waters) 및 20 mL/분의 유속에서 물(A) 및 아세토니트릴(B) 중의 0.1% 포름산의 구배를 갖는 XSelect™ CSH Prep Guard 칼럼, C18 19 x 10 mm 5 μm (Waters)를 사용하였다. 대안적으로, XBridge™ Prep OBD 칼럼, C18 19 x 100 mm 5 μm (Waters) 및 20 mL/분의 유속에서 물(A) 및 아세토니트릴(B) 중의 0.5% NH_3 의 구배를 갖는 XBridge™ Prep Guard 칼럼, C18 19 x 10 mm 5 μm (Waters))에 의해 정제하였다.

용리 후, 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 499 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.46 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.27 (br. s, 2H), 1.84 (s, 3H).

[0967] 실시예 4

1-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올

실시예 3의 합성에 기재된 절차를 이용하고, 단계 3에서 3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-메틸프로판산에 대해 3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시프로판산을 치환하고, 중간체의 하기 순서를 제공하여, 표제 화합물을 제조하였다: 3-아미노- N' -(3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시프로파노일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-카보하이드라지드(MS (ESI+) m/z 503 [$\text{M}+\text{H}$]⁺), 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]- N' -(3,3,3-트리플루오로-2-{[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}프로파노일)페리딘-2-카보하이드라지드(MS (ESI+) m/z 615 [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7$]⁺, 643 [$\text{M}-\text{CH}_3$]⁺), 5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-2-[5-(2,2,2-트리플루오로-1-{[트리(프로판-2-일)실릴]옥시}에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페리딘-3-아민(MS (ESI+) m/z 641 [$\text{M}+\text{H}$]⁺). MS (ESI+) m/z 485 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.43 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.29 (br s, 2H), 6.04 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6 Hz, 2H).

[0970] 실시예 5

[0971] (2-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3-티아졸-5-일)메탄올

[0972] 단계 1: 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-카복사미드

[0973] *N,N*-디메틸포름아미드(1.4 mL) 중의 3-아미노-5-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-페리딘-2-카복실산(140 mg,

0.386 mmol, 실시예 1-단계 2) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]페리디늄 3-옥사이드 핵사플루오로포스페이트(294 mg, 0.773 mmol, HATU)의 용액을 트리에틸아민(108 μl , 0.773 mmol)에 의해 처리하고, 실온에서 20분 동안 교반하고, 과량의 37% 수성 수산화암모늄 용액(407 μl , 3.86 mmol)에 의해 처리하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 의해 희석하고, 15분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물에 의해 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물(129 mg, 0.357 mmol, 92% 수율)을 수득하였다. MS (DCI+) m/z 362 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, 379 [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.25 (bs, 2H).

[0974]

단계 2: 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-카보티오아미드

[0975]

테트라하이드로푸란(2 mL) 중의 혼합물 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-카복사미드(80 mg, 0.221 mmol, 단계 1) 및 오이황화인(49.2 mg, 0.221 mmol)을 55°C에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl(약 10 mL) 및 툴루엔(20 mL)에 의해 처리하였다. 혼합물을 격렬히 교반하고, 2시간 동안 95°C까지 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수에 의해 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트/ CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 실리카 젤(약 3 g)에 의해 처리하고, 농축 건조시켰다. 실리카 젤 혼탁액을 예비 평형화된 25 g의 실리카 젤 칼럼 위의 DASi™-12 카트리지로 옮겼다. 헵탄 중의 20% 내지 50% 에틸 아세테이트의 구배에 의한 용리를 통한 크로마토그래피는 표제 화합물(36 mg, 0.095 mmol, 43.1% 수율)을 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.93 (br s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (br s, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

[0976]

단계 3: 2-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3-티아졸-5-카브알데하이드

[0977]

2-메틸테트라하이드로푸란 중의 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-카보티오아미드(30 mg, 0.079 mmol, 단계 2) 및 2-브로모말론알데하이드(48.0 mg, 0.318 mmol)의 혼합물을 페리딘(12.86 μl , 0.159 mmol)에 의해 처리하고, 혼합물을 90분 동안 70°C까지 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(50 mL)와 0.1 M 수성 HCl(15 mL) 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수에 의해 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과시키고, 농축시키고, CH_2Cl_2 /에틸 아세테이트 중에 재용해시키고, 실리카 젤(약 1.5 g)에 의해 처리하고, 농축 건조시켰다. 실리카 젤 혼탁액을 예비 평형화된 12 g의 실리카 젤 칼럼 위의 DASi™-12 카트리지로 옮겼다. 헵탄 중의 15% 내지 50% 에틸 아세테이트의 구배에 의한 용리는 표제 화합물(7 mg, 0.016 mmol, 20.51% 수율)을 생성하였다. MS (ESI+) m/z 462 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}$); MS (ESI-) m/z 428 [$\text{M}-\text{H}$]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.07 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

[0978]

단계 4: (2-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3-티아졸-5-일)메탄올

[0979]

메탄올(1 mL) 중의 2-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3-티아졸-5-카브알데하이드(7 mg, 0.016 mmol, 단계 3)의 용액을 과량의 NaBH_4 (5 mg)에 의해 처리하고, 실온에서 15분 동안 교반하고, 1 M 수성 HCl(5 mL)에 의해 처리하고, 에틸 아세테이트(30 mL)에 의해 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수에 의해 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 및 에틸 아세테이트의 혼합물 중에 용해시키고, 실리카 젤(약 1.5 g)에 의해 처리하고, 농축 건조시켰다. 실리카 젤 혼탁액을 예비 평형화된 4 g의 실리카 젤 칼럼 위의 DASi™-12 카트리지로 옮겼다. 헵탄 중의 50% 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배에 의한 용리를 통한 크로마토그래피는 표제 화합물(3 mg, 6.95 μmol , 42.7% 수율)을 생성하였다. MS (ESI-) m/z 430 [$\text{M}-\text{H}$]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.38 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 4.93 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H).

[0980]

실시예 6

[0981]

2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민

- [0982] 1,4-디옥산(20 mL) 및 물 (6.00 mL) 중의 요오도벤젠(696 mg, 2.162 mmol), (2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-1-일)옥실(TEMPO, 45.0 mg, 0.288 mmol) 및 (5-(3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올(300 mg, 0.721 mmol, 실시예 1)의 용액을 상온에서 30분 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 주로 원하는 생성물을 보여주었다. 혼합물을 60 mL의 에틸 아세테이트 및 20 mL의 물에 의해 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 재료를 20 mL의 에틸 아세테이트 중에 교반하고, 여과시켜 표제 화합물(177 mg, 0.458 mmol, 63.6% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 1.2 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 387 ($M+\text{H}^+$).
- [0983] 실시예 7
- [0984] (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메틸)벤젠-1-설포닐]피리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올
- [0985] 단계 1: 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메틸)페닐)티오)피콜린산
- [0986] N,N -디메틸포름아미드(150 mL) 및 4-(트리플루오로메틸)벤젠티올(11.37 mL, 83 mmol) 중의 3-아미노-5-브로모피콜린산(15.00 g, 69.1 mmol)의 용액을 20분 동안 N_2 에 의해 스파킹하였다. N -에틸- N -이소프로필프로판-2-아민(24.14 mL, 138 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 의 분위기 하에 4시간 동안 100°C까지 가열하였다. 반응물을 150 mL의 물 및 20 mL의 1 M 수성 HCl 용액의 혼합물에 천천히 붓고, 이것을 0°C까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 함유하는 플라스크에서 형성된 고체를 물(100 mL) 및 석유(30 mL x 3)에 의해 세척하고, 이후 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(19.5 g, 61.4 mmol, 89% 수율)을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 315.1 ($M+\text{H}^+$).
- [0987] 단계 2: 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)피콜린산
- [0988] 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메틸)페닐)티오)피콜린산(2.000 g, 6.36 mmol)을 트리플루오로아세트산(TFA, 15 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 얼음 욕에 의해 0°C까지 냉각시켰다. 다음에, H_2O_2 (2.60 mL, 25.5 mmol, 물 중의 30%)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20°C로 가온되게 하고, 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 물 중의 1% 아세트산의 혼합물에 의해 희석하였다. 혼탁액을 엄고, 혼합물을 후속하여 여과시켰다. 수집된 고체를 1% 아세트산/물 혼합물, 이어서 디클로로메탄/메탄올(10/1, 20 mL)에 의해 세척하였다. 고체를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(1.96 g, 5.66 mmol, 89% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (brs, 2H); MS (ESI+) m/z 347 ($M+\text{H}^+$).
- [0989] 단계 3: 3-아미노- N' -(2-하이드록시아세틸)-5-((4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)피콜리노 하이드라지드
- [0990] 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)피콜린산(3.00 g, 8.66 mmol), 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-올(0.059 g, 0.433 mmol) 및 2-하이드록시아세토하이드라지드(0.858 g, 9.53 mmol)를 N,N -디메틸포름아미드(20 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(2.491 g, 13.00 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 여과시키고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)에 의해 세척하고, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(3.4 g, 7.96 mmol, 92% 수율)을 수득하였다; MS (ESI+) m/z 419.7 ($M+\text{H}^+$).
- [0991] 단계 4: 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)- N' -(2-((트리이소프로필실릴)옥시)아세틸)피콜리노하이드라지드
- [0992] N,N -디메틸 포름아미드(50 mL) 중의 3-아미노- N' -(2-하이드록시아세틸)-5-((4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)피콜리노하이드라지드(6.00 g, 14.34 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(5.00 mL, 35.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, 트리플루오로메틸 트리이소프로필실란설포네이트(5.03 mL, 18.64 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 물(100 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과시키고, 물(50 mL x 2)에 의해 세척하고, 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)에 의해 세척하고, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물

(7.2 g, 12.53 mmol, 87% 수율)을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 575.7 ($M+H$)⁺.

