



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월09일

(11) 등록번호 10-2704546

(24) 등록일자 2024년09월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 231/12 (2006.01) A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01) A61K 31/4965

(2006.01)

A61P 25/00 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)

A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

C07D 307/87 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 231/12 (2013.01)

A61K 31/27 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7005819

(22) 출원일자(국제) 2018년07월31일

심사청구일자 2021년07월28일

(85) 번역문제출일자 2020년02월27일

(65) 공개번호 10-2020-0115448

(43) 공개일자 2020년10월07일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/070799

(87) 국제공개번호 WO 2019/025467

국제공개일자 2019년02월07일

(30) 우선권주장

1712282.1 2017년07월31일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

EP00555537 A2*

(뒷면에 계속)

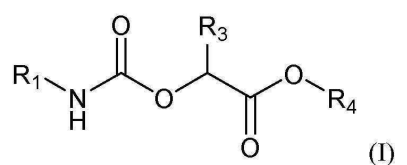
전체 청구항 수 : 총 35 항

심사관 : 성다운

(54) 발명의 명칭 NLRP3 인플라마좀의 선택적 억제제

(57) 요약

본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 조성물, 사용 방법 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 화합물은 인플라마좀을 억제하여 IL-1 패밀리의 시토킨의 생성을 억제하는데 유용하며, 인플라마좀 활성이 연관되어 있는 질병, 예컨대 자가염증성 및 자가면역 질환 및 암의 치료에 사용될 수 있다:



(52) CPC특허분류

A61K 31/343 (2013.01)
A61K 31/415 (2013.01)
A61K 31/4164 (2013.01)
A61K 31/4965 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 307/87 (2013.01)

(72) 발명자

포터 로데릭 알란

영국 발독 헤르포드셔어 에스지7 5퍼지 애쉬웰
 백 스트리트 89

해리슨 데이비드

영국 에식스 씨비10 1엑스엘 사프론 윌튼 리틀 체
 스타포드 체스터포드 리서치 파크 더 맨션 스위트
 8

보우타드 니콜라스 펠릭스 피에르

폴란드 크라코브 30-348 올 보브르진스키에고 14
 파크 라이프 사이언스 셀비타 에스 에이 내

레베네츠 올렉산드르

폴란드 크라코브 30-348 올 보브르진스키에고 14
 파크 라이프 사이언스 셀비타 에스 에이 내

파브리티우스 찰스-헨리 로버트 이브스

폴란드 포즈난 60-480 아드미랄스카 34

토폴니키 그레체고르츠 위톨트

폴란드 피에카리 슬라스키에 41-940 비툼스카 51/4

(56) 선행기술조사문헌

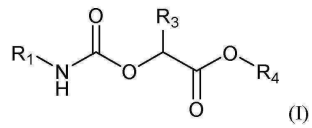
EP0520336 A3*
 JP2004515538 A*
 W01996011927 A1*
 W02004035039 A1*
 W02014081856 A2*
 W02015077451 A1*
 Journal of Organic Chemistry, (1967) Vol. 32,
 Issue 2, pp. 383-388*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

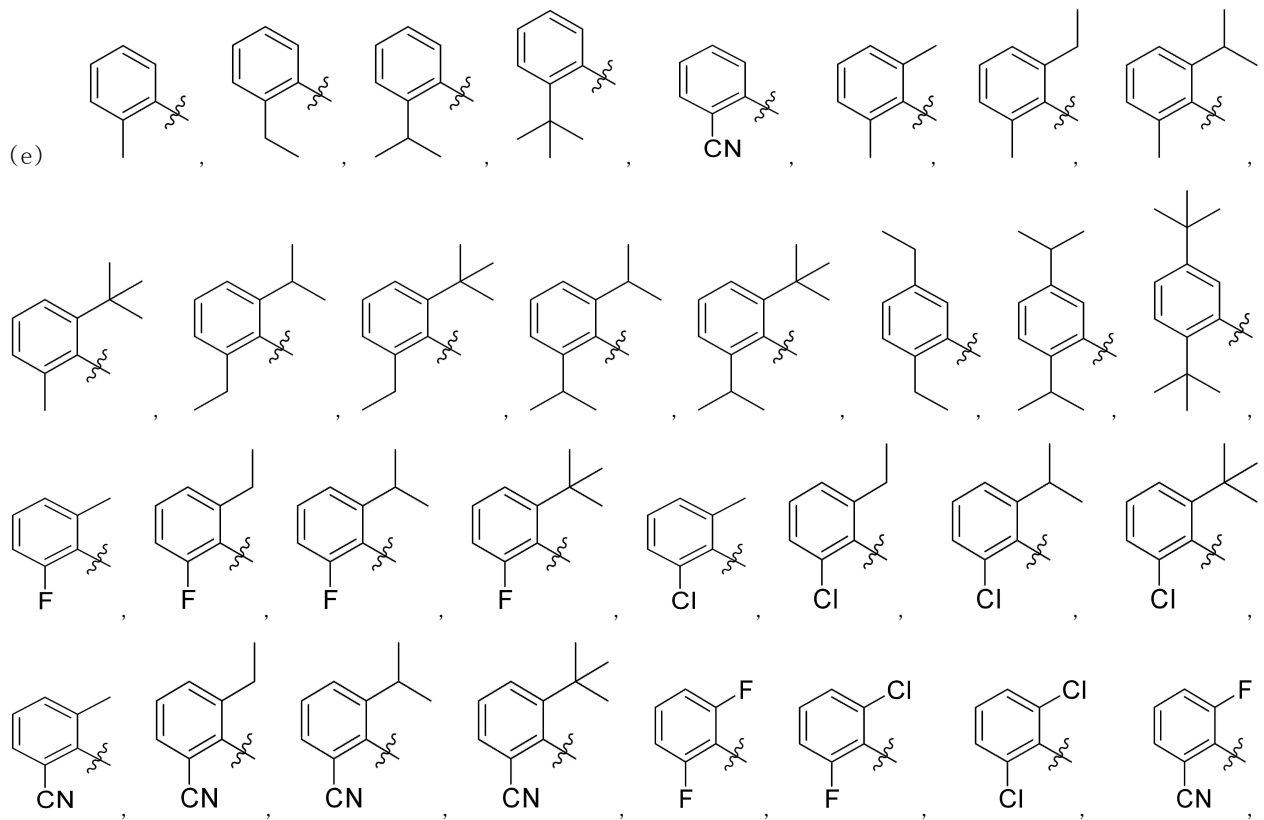
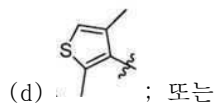
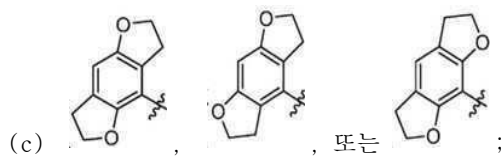