[0993] 단계 5: 5-((4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)-2-(5-(((트리이소프로필실릴)옥시) 메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페리딘-3-아민

교반 자석이 구비된 250 mL의 3각 환저 플라스크를 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)- N' -(2-((트리이소프로필실릴)옥시)아세틸)페롤리노하이드라지드(3.50 g, 6.09 mmol)에 의해 충전하고, N₂의 분위기 하에 넣었다. N, N-디메틸페리딘-4-아민(0.074 g, 0.609 mmol), 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(1.742 g, 9.14 mmol) 및 아세토니트릴(35 mL)을 첨가하여 슬러리를 생성시켰다. 반응 혼합물을 50°C까지 가열하였다. N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(3.72 mL, 21.32 mmol)을 주사기를 통해 천천히 첨가하여(내부 온도는 첨가 동안 50 °C로 증가함), 반응 혼합물이 균질하게 되게 하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물(15 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 여과시키고, 고체를 물(15 mL x 2) 및 메탄올(2 x 10 mL)에 의해 세척하였다. 고체를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(3.2 g, 5.12 mmol, 84% 수율)을 수득하였다. MS (ESI+) m/z 557.2 ($M+H$)⁺.

[0995] 단계 6: (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메틸)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올

[0996] 아세토니트릴(50 mL) 중의 5-((4-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)-2-(5-(((트리이소프로필실릴)옥시)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페리딘-3-아민(5.80 g, 10.42 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 혼합하였다. 테트라하이드로푸란 중의 테트라- N -부틸암모늄 플루오라이드(1.0 M TBAF, 10.94 mL, 10.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 약 10 mL로 농축시켰다. 물(30 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과시키고, 물(2 x 30 mL) 및 메탄올(15 mL x 3)에 의해 세척하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 표제 화합물(3.57 g, 8.92 mmol, 86% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 401.0 ($M+H$)⁺.

[0997] 실시예 8

[0998] 5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드

[0999] 단계 1: 2-(2-(3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페롤리노일)하이드라지닐)-2-옥소아세트아미드

[1000] 20 mL의 바이알을 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페콜린산(0.5 g, 1.380 mmol, 단계 2 실시 예 1), 2-하이드라지닐-2-옥소아세트아미드(0.213 g, 2.070 mmol), 3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]페리딘-3-올(9.39 mg, 0.069 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(3 mL)에 의해 충전하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(0.397 g, 2.070 mmol)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 1시간 동안 가열하였다. 물(8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 여과시켜 표제 화합물(0.431 g, 0.963 mmol, 69.8% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.53 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 448 ($M+H$)⁺.

[1001] 단계 2: 5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드

[1002] 20 mL의 바이알을 2-(2-(3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페롤리노일)하이드라지닐)-2-옥소아세트아미드(390 mg, 0.872 mmol, 단계 1), 4-디메틸아미노페리딘(10.65 mg, 0.087 mmol), *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(316 mg, 1.656 mmol) 및 아세토니트릴(5.1 mL)에 의해 충전하였다. 생성된 슬러리를 45°C에서 가열하였다. 휴니그 염기(*N,N*-디이소프로필에틸아민, 0.533 mL, 3.05 mmol)를 적으로 천천히 첨가하고, 45°C에서 2시간 동안 계속해서 가열하였다. 물(8 mL)을 첨가하고, 슬러리를 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 중력을 이용하여 종이 여과시켰다. 고체를 60°C에서의 열에 의해 5 mL의 DMSO 중에 용해시키고, 냉각시키고, 여과시켰다. 생성된 고체를 진공 하에 16시간 동안 건조시켜 순수한 표제 화합물(180 mg, 0.420 mmol, 48.1% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H); MS (APCI+) m/z

430 ($M+H$)⁺.

[1003] 실시예 9

{5-[3-아미노-5-(4-플루오로벤젠-1-설포닐)파리딘-2-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}메탄올

단계 1: 3-아미노-5-((4-플루오로페닐)티오)파콜린산

3-아미노-5-브로모파콜린산(5 g, 23.04 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(50 mL) 중에 교반하였다. 4-플루오로벤젠티올(3.54 g, 27.6 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(8.05 mL, 46.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 얼음물에 천천히 붓고, pH를 1 N 수성 HCl 용액에 의해 5로 조정하였다. 고체를 여과시키고, 차가운 물, 이어서 석유 에터에 의해 세척하여 표제 화합물(5.6 g, 20.77 mmol, 90% 수율)을 수득하였다; MS (ESI+) *m/z* 265.7 ($M+H$)⁺.

[1007] 단계 2: 3-아미노-5-((4-플루오로페닐)설포닐)파콜린산

3-아미노-5-((4-플루오로페닐)티오)파콜린산(3 g, 11.35 mmol)을 트리플루오로아세트산(21 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 얼음 욕에 의해 0°C까지 냉각시켰다. 과산화수소(4.64 mL, 45.4 mmol, 물 중의 30%)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20°C로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 중의 1% 아세트산의 혼합물(150 mL)에 의해 회석하였다. 혼탁액을 수득하고, 이것을 후속하여 여과시켰다. 수집된 고체를 얼음물(200 mL)에 의해 세척하고, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(3.0 g, 10.02 mmol, 88% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (brs, 2H); MS (ESI+) *m/z* 297.7 ($M+H$)⁺.

[1009] 단계 3: 3-아미노-5-((4-플루오로페닐)설포닐)-*N'*-(2-하이드록시아세틸)파콜리노하이드라지드

디메틸 포름아미드(30 mL) 중의 3-아미노-5-((4-플루오로페닐)설포닐)파콜린산(5 g, 16.88 mmol), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.115 g, 0.844 mmol) 및 2-하이드록시아세토하이드라지드(1.672 g, 18.56 mmol)를 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(4.85 g, 25.3 mmol)를 25°C의 내부 온도에서 한 번에 첨가하였다. 용액을 25°C에서 10분 동안 교반하고, 1시간 동안 45°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 얼음물에 의해 세척하여 표제 화합물(5.7 g, 14.70 mmol, 87% 수율)을 수득하였다. MS (ESI+) *m/z* 369.7 ($M+H$)⁺.

[1011] 단계 4: 3-아미노-5-((4-플루오로페닐)설포닐)-*N'*-(2 ((트리이소프로필실릴)옥시)아세틸)파콜리노하이드라지드

3-아미노-5-((4-플루오로페닐)설포닐)-*N'*-(2-하이드록시아세틸)파콜리노하이드라지드(6.2 g, 16.83 mmol)의 용액을 0°C에서의 *N,N*-디메틸 포름아미드(45 mL) 중에 교반하였다. 트리에틸아민(7.04 mL, 50.5 mmol)을 첨가하고, 트리이소프로필실릴 트리플루오로메탄설포네이트(8.77 g, 28.6 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 얼음물에 의해 세척하여 표제 화합물(8.5 g, 15.39 mmol, 91% 수율)을 수득하였다. MS (ESI+) *m/z* 525.7 ($M+H$)⁺.

[1013] 단계 5: 5-((4-플루오로페닐)설포닐)-2-(5-(((트리이소프로필실릴)옥시)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)파리딘-3-아민

3-아미노-5-((4-플루오로페닐)설포닐)-*N'*-(2-((트리이소프로필실릴)옥시)아세틸)파콜리노하이드라지드(4 g, 7.62 mmol), *N,N*-디메틸파리딘-4-아민(0.931 g, 7.62 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(1.453 g, 7.62 mmol)의 용액을 아세토니트릴(40 mL) 중에 교반하였다. 반응 혼합물을 45°C까지 가열하였다. *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.985 g, 7.62 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 고체를 물에 의해 세척하여 표제 화합물(3.8 g, 7.13 mmol, 93% 수율)을 수득하였다. MS (ESI+) *m/z* 507.7 ($M+H$)⁺.

[1015] 단계 6: (5-(3-아미노-5-((4-플루오로페닐)설포닐)파리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올

5-((4-플루오로페닐)설포닐)-2-(5-(((트리이소프로필실릴)옥시)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)파리딘-3-아민(8

g, 15.79 mmol)의 혼합물을 아세토니트릴(120 mL) 중에 5분 동안 교반하였다. 테트라-*N*-부틸암모늄 플루오라이드(18.95 mL, 18.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온 까지 냉각시켰다. 75 mL의 물 중의 0.53 mL의 85% H₃PO₄의 용액을 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 생성된 슬러리를 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 35 mL의 CH₃CN/물의 1:5 (v/v) 용액에 의해 세척하고, 15 mL의 물에 의해 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물(5.06 g, 14.15 mmol, 90% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13–8.08 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 6. (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 351.7 (M+H)⁺.

[1017] 실시예 10

2-(5-사이클로헥실-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민

[1019] 단계 1: *tert*-부틸 2-(3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페리딘-3-아민

[1020] 20 mL의 바이알에 *N,N*-디메틸아세트아미드(4 mL) 중의 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페리딘-3-아민(100 mg, 0.276 mmol)을 첨가하였다. 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]페리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 혼합화합물(115 mg, 0.304 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.145 mL, 0.828 mmol), 이어서 *tert*-부틸 하이드라진카복실레이트(43.8 mg, 0.331 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 질소의 스트림 하에 제거하였다. 잔류물을 4 mL의 에틸 아세테이트에 의해 회석하고, 물(1x 5 mL)에 의해 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 실리카 젤 크로마토그래피(구배로서 햅탄 중의 에틸 아세테이트 사용, 5% 내지 100%, 4 g 칼럼)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.18 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).

[1021] 단계 2: 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페리딘-3-아민

[1022] 트리플루오로아세트산(1 mL, 12.98 mmol)을 *tert*-부틸 2-(3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페리딘-3-아민(100 mg, 0.276 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 질소의 스트림 하에 제거하였다. 미정제 재료를 1 mL의 햅탄 중에 혼탁시키고, 밤새 교반하였다. 생성된 고체를 여과를 통해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dq, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 2H).

[1023] 단계 3: 3-아미노-*N'*-(사이클로헥산카보nyl)-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페리딘-3-아민

[1024] 4 mL의 바이알에 *N,N*-디메틸아세트아미드(1 mL) 중의 사이클로헥산카복실산(25.7 mg, 0.201 mmol), 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]페리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 혼합화합물(170.0 mg, 0.184 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.088 mL, 0.502 mmol)을 첨가하였다. 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페리딘-3-아민(63 mg, 0.167 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 TFA6 정제 절차를 이용하여 정제하여 표제 화합물(20 mg, 24.6% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 – 8.12 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 3H), 1.62 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.43 – 1.12 (m, 6H).

[1025] 단계 4: 2-(5-사이클로헥실-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민

[1026] 4 mL의 바이알에서 3-아미노-*N'*-(사이클로헥산카보nyl)-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페리딘-3-아민(20 mg, 0.041 mmol)를 아세토니트릴(1 mL)에 첨가하였다. *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(15.68 mg, 0.082 mmol) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.022 mL, 0.123 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC에 의해 오직 50% 완전하여서, 반응 혼합물을 1주일에 걸쳐 65°C까지 가열하였다. 혼합물을 분취용 HPLC/MS 방법 TFA6을 이용하여 바로 정제하여 표제 화합물(5.2 mg, 27% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 2H), 3.17 – 2.99 (m, 1H), 2.05 (d, *J* = 12.0 Hz,

2H), 1.83 - 1.20 (m, 8H); MS (APCI+) m/z 469.0 ($M+H$)⁺.

[1027] 실시예 11

2-{5-[*(S*-메톡시(페닐)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민

[1029] 사이클로헥산카복실산에 대해 *(S*-2-메톡시-2-페닐아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 3.41 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 506.9 ($M+H$)⁺.

[1030] 실시예 12

[1031] 2-{5-[*(사이클로프로필메톡시)메틸*]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민

[1032] 사이클로헥산카복실산에 대해 2-(사이클로프로필메톡시)아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.39 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.09 - 0.94 (m, 1H), 0.56 - 0.40 (m, 2H), 0.24 - 0.15 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 471.0 ($M+H$)⁺.

[1033] 실시예 13

[1034] 2-[5-(페녹시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민

[1035] 사이클로헥산카복실산에 대해 2-페녹시아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 492.9 ($M+H$)⁺.

[1036] 실시예 14

[1037] 2-{5-[*(사이클로펜틸옥시)메틸*]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민

[1038] 사이클로헥산카복실산에 대해 2-(사이클로펜틸옥시)아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 1.83 - 1.39 (m, 8H); MS (APCI+) m/z 485.0 ($M+H$)⁺.

[1039] 실시예 15

[1040] 5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-2-{5-[*(트리플루오로메톡시)메틸*]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}파리딘-3-아민

[1041] 사이클로헥산카복실산에 대해 2-(트리플루오로메톡시)아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 5.62 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 484.9 ($M+H$)⁺.

[1042] 실시예 16

[1043] 2-{5-[*(옥솔란-3-일)옥시)메틸*]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민

- [1044] 사이클로헥산카복실산에 대해 2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 3.79 – 3.59 (m, 4H), 2.14 – 1.76 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 486.9 (M+H)⁺.
- [1045] 실시예 17
- [1046] 2-{5-[2-(메톡시에톡시)메틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1047] 단계 1: 3-아미노- N' -(2-(2-메톡시에톡시)아세틸)-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)파콜리노하이드라지드
4 mL의 바이알에 2-(2-메톡시에톡시)아세트산(N,N -디메틸아세트아미드 중의 0.4 M, 199 μl , 0.08 mmol, 1.5 당량) 및 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]파리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(N,N -디메틸아세트아미드 중의 0.12 M, 500 μl , 0.063 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 실시예 10 중의 단계 2로부터의 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)파콜리노하이드라지드(N,N -디메틸아세트아미드 중의 0.10 M, 500 μl , 0.053 mmol, 1.0 당량), 이어서 N -에틸- N -이소프로필프로판-2-아민(27 μl , 0.16 mmol, 3.0 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 절차 TFA6을 이용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [1048] 단계 2: 2-{5-[2-(메톡시에톡시)메틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
단계 1로부터의 화합물을 4 mL의 바이알로 옮기고, 툴루엔(500 μl)을 첨가하였다. Lawesson 시약(32 mg, 0.08 mmol, 1.5 당량)을 미처리로 바이알에 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 110°C까지 가열하였다. 용매를 질소의 스트림 하에 제거하였다. 물 및 디클로로메탄을 첨가하고, 혼합물을 와류시켰다. 유기 상을 제거하고, 질소의 스트림 하에 건조시키고, DMSO/CH₃OH 중에 재구성하였다. 미정제 재료를 역상 HPLC/MS 방법 AA7을 이용하여 정제하여 표제 화합물(6.4 mg, 25% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.27 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 490.9 (M+H)⁺.
- [1049] 실시예 18
- [1050] N -[(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸]사이클로프로판카보티오아미드
2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 2-(사이클로프로판카복사미도)아세트산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 1H), 1.12 – 0.99 (m, 2H), 0.99 – 0.84 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 515.8 (M+H)⁺.
- [1051] 실시예 19
- [1052] 2-{5-[*S*-(3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸]사이클로프로판카보티오아미드
2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 (*S*)-메톡시-페닐-아세트산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.31 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 3.41 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 522.8 (M+H)⁺.
- [1053] 실시예 20
- [1054] (2*S*)-2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올

- [1059] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 (*R*)-3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-메틸프로판산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 3H), 1.86 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 514.7 (M+H)⁺.
- [1060] 실시예 21
- [1061] 2-[5-{(1*R*)-1-메톡시에틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1062] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 (*R*)-2-메톡시프로판산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 – 8.14 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 4.88 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 460.9 (M+H)⁺.
- [1063] 실시예 22
- [1064] 2-[5-(1-메톡시에틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1065] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 2-메톡시프로판산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 4.88 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 460.9 (M+H)⁺.
- [1066] 실시예 23
- [1067] 2-[5-{(1*S*)-1-메톡시에틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1068] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 (*S*)-2-메톡시프로판산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 4.88 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 460.9 (M+H)⁺.
- [1069] 실시예 24
- [1070] 2-[5-[(사이클로프로필메톡시)메틸]-1,3,4-티아디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1071] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 2-(사이클로프로필메톡시)아세트산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.55 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.13 – 0.86 (m, 1H), 0.58 – 0.43 (m, 2H), 0.29 – 0.11 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 486.9 (M+H)⁺.
- [1072] 실시예 25
- [1073] 2-[5-(에톡시메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1074] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 2-에톡시아세트산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.62 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 460.9 (M+H)⁺.
- [1075] 실시예 26

- [1076] 2-[5-(메톡시메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1077] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 2-메톡시아세트산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.57 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.42 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 446.8 ($M+H$)⁺.
- [1078] 실시예 27
- [1079] 2-(5-{[(파리딘-3-일)옥시]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1080] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 2-(파리딘-3-일옥시)아세트산 하이드로클로라이드를 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.61 – 8.54 (m, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 3H), 5.79 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 509.8 ($M+H$)⁺.
- [1081] 실시예 28
- [1082] 5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]-2-{5-{(트리플루오로메톡시)메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일}파리딘-3-아민
- [1083] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 2-(트리플루오로메톡시)아세트산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 5.70 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 500.8 ($M+H$)⁺.
- [1084] 실시예 29
- [1085] 2-(5-{[(옥솔란-3-일)옥시]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1086] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 2-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)아세트산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.13 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 502.9 ($M+H$)⁺.
- [1087] 실시예 30
- [1088] 2-{5-{(디플루오로메톡시)메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1089] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 2-(디플루오로메톡시)아세트산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.9, 1.1 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 482.8 ($M+H$)⁺.
- [1090] 실시예 31
- [1091] 2-(5-{[(2S)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1092] 2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 (S)-2-(테트라하이드로푸란-2-일)아세트산을 치환하여 실시예 17에 기재된

절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 3.86 – 3.61 (m, 2H), 3.44 – 3.18 (m, 2H), 2.03 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.54 (dd, J = 12.2, 7.6 Hz, 1H); MS (APCI+) m/z 486.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1093] 실시예 32

2-(5-{[(2R)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-티아디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민

2-(2-메톡시에톡시)아세트산에 대해 (R)-2-(테트라하이드로푸란-2-일)아세트산을 치환하여 실시예 17에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 1H), 3.85 – 3.58 (m, 2H), 3.42 – 3.18 (m, 2H), 2.03 (dq, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.62 – 1.45 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 486.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1096] 실시예 33

2-{5-{[(2-메톡시에톡시)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민

사이클로헥산카복실산에 대해 2-(2-메톡시에톡시)아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.70 – 3.66 (m, 2H), 3.50 – 3.47 (m, 2H), 3.23 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 474.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1099] 실시예 34

2-{5-{[(1R)-1-메톡시에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민

사이클로헥산카복실산에 대해 (R)-2-메톡시프로판산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 2H), 4.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 444.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1102] 실시예 35

2-{5-{[(1S)-1-메톡시에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민

사이클로헥산카복실산에 대해 (S)-2-메톡시프로판산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.81 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 444.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1105] 실시예 36

2-[5-(에톡시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민

사이클로헥산카복실산에 대해 2-에톡시아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.59 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 444.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1108] 실시예 37

- [1109] 2-[5-(메톡시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1110] 사이클로헥산카복실산에 대해 2-메톡시아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.38 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 430.9 ($M+H$)⁺.
- [1111] 실시예 38
- [1112] 2-(5-{[(파리딘-3-일)옥시]메틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1113] 사이클로헥산카복실산에 대해 2-(파리딘-3-일옥시)아세트산 하이드로클로라이드를 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.52 – 8.38 (m, 3H), 8.31 – 8.24 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 493.8 ($M+H$)⁺.
- [1114] 실시예 39
- [1115] 2-{5-[(디플루오로메톡시)메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1116] 사이클로헥산카복실산에 대해 2-(디플루오로메톡시)아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 6.87 (t, J = 73.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 466.9 ($M+H$)⁺.
- [1117] 실시예 40
- [1118] 2-(5-{[(2S)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1119] 사이클로헥산카복실산에 대해 (S)-2-(테트라하이드로푸란-2-일)아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 – 8.11 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 2H), 3.28 – 3.02 (m, 2H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.57 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 470.9 ($M+H$)⁺.
- [1120] 실시예 41
- [1121] 2-(5-{[(2R)-옥솔란-2-일]메틸}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤zen-1-설포닐]파리딘-3-아민
- [1122] 사이클로헥산카복실산에 대해 (R)-2-(테트라하이드로푸란-2-일)아세트산을 치환하여 실시예 10에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 470.9 ($M+H$)⁺.
- [1123] 실시예 42
- [1124] 1-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄-1-올
- [1125] 단계 1: (S)-3-아미노-Nⁿ-(2-하이드록시프로파노일)-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)파콜리노하이드라지드

- [1126] 4 mL의 바이알에서 *N,N*-디메틸아세트아미드(1.0 mL) 중의 (S)-2-하이드록시프로판산(10.8 mg, 0.12 mmol, 1.5 당량) 및 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]페리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(36.4 mg, 0.10 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 실시예 10 단계 2로부터의 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페콜리노하이드라지드(30.0 mg, 0.08 mmol, 1.0 당량), 이어서 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(42 μ L, mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 역상 방법 TFA10을 이용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [1127] 단계 2: (S)-3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)-*N'*-(2-((트리이소프로필실릴)옥시)프로파노일)페콜리노하이드라지드
- [1128] 단계 1로부터의 정제된 재료를 500 μ L의 디클로로메탄 중에 혼탁시켰다. 트리에틸아민(30 μ L, 0.21 mmol, 2.5 당량), 이어서 TIPS 트리플레이트(트리이소프로필실릴 트리플루오로메탄설포네이트)(50 μ L, 0.21 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 의해 2회 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 에 의해 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.
- [1129] 단계 3: (S)-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)-2-(5-(1-((트리이소프로필실릴)옥시)에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페리딘-3-아민
- [1130] 단계 2로부터의 잔류물을 500 μ L의 CH_3CN 중에 용해시켰다. 4-(디메틸아미노)페리딘(0.007 M, 1 mL, 0.007 mmol, 0.1 당량) 및 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(0.14 M, 1 mL, 0.14 mmol, 1.9 당량) 스톡 용액, 이어서 디이소프로필에틸아민(50 μ L, 0.29 mmol, 4.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45°C에서 1시간 동안 가열하고, 이후 방법 TFA8을 이용하여 역상을 통해 바로 정제하였다.
- [1131] 단계 4: 1-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄-1-올
- [1132] 단계 3으로부터의 화합물을 테트라하이드로푸란(500 μ L) 중에 용해시켰다. 테트라부틸 암모늄 플루오라이드(테트라하이드로푸란 중의 1 M, 70 μ L, 0.07 mmol, 1.0 당량)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 LC에 의해 완료 까지 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용 역상 HPLC/MS 방법 TFA8을 통해 정제하였다. 정제 후, 샘플은 여전히 미량의 테트라부틸암모늄 염을 함유하였고, 동일한 방법을 이용하여 재정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ ppm 8.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 5.05 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 430.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- [1133] 실시예 43
- [1134] 2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-올
- [1135] (S)-2-하이드록시프로판산에 대해 2-하이드록시-2-메틸프로판산을 치환하여 실시예 42에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ ppm 8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 1.61 (s, 6H); MS (APCI+) m/z 444.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- [1136] 실시예 44
- [1137] (1*S*)-1-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-페닐에탄-1-올
- [1138] (S)-2-하이드록시프로판산에 대해 (S)-2-하이드록시-3-페닐프로판산을 치환하여 실시예 42에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ ppm 8.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 – 7.17 (m, 5H), 5.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 7.1, 4.7$ Hz, 2H); MS (APCI+) m/z 506.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1139] 실시예 45

[1140] (*S*)-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)(페닐)메탄올

[1141] (*S*-2-하이드록시프로판산에 대해 (*S*-2-하이드록시-2-페닐아세트산을 치환하여 실시예 42에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 2H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.29 (m, 3H), 6.11 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 492.9 (M+H)⁺.

[1142] 실시예 46

[1143] 2-[3-(2-메톡시프로판-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민

[1144] 4 mL의 바이알에 *N,N*-디메틸 아세트아미드(1 mL) 중의 3-아미노-5-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)설포닐)페콜린 산(60.4 mg, 0.167 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]페리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(69.7 mg, 0.183 mmol, 1.1 당량) 및 *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.087 mL, 0.500 mmol, 3.0 당량), 이어서 (*Z*)-*N'*-하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드(26.4 mg, .2 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이때에 이것은 LC/MS에 의해 완료되었다. 용매를 질소의 스트립 하에 제거하였다. 잔류물을 2 mL의 디클로로메탄에 의해 회석하고, 물(1x 5 mL)에 의해 세척하였다. 제1 단계로부터의 잔류물을 1 mL의 테트라하이드로푸란에 의해 회석하였다. 테트라부틸수산화암모늄(물 중의 40 중량%, 108 mg, 0.167 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 질소의 스트립 하에 제거하였다. 잔류물을 0.5 mL의 CH₃CN 중에 용해시키고, 4 mL의 교반하는 물에 30분 동안 첨가하였다. 물을 피펫을 통해 제거하고, 고체를 DMSO 중에 용해시키고, 방법 TFA8을 이용하여 역상 HPLC/MS에서 정제하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 – 8.15 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.63 (s, 6H); MS (APCI+) m/z 458.8 (M+H)⁺.

[1145] 실시예 47

[1146] 2-[3-(1-메톡시에틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민

[1147] (*Z*)-*N'*-하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드에 대해 *N'*-하이드록시-2-메톡시-프로판아미딘을 치환하고, 제1 단계 및 제2 단계 둘 모두 후에 샘플을 정제함으로써 실시예 46에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 4.69 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 444.9 (M+H)⁺.

[1148] 실시예 48

[1149] 2-[3-(옥산-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민

[1150] (*Z*)-*N'*-하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드에 대해 *N'*-하이드록시테트라하이드로페란-4-카복사미딘을 치환하고, 제1 단계 및 제2 단계 둘 모두 후에 샘플을 정제함으로써 실시예 46에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 3.96 – 3.88 (m, 2H), 3.50 (td, J = 11.5, 2.3 Hz, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 470.8 (M+H)⁺.

[1151] 실시예 49

[1152] 2-{3-[4-(플루오로페녹시)메틸]-1,2,4-옥사디아졸-5-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민

[1153] (*Z*)-*N'*-하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드에 대해 2-(4-플루오로페녹시)-*N'*-하이드록시-아세트아미딘을 치환하고, 제1 단계 및 제2 단계 둘 모두 후에 샘플을 정제함으로써 실시예 46에 기재된 절차에 따라 표제

화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.20 – 7.06 (m, 4H), 5.38 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 510.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1154] 실시예 50

2-[3-(사이클로프로필메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민

(Z)- N' -하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드에 대해 2-사이클로프로필- N' -하이드록시-아세트아미딘을 치환하고, 제1 단계 및 제2 단계 둘 모두 후에 샘플을 정제함으로써 실시예 46에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 2.75 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.19 – 1.14 (m, 1H), 0.58 – 0.49 (m, 2H), 0.32 – 0.24 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 440.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1157] 실시예 51

2-{3-[(옥솔란-2-일)메틸]-1,2,4-옥사디아졸-5-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민

(Z)- N' -하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드에 대해 N' -하이드록시-2-테트라하이드로푸란-2-일-아세트아미딘을 치환하고, 제1 단계 및 제2 단계 둘 모두 후에 샘플을 정제함으로써 실시예 46에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 4.29 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.00 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 470.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1160] 실시예 52

2-(3-사이클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민

(Z)- N' -하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드에 대해 N' -하이드록시사이클로프로판카복사미딘을 치환하고, 제1 단계 및 제2 단계 둘 모두 후에 샘플을 정제함으로써 실시예 46에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 1.19 – 1.09 (m, 2H), 1.10 – 1.01 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 426.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1163] 실시예 53

2-{3-(옥솔란-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일}-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민

(Z)- N' -하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드에 대해 N' -하이드록시테트라하이드로푸란-3-카복사미딘을 치환하고, 제1 단계 및 제2 단계 둘 모두 후에 샘플을 정제함으로써 실시예 46에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 4.07 (dd, J = 8.5, 7.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 4H), 2.42 – 2.15 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 456.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1166] 실시예 54

2-(3-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-3-아민

(Z)- N' -하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드에 대해 N' -하이드록시-2,2-디메틸-프로판아미딘을 치환하고, 제1 단계 및 제2 단계 둘 모두 후에 샘플을 정제함으로써 실시예 46에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (APCI+) m/z 442.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- [1169] 실시예 55
- [1170] 2-[3-(2-메톡시에틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민
- [1171] (\mathcal{Z})- N' -하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드에 대해 N' -하이드록시-3-메톡시-프로판아미딘을 치환하고, 제1 단계 및 제2 단계 둘 모두 후에 샘플을 정제함으로써 실시예 46에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 3.78 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.3 Hz, 2H); MS (APCI+) m/z 444.9 (M+H)⁺.
- [1172] 실시예 56
- [1173] 2-[3-(메톡시메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-3-아민
- [1174] (\mathcal{Z})- N' -하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드에 대해 N' -하이드록시-3-메톡시-아세트아미딘을 치환하고, 제1 단계 및 제2 단계 둘 모두 후에 샘플을 정제함으로써 실시예 46에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.42 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 430.9 (M+H)⁺.
- [1175] 실시예 57
- [1176] (5-{3-아미노-4-클로로-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올
- [1177] {5-[3-아미노-5-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-페리딘-2-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-메탄올(200 mg, 0.48 mmol)을 아세트산(5 mL) 중에 용해시켰다. N-클로로숙신이미드(CAS: 128-09-6, 640 mg, 4.8 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하고, 생성된 혼탁액을 여과시켜 250 mg의 미정제 재료를 수득하였다. 미정제 재료를 역상 분취용 HPLC(97% 10 mM NH₄HCO₃/pH 10, 3% CH₃CN)에 의해 정제하여 실시예 57 및 실시예 64. 실시예 57인 2개의 위치이성질체를 수득하였다: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.34 (s, 1H), 8.09–8.14 (m, 2H), 7.64–7.68 (m, 2H), 7.45 (br. s., 2H), 6.03 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 451 [M+H]⁺. 실시예 64: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.16 – 8.20 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 6.07 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.2 Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 451 [M+H]⁺.
- [1178] 실시예 58
- [1179] (5-{3-아미노-5-[3-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올
- [1180] 단계 1: 메틸 2-트리이소프로필실릴옥시아세테이트
- [1181] 트리-이소프로필클로라이드(CAS: 13154-24-0, 228 mL, 1067 mmol)를 N₂ 분위기 하에 건조 N,N -디메틸포름아미드 (1 L) 중의 메틸-글라이콜레이트(CAS: 96-35-5, 80 g, 889 mmol) 및 이미다졸(CAS: 288-32-4, 182 g, 1067 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. 밤새 교반한 후, 박층 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에터, 35:65)는 출발 재료의 완전한 소모를 보여주었다. 반응 혼합물을 1.5 L의 포화 수성 NaHCO₃ 용액에 의해 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 디에틸 에터에 의해 추출하였다. 유기 층을 후속하여 1.4 L의 2 N 수성 HCl(2.8 mol), 0.5 L의 H₂O 및 1 L의 염수에 의해 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켜 미정제 표제 화합물 수득하고, 이것을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.
- [1182] 단계 2: 2-트리이소프로필실릴옥시아세토하이드라지드
- [1183] 메틸 2-트리이소프로필실릴옥시아세테이트(199 g, 889 mmol)를 테트라하이드로푸란(1 L) 중에 용해시켰다. 하이드라진 1수화물(CAS: 7803-57-8, 35%w/w, 203 mL, 2.222 mol)을 첨가하고, 혼합물을 환류시켰다. 환류에서 밤새 교반한 후, 박층 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에터, 5:95)는 출발 재료의 완전한 소모를 보여주

었다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO_3 용액(1.5 mL)에 의해 급냉시켰다. 생성된 용액을 디에틸 에터(4 x 500 mL)에 의해 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켜 약스질의 고체로서 191 g의 미정제 재료를 수득하였다. 에틸 아세테이트/헵탄(5%, 500 mL)으로부터의 정제는 122 g의 표제 화합물을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.76 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (d, $J=4.3$ Hz, 2H), 1.19–1.05 (m, 21H).

[1184] 단계 3: 3-아미노-5-(3-트리플루오로메톡시-페닐설포닐)-피리딘-2-카복실산

3-아미노-5-브로모-피리딘-2-카복실산(CAS: 870997-85-6, 500 mg, 2.3 mmol), 3-(트리플루오로메톡시) 벤젠티올(CAS: 220239-66-7, 534 mg, 2.76 mmol) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(0.344 mL, 2.3 mmol)의 용액을 *N,N*-디메틸아세트아미드(2 mL) 중에 제조하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기(Biotage, SW 버전 2.2)에서 150°C에서 45분 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO_3 에 의해 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켜 783 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1186] 단계 4: 3-아미노-5-(3-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-피리딘-2-카복실산

3-아미노-5-(3-트리플루오로메톡시-페닐설포닐)-피리딘-2-카복실산(783 mg, 2.37 mmol)을 트리플루오로아세트산(5 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 열음 욕에 의해 0°C까지 냉각시켰다. 다음에, H_2O_2 (물 중의 30%, 0.968 mL, 9.48 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 중의 1% 아세트산(10 mL)에 의해 희석하였다. 혼탁액을 수득하고, 이것을 후속하여 여과시켰다. 수집된 고체를 1% 아세트산, 이어서 석유 에터에 의해 세척하여 652 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1188] 단계 5: 3-아미노-5-(3-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-피리딘-2-카복실산 *N'*-(2-트리이소프로필실라닐옥시-아세틸)-하이드라지드

3-아미노-5-(3-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-피리딘-2-카복실산(336 mg, 0.93 mmol)을 함유하는 디클로로메탄 용액(10 mL)에 디이소프로필에틸아민(0.323 mL, 1.86 mmol), *N*-(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 핵사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드(354 mg, 0.93 mmol) 및 2-트리이소프로필실릴옥시아세토하이드라지드(231 mg, 0.93 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 반응이 완료될 때까지 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물에 의해 희석하고, 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 유기 층을 NaHCO_3 에 의해 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켜 540 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1190] 단계 6: 5-(3-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-2-(5-트리이소프로필실라닐옥시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일아민

3-아미노-5-(3-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-피리딘-2-카복실산 *N'*-(2-트리이소프로필실라닐 옥시-아세틸)-하이드라지드(540 mg, 0.91 mmol)를 아르곤 분위기 하에 디클로로메탄 중에 토실 클로라이드(522 mg, 2.74 mmol) 및 트리에틸아민(381 μ L, 2.74 mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 수성 NaOH 에 의해 급냉시키고, 후속하여 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 유기 층을 물에 의해 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켜 670 mg의 미정제 재료를 수득하였다. 미정제를 재료를 칼럼 크로마토그래피(용리제로서 디클로로메탄을 사용)에 의해 정제하여 68 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1192] 단계 7: {5-[3-아미노-5-(3-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-피리딘-2-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-메탄올

5-(3-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-2-(5-트리이소프로필실라닐옥시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일아민(68 mg, 0.12 mmol)을 테트라하이드로푸란(2 mL) 중에 용해시켰다. 용액 of 테트라부틸 암모늄 플루오라이드(CAS: 429-41-4, 테트라하이드로푸란 중의 1 M, 0.12 mL, 0.12 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 미정제 재료를 H_2O 에 의해 급냉시키고, 에틸 아세테이트에 의해 추출하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켜 56 mg의 미정제 재료를 수득하였다. 디클로로메탄 중에 마쇄 후, 14 mg의 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.82 – 7.87 (m, 1H), 7.78 – 7.82 (m, 1H), 7.27

(s, 2H), 6.02 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]⁺.

[1194] 실시예 59

(5-{3-아미노-5-[2-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올

3-(트리플루오로메톡시) 벤젠티올에 대해 2-(트리플루오로메톡시)-벤젠티올(CAS: 175278-01-0)을 치환하여 실시예 58에 기재된 바대로 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.90 – 7.95 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.02 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]⁺.

[1197] 실시예 60

5-아미노-*N*-벤질-6-[5-(하이드록시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-*N*-메틸페리딘-3-설폰아미드

단계 1: 3-아미노-5-브로모-페리딘-2-카복실산 *N'*-(2-트리이소프로필실라닐옥시-아세틸)-하이드라지드

3-아미노-5-브로모-페리딘-2-카복실산(CAS: 870997-85-6, 10 g, 46 mmol)을 함유하는 디클로로메탄 용액(200 mL)에 디이소프로필에틸아민(16 mL, 92 mmol), *N*-(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]페리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드(17.49 g, 46 mmol) 및 2-트리이소프로필실릴옥시아세토하이드라지드(11.35 g, 46 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 의해 회석하고, 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃에 의해 세척하고, Na₂SO₄에 의해 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 25.37 g의 표제 화합물을 수득하였다.

단계 2: 3-아미노-5-(4-메톡시-벤질설플라닐)-페리딘-2-카복실산 *N'*-(2-트리이소프로필실라닐옥시 아세틸)-하이드라지드

3-아미노-5-브로모-페리딘-2-카복실산, *N*'-(2-트리이소프로필실라닐옥시-아세틸)-하이드라지드(1 g, 2.2 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.768 mL, 4.4 mmol) 및 툴루엔(10 mL)의 혼합물에 의해 충전된 용기를 배기시키고, 반응 용기를 아르곤에 의해 충전하였다. 다음에, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)-클로로폼 부가물(68 mg, 0.07 mmol), Xantphos(4,5-비스(디페닐포스파노)-9,9-디메틸크산텐(76 mg, 0.13 mmol) 및 (4-메톡시-페닐)-메탄티올(432 mg, 2.8 mmol))을 첨가하였다. 반응 용기를 아르곤에 의해 1회 더 충전하고, 반응 혼합물을 110°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카(용리제로서 에틸 아세테이트를 사용)의 플러그를 통해 여과시키고, 농축시켜 759 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

단계 3: 5-(4-메톡시-벤질설플라닐)-2-(5-트리이소프로필실라닐옥시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페리딘-3-일아민

3-아미노-5-(4-메톡시-벤질설플라닐)-페리딘-2-카복실산 *N*'-(2-트리이소프로필실라닐옥시 아세틸)-하이드라지드(160 mg, 0.29 mmol)를 아르곤 분위기 하에 디클로로메탄(10 mL) 중의 토실 클로라이드(166 mg, 0.87 mmol) 및 트리에틸아민(0.121 mL, 0.87 mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N 수성 NaOH에 의해 급냉시키고, 후속하여 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 유기 층을 물에 의해 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켜 360 mg의 미정제 재료를 수득하였다. 미정제 재료를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 5 g 칼럼, 디클로로메탄에 의해 용리됨)에 의해 추가로 정제하여 69 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

단계 4: 5-아미노-6-(5-트리이소프로필실라닐옥시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페리딘-3-설포닐 클로라이드

CH₃CN/아세트산/H₂O = 7:0.37:0.18의 2 mL의 혼합물 중의 5-(4-메톡시-벤질설플라닐)-2-(5-트리이소프로필실라닐옥시메틸[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페리딘-3-일아민(69 mg, 0.14 mmol)의 혼합물을 얼음 욕 중에 냉각시키고, 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인(CAS: 118-52-5, 54 mg, 0.28 mmol)에 의해 분액으로 처리하였다. 첨가가 완료되었을 때, 생성된 혼탁액을 0°C에서 90분 동안, 이후 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 회석하고, 물에 의해 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 98 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

단계 5: 5-아미노-6-(5-트리이소프로필실라닐옥시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페리딘-3-설폰산 벤질-메틸-아

미드

- [1208] 디클로로메탄(2 mL) 중의 5-아미노-6-(5-트리이소프로필실라닐옥시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-설포닐 클로라이드(98 mg, 0.21 mmol)의 혼탁액을 피리딘(0.051 mL, 0.63 mmol) 및 N-메틸-벤질아민(CAS: 103-67-3, 0.037 mL, 0.28 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 2 g 칼럼, 용리체로서 디클로로메탄)에 의해 정제하여 36 mg의 표제 화합물을 수득하였다.
- [1209] 단계 6: 5-아미노-N-벤질-6-[5-(하이드록시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-N-메틸-피리딘-3-설폰아미드
- [1210] 5-아미노-6-(5-트리이소프로필실라닐옥시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-설폰산 벤질-메틸-아미드(36 mg, 0.07 mmol)를 테트라하이드로푸란(1 mL) 중에 용해시켰다. 테트라부틸 암모늄 플루오라이드의 용액(TBAF, CAS: 429-41-4, 테트라하이드로푸란 중의 1 M, 0.02 mL, 0.02 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 대부분의 테트라하이드로푸란을 제거하였다. 반응 혼합물을 H₂O에 의해 급냉시키고, 에틸 아세테이트에 의해 추출하고, (Na₂SO₄에 의해) 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 18 mg의 미정제 생성물을 제공하였다. 생성된 미정제 재료를 디클로로메탄에 의해 마쇄하여 3 mg의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.42 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.04 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), MS (ESI+) m/z 376 [M+H]⁺.
- [1211] 실시예 61
- [1212] {5-[3-아미노-5-(벤젠설포닐)피리딘-2-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}메탄올
- [1213] 3-(트리플루오로메톡시) 벤젠티올에 대해 3-벤젠티올(CAS: 108-98-5)을 치환하여 실시예 58에 기재된 바대로 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 – 8.04 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.80 (m, 1H), 7.66 – 7.71 (m, 2H), 7.26 (br. s, 2H), 6.01 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 333 [M+H]⁺.
- [1214] 실시예 62
- [1215] (5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메틸)벤젠-1-설포닐]피리딘-2-일}-1,3,4-티아디아졸-2-일)메탄올
- [1216] 단계 1: 5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2-[5-(트리이소프로필실릴옥시메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]피리딘-3-아민
- [1217] 건조 툴루엔(8 mL) 중의 3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-N'-(2-트리이소프로필실릴옥시아세틸)피리딘-2-카보하이드라지드(200 mg, 0.35 mmol)의 혼탁액에 Lawesson 시약(CAS 19172-47-5호, 155 mg, 0.38 mmol)을 첨가하고, 용액을 1시간 동안 환류시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 추출하고, (Na₂SO₄에 의해) 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 178 mg의 미정제 재료를 수득하였다. 미정제 재료를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 2 g 칼럼, 용리체는 디클로로메탄임)에 의해 정제하여 107 mg의 표제 화합물을 수득하였다.
- [1218] 단계 2: [5-[3-아미노-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2-피리딜]-1,3,4-티아디아졸-2-일] 메탄올
- [1219] 5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2-[5-(트리이소프로필실릴옥시메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]피리딘-3-아민(107 mg, 0.18 mmol)을 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 테트라부틸 암모늄 플루오라이드(TBAF, CAS: 429-41-4, 테트라하이드로푸란 중의 1 M, 0.18 mL, 0.18 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 대부분의 테트라하이드로푸란을 제거하였다. 반응 혼합물을 H₂O에 의해 급냉시키고, 에틸 아세테이트에 의해 추출하고, (Na₂SO₄에 의해) 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 140 mg의 미정제 재료를 수득하였다. 디클로로메탄에 의해 마쇄한 후, 36 mg의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.29 (br. s., 1H), 4.89 (br. s., 2H), MS (ESI+) m/z 417

$[M+H]^+$, MS (ESI+) m/z 417 $[M+H]^+$.

[1220] 실시예 63

(5-{3-아미노-6-브로모-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올

5-[3-아미노-5-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-파리딘-2-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-메탄올(200 mg, 0.48 mmol)을 아세트산(5 mL) 중에 용해시켰다. N-브로모숙신이미드(NBS, 85 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가 NBS(170 mg, 0.41 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 또 다른 24시간 동안 교반하였다. 다시, NBS의 추가 분량(340 mg, 0.82 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 추출하고, 포화 수성 NaHCO_3 에 의해 세척하였다. 유기 상을 합하고, (Na_2SO_4 에 의해) 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 380 mg의 미정제 재료를 수득하였다. 미정제 재료를 역상 분취용 HPLC(용리제의 혼합물을 사용, 97% 10 mM NH_4HCO_3 /pH 10 3% CH_3CN)에 의해 정제하여 표제 화합물(실시예 63) 및 실시예 66을 수득하였다. 실시예 63: ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.34 (s, 1H), 8.09–8.14 (m, 2H), 7.64–7.68 (m, 2H), 7.45 (br. s., 2H), 6.03 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 496 $[M+H]^+$. 실시예 66: ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.64 (m, 2H), 6.07 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 4.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 496 $[M+H]^+$.

[1223] 실시예 64

(5-{3-아미노-6-클로로-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올

{5-[3-아미노-5-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-파리딘-2-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-메탄올(200 mg, 0.48 mmol)을 아세트산(5 mL) 중에 용해시켰다. N-클로로숙신이미드(CAS: 128-09-6, 640 mg, 4.8 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하고, 생성된 현탁액을 여과시켜 250 mg의 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 재료를 역상 분취용 HPLC(용리제 97% 10 mM NH_4HCO_3 /pH 10 3% CH_3CN 의 혼합물 사용)를 사용하여 정제하여 실시예 57 및 표제 화합물인 위치이성질체 둘 모두를 수득하였다. 실시예 64: ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.16 – 8.20 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 6.07 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.2 Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 451 $[M+H]^+$.

[1226] 실시예 65

(5-{3-아미노-5-[2-(프로판-2-일)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올

3-(트리플루오로메톡시) 벤젠티올에 대해 2-이소프로필-벤젠티올(CAS: 6262-87-9)을 치환하여 실시예 58에 기재된 바대로 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.01 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.64 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H), MS (ESI+) m/z 375 $[M+H]^+$.

[1229] 실시예 66

(5-{3-아미노-4-브로모-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]파리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메탄올

5-[3-아미노-5-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-파리딘-2-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-메탄올(200 mg, 0.48 mmol)을 아세트산(5 mL) 중에 용해시켰다. N-브로모숙신이미드(NBS, 85 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가 NBS(170 mg, 0.41 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 또 다른 24시간 동안 교반하였다. NBS의 추가 분량(340 mg, 0.82 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 추출하고, 포화 수성 NaHCO_3 에 의해 세척하였다. 유기 상을 합하고, (Na_2SO_4 에 의해) 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 380 mg의 미정제 재료를 수득하였다. 미정제 재료를 역상 분취용 HPLC(용리제, 97% 10 mM NH_4HCO_3 /pH 10 3% CH_3CN 을 사

용)에 의해 정제하여 표제 화합물 및 실시예 63을 수득하였다. 실시예 63: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.34 (s, 1H), 8.09–8.14 (m, 2H), 7.64–7.68 (m, 2H), 7.45 (br. s., 2H), 6.03 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 496 [M+H] $^+$. 실시예 66: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.64 (m, 2H), 6.07 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 4.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 496 [M+H] $^+$.

[1232] 실시예 67

[1233] 2-(5-{3-아미노-5-[4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-설포닐]페리딘-2-일}-1,2,4-옥사디아졸-3-일)에탄-1-올

[1234] (Z)- N' -하이드록시-2-메톡시-2-메틸프로판이미다미드에 대해 N' ,3-디하이드록시프로판이미다미드를 치환하고, 제1 단계 및 제2 단계 둘 모두 후 샘플을 정제함으로써 실시예 46에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 4.83 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.84 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 431.0 (M+H) $^+$.

[1235] 생물학적 실시예

[1236] 생물학적 실시예 부문에 사용된 약어의 목록: 사이클릭 아데노신 모노포스페이트에 대해 cAMP; 디메틸 설풍사이드에 대해 DMSO; 둘째코 인산염 완충된 식염수에 대해 D-PBS; 및 인산염 완충된 식염수에 대해 PBS.

[1237] 시험관내 검정

[1238] CFTR- $\Delta F508$ 돌연변이에 대한 YFP-할라이드 유입 검정

[1239] YFP 할라이드 유입 검정은 낭성 섬유증 기관지 상피 세포주 CFBE41o-에서 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절인자 (CFTR) 채널의 기능성을 측정하였다. 검정은 막에서 존재하는 CFTR 채널의 개방 가능성을 증가시키는 화합물의 역량을 평가하도록 사용되었다. 이것은 황색 형광 단백질(yellow fluorescent protein: YFP) 변이체 YFP H148Q, I152L, F47L이 Cl $^-$ 및 I $^-$ 와 같은 할라이드 이온에 의해 실질적으로 급냉되는 이의 형광을 가진다는 관찰을 이용한다(Galietta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220–224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3; Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. Nat. Biotechnol. 20, 87–90. doi:10.1038/nbt0102-87).

[1240] 이 목적을 위해, CFBE41o-세포를 384웰 플레이트에서 시딩하였다(3000개의 CFBE 세포/웰). 시딩 후 1일에, CFTR $\Delta F508$ 돌연변이체 및 YFP 리포터의 발현을 지시하는 아데노바이러스 벡터에 의해 CFBE 세포를 형질도입하였다. 세포를 24시간 동안 27°C, 5% CO $_2$ 에서 항온처리하여 적절한 풀딩 및 CFTR 채널의 막으로의 이동을 허용하거나, 24시간 동안 37°C에서 CFTR 조절제에 의해 처리하였다.

[1241] 다음날, 10분 동안 30 μl 의 전체 용적(Gibco로부터, 카탈로그 14090-041호) 중에 1xD-PBS 중에 cAMP 유도물질 포스콜린(10.67 μM) 및 시험 화합물에 의한 처리에 의해 CFTR 채널을 활성화한 후, 30 μl 의 요오다이드 용액 (375 mM NaI, 7.5 mM KI, 1.76 mM KH₂PO₄, 10.1 mM Na₂HPO₄, 13.75 mM 글루코스)을 첨가하였다. FDSS/ μ 세포 (Hamamatsu)에서 2분 동안 요오다이드의 주입 직후 형광의 I $^-$ 유도된 급냉을 기록하였다. 채널 개방을 증가시키는 화합물의 역량은 형광의 감소와 직접적으로 상관되고, (1-(36초 후 형광(F)/주입 전의 형광(F0)))으로 표시되고, EC₅₀은 화합물 농도 선도에 대해 (1-F/F0)으로부터 유도되었다.

표 I. 본 발명의 화합물의 CFTR-Δ F508에 대한 YFP-할라이드 유입 검정에 의해 측정된 예시적인 EC₅₀.

화합물 번호	활성화(%)	EC ₅₀ (nM)	화합물 번호	활성화(%)	EC ₅₀ (nM)
1	113.82	5.57	34	102.19	21.34
3	120.51	2.36	35	98.52	20.83
4	103.69	1.8	36	102.03	12.27
5	58.29	>667	37	119.85	28.66
6	86.03	78.11	38	109.05	223.95
7	109.69	5.8	39	119.45	9.88
8	93.73	299.95	40	106.65	36.75
9	104.65	96.75	41	96.97	41.3
10	106.5	14.87	42	109.65	1.57
11	109.82	35.07	43	110.8	<0.77
12	100.38	8.52	44	105.25	1.63
13	100.57	327.1	45	109.25	1.13
14	116.8	67.87	46	82.3	>1660
15	113.65	6.94	47	59.4	>1660
16	110.75	78.12	48	6.28	>4900
17	117.3	11.39	49	29.2	>3325
18	106.2	9.09	50	45.59	>1660
19	97.54	349.8	51	23.23	>3325
20	97.45	8.12	52	3.42	>4900
21	109.42	8.54	53	15.28	>4900
22	112.9	15.17	54	12.02	>4900
23	100.92	37.09	55	2.76	>4900
24	100.82	13.75	57	93.64	2.41
25	104.42	4.4	58	104.91	3.51
26	101.69	3.33	59	106.56	4.25
27	96.45	150.75	60	122.9	15.31
28	50.3	1660	61	97.36	97.4
29	102.9	16.04	62	113	<0.44
30	94.98	3.61	63	109.95	<0.39
31	102.85	36.92	64	122	<0.46
32	105.02	36.55	65	106.55	<1.05
33	103.5	39.84	66	<1.18	100.47

[1242]

CFTR-G551D 돌연변이에 대한 YFP-할라이드 유입 검정

[1244]

YFP 할라이드 유입 검정은 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절인자(CFTR) 채널의 작용성을 측정하였다. 막에서 존재하는 돌연변이체 CFTR 채널의 채널 개방을 증가시키는 화합물의 역량을 평가하도록 검정을 이용하였다. 이것은 황색 형광 단백질(YFP) 변이체 YFP H148Q, I152L, F47L이 Cl⁻ 및 I⁻와 같은 할라이드 이온에 의해 실질적으로 급냉되는 이의 형광을 가진다는 관찰을 이용한다(Galietta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220-224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3).

[1245]

이 목적을 위해, HEK293 세포를 96웰 플레이트에서 시딩하였다. 시딩 동안, CFTR G551D 돌연변이체 및 YFP 리포터의 발현을 지시하는 플라스미드 벡터에 의해 세포를 역형질감염시켰다. 세포를 24시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 항온처리하여 CFTR 단백질의 충분한 발현을 허용하였다.

[1246]

다음날, 10분 동안 D-PBS(Gibco) 중에 cAMP 유도물질 포스콜린(10.67 μM) 및 시험 화합물에 의한 처리에 의해 CFTR 채널을 활성화한 후, I⁻ 용액(137 mM NaI, 2.7 mM KI, 1.76 mM KH₂PO₄, 10.1 mM Na₂HPO₄, 5 mM 글루코스)을 첨가하였다. 7초 동안 I⁻의 주입 직후 형광의 I⁻ 유도된 급냉을 기록하였다. 채널 개방을 증가시키는 화합물의 역량은 형광의 감소와 직접적으로 상관되고, (1-(7초 후 형광(F)/주입 전의 형광(F0)))으로 표시되고, EC₅₀은 화합물 농도 선도에 대해 (1-F/F0)으로부터 유도되었다.

[1247]

채널 활성에 대한 화합물의 효과를 결정하기 위해 다른 채널 게이팅 결합 있는 또는 채널 전도도 결합 있는 CFTR 돌연변이체에 대해 유사한 YHA 검정을 개발하였다. 돌연변이체의 예는 G178R, G1349D, S549N, R117H,

R334W이다. 이 검정은 또한 추가적인 종류 I CFTR 돌연변이체, 예컨대 G542X, W1282X; 종류 II 돌연변이체, 예컨대 N1303K, 및 종류 III 돌연변이체, 예컨대 S1251N; 또는 야생형 CFTR에 사용된다.

표 II. 본 발명의 화합물의 CFTR-G551D에 대한 YFP-활라이드 유입 검정에 의해 측정된 예시적인 EC₅₀.

화합물 번호	활성화(%)	EC ₅₀ (nM)
1	37.7	>10000
3	49.0	181
4	34.3	>6768.2
5	0.3	>10000

[1248]

표 III. 본 발명의 화합물의 CFTR-G178R에 대한 YFP-활라이드 유입 검정에 의해 측정된 예시적인 EC₅₀.

화합물 번호	활성화(%)	EC ₅₀ (nM)
1	67.2	196
3	57.4	1440

[1249]

표 IV. 본 발명의 화합물의 CFTR-G1349D에 대한 YFP-활라이드 유입 검정에 의해 측정된 예시적인 EC₅₀.

화합물 번호	활성화(%)	EC ₅₀ (nM)
1	72.8	137
3	58.6	44.9

[1250]

표 V. 본 발명의 화합물의 CFTR-S549N에 대한 YFP-활라이드 유입 검정에 의해 측정된 예시적인 EC₅₀.

화합물 번호	활성화(%)	EC ₅₀ (nM)
1	75.4	275
3	56.3	55.9

[1251]

표 VI. 본 발명의 화합물의 CFTR-R117H에 대한 YFP-활라이드 유입 검정에 의해 측정된 예시적인 EC₅₀.

화합물 번호	활성화(%)	EC ₅₀ (nM)
1	88.7	184
3	89.0	35.5

[1252]

세포 검정

[1253]

1차 인간 기관지 상피 세포 배양물에 대한 전기생리학적 측정은 임상 효율의 유용한 전임상 대용품이고(Rowe, S.M., Verkman, A.S., 2013. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3, a009761. doi:10.1101/cshperspect.a009761), 따라서, 전기생리학적 측정 검정인 유씽 챔버(Ussing chamber) 및/또는 TECC 검정에서 화합물을 평가한다.

[1254]

유씽 챔버 검정

[1255]

프로토콜

[1256]

유씽 챔버 검정은 폐 상피 세포의 기저측 및 정점 막에 걸쳐 생성된 단락 전류(I_{sc})를 측정함으로써 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절인자(CFTR)의 기능성을 측정한다.

[1257]

I_{sc} 를 측정하기 위해, 상피는 0mV에서 상피 전위(V_t)를 유지시키도록 피드백 증폭제에 의해 조정된 전류를 주입 함으로써 단락된다. 요구되는 전류의 양은 피드백 회로에 의해 조정되고 연속하여 측정된다. 간헐적으로, 전압은 0mV와 상이한 값으로 고정되어서, 상피 저항(R_t)의 예상을 가능하게 한다.

[1258]

이 목적을 위해, CFTR ΔF508 돌연변이(hAEC-CF, Epithelix)에 동형이거나 CFTR G551D 및 ΔF508 돌연변이(노쓰 캐롤라이나 대학교(University of North Carolina)(캐플 힐))에 이형인, CF 환자로부터 단리된 기관지 상피 세포를 IV형 콜라겐 코팅된 Snapwell™ 지지체(Corning-Costar)에 플레이팅한다. 인간 기도 상피는 21일 동안 공기-액체 계면의 제공에 의해 생성되어, 생체내 거짓 중층(pseudo-stratified) 섬모 상피를 닮은 잘 분화된 유극 배양물을 형성한다(Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107, 183-206). 동형 ΔF508 CFTR 샘플의 경우에, 전기생리학적 기록 전에 분화된 세포를 3 μM VX809(미국 텍사스주 77054 휴스턴 스

위트 225 사우스 루프 웨스트 2626, 카탈로그 S1565호)에 의해 처리하여 막에서 적절히 풀딩된 CFTR 단백질의 충분한 발현을 허용한다(48시간 기저측 처리 및 24시간 정점 처리). 이형 G551D/ΔF508의 경우에, 분화된 세포를 기록을 위해 그대로 사용한다.

[1260] 전기생리학적 기록을 위해, 단락 전류(I_{sc})의 측정을 위해 인간 기도 상피를 유성 챔버에 탑재한다. 상피는 기저 측면에서 NaCl-링거액(120 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 0.8 mM KH₂PO₄, 0.8 mM K₂HPO₄, pH 7.4, 5 mM 글루코스) 및 정점면에서 글루타메이트-링거액(120 mM 나트륨 글루타메이트, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 0.8 mM KH₂PO₄, 0.8 mM K₂HPO₄, pH 7.4, 5 mM 글루코스) 중에 놓아(bathed) Cl⁻ 구배를 생성한다. 챔버 둘 모두는 95% O₂, 5% CO₂에 의해 기체주입되고 27°C에서 유지된다. 정점 아밀로라이드는 내인성 ENaC 전류를 저해하도록 사용되는 한편, 포스콜린은 정점면 및 기저측면 둘 모두에서 적용되어 CFTR을 자극한다. 포스콜린 촉발(triggering) 후, 화합물은 CFTR 게이팅을 증가시키기 위한 이의 전위를 시험하기 위해 양쪽 면 모두에 첨가된다. I_{sc} 의 증가는 증가한 CFTR 활성에 대한 측정치로서 사용되고, EC₅₀ 값은 1차 세포에서 단락 전류에 대한 화합물의 상이한 농도의 영향을 측정함으로써 생성될 수 있고, 이 목적을 위해 동일한 Snapwell™은 증가하는 양의 화합물의 첨가에 사용되고, 각각의 단계에서의 I_{sc} 신호의 증가는 이후 용량 반응 곡선으로 변환된다. CFTR에 대해 특이적인 저해제인 Inh-172는 시험된 화합물의 특이성을 시험하도록 사용된다.

[1261] TECC 검정

[1262] 1차 기관지 상피 세포 프로토콜

[1263] TECC(상피 클램프 회로, EP-디자인) 검정은 폐 상피 세포의 기저측 및 정점 막에 걸쳐 생성된 단락 전류(I_{sc})를 측정함으로써 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절인자(CFTR)의 기능성을 측정한다. TECC에서, 상피 전위 PD 및 상피 저항(R_t)은 개방 회로에서 측정되고, 옴 법칙을 이용하여 I_{sc} 로 변환된다. 24 웨들은 동시에 측정될 수 있어서, 유성 챔버를 사용하는 것과 비교하여 더 높은 처리율을 허용한다.

[1264] 이 목적을 위해, CFTR ΔF508 돌연변이(hAEC-CF, McGi11, UNC)에 동형인 CF 환자로부터 단리된 기관지 상피 세포를 IV형 콜라겐 코팅된 트랜스웰(Transwell)[®] 지지체(Costar)에 플레이팅한다. 인간 기도 상피는 21일 동안 공기-액체 계면의 제공에 의해 생성되어, 생체내 거짓 증증 섬모 상피를 닮은 잘 분화된 유극 배양물을 형성한다(Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107, 183-206). 동형 ΔF508 CFTR 샘플의 경우에, 전기생리학적 기록 전에 분화된 세포를 3 μM VX809(미국 텍사스주 77054 휴스턴 스위트 225 사우스 루프 웨스트 2626, 카탈로그 S1565호) 또는 0.15 μM GLPG2222에 의해 처리하여 막에서 적절히 풀딩된 CFTR 단백질의 충분한 발현을 허용한다(48시간 기저측 처리 및 24시간 정점 처리).

[1265] 화합물에 대한 정보는 화합물이 급성 모드 또는 만성 모드로 첨가될 때 CFTR 활성의 증가를 나타내는 동형 ΔF508 CFTR 샘플에서 회수될 수 있다.

[1266] 급성 모드를 위해, 전기생리학적 기록을 위해, 인간 기도 상피를 전기생리학적 측정을 위해 TECC 가열 플레이트에 탑재하고 37°C에서 유지시킨다. 상피를 기저측면 및 정점면 둘 모두에서 NaCl-링거액(120 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 0.8 mM KH₂PO₄, 0.8 mM K₂HPO₄, pH 7.4, 5 mM 글루코스) 중에 놓는다. 정점 아밀로라이드는 내인성 ENaC 전류를 저해하도록 사용되는 한편, 포스콜린은 정점면 및 기저측면 둘 모두에 적용되어 CFTR을 자극한다. 포스콜린 촉발 후, 화합물은 CFTR 게이팅을 증가시키기 위한 이의 전위를 시험하기 위해 양쪽 면 모두에 첨가된다. 측정은 2분마다의 기록에 의해 20분 기간 동안 수행된다. I_{sc} 의 증가는 증가한 CFTR 활성에 대한 측정치로서 사용되고, EC₅₀ 값은 1차 세포에서 I_{sc} 에 대한 화합물의 상이한 농도의 영향을 측정함으로써 생성될 수 있고, 이 목적을 위해 각각의 트랜스웰은 상이한 화합물 농도에 의해 처리된다. CFTR에 대해 특이적인 저해제인 Inh-172는 시험된 화합물의 특이성을 시험하도록 사용된다.

[1267] 채널 활성에 대한 화합물의 효과를 결정하기 위해 다른 채널 게이팅 결합 있는 또는 채널 전도 결합 있는 CFTR 돌연변이체에 대해 1차 세포를 사용하여 유사한 TECC 기록을 수행하였다. 돌연변이체의 예는 R117H, G178R을 포함한다. 유사하게, 종류 I CFTR 돌연변이체, 예컨대 G542X, W1282X; 및 추가적인 종류 II 돌연변이체, 예컨대 N1303K를 함유하는 1차 세포는 전기생리학적 기록에 사용될 수 있다.

결과

[1269] 이 프로토콜로 처리될 때, 하기 값을 얻었다. DMSO(기준선)로서 측정된 ΔI_{sc} 와 시험된 화합물에 의해 측정된 ΔI_{sc} 사이의 차이.

CFTR ΔF508 TECC 검정 EC₅₀ 측정

표 VII. 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 CFTR ΔF508 EC₅₀에서의 TECC 검정.

화합물 번호	EC ₅₀ (nM)
1	40
4	6

[1271]

[1272] 본원에 제공된 데이터는 본 발명의 화합물이 시험관내 활성을 나타내고, 낭성 섬유증의 치료에서 생체내 유용할 수 있다는 것을 입증한다.

[1273] 출원인의 발명의 추가의 이익은 본 특허 출원을 읽는 것으로부터 당업자에게 명확할 것이다.

[1274] 상기 상세한 설명 및 동반된 예는 단지 예시이고, 오로지 첨부된 청구항 및 이의 균등물에 의해 한정되는, 본 발명의 범위에 대한 제한으로 취해지지 않아야 한다고 이해된다. 구현예에 대한 다양한 변화 및 변형은 당업자에게 명확할 것이다. 제한 없이, 화학 구조, 치환기, 유도체, 중간체, 합성, 제형 또는 방법에 관한 것을 포함하는, 이러한 변화 및 변형은, 또는 본 발명의 사용의 이러한 변화 및 변형의 임의의 조합은 이의 정신 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다.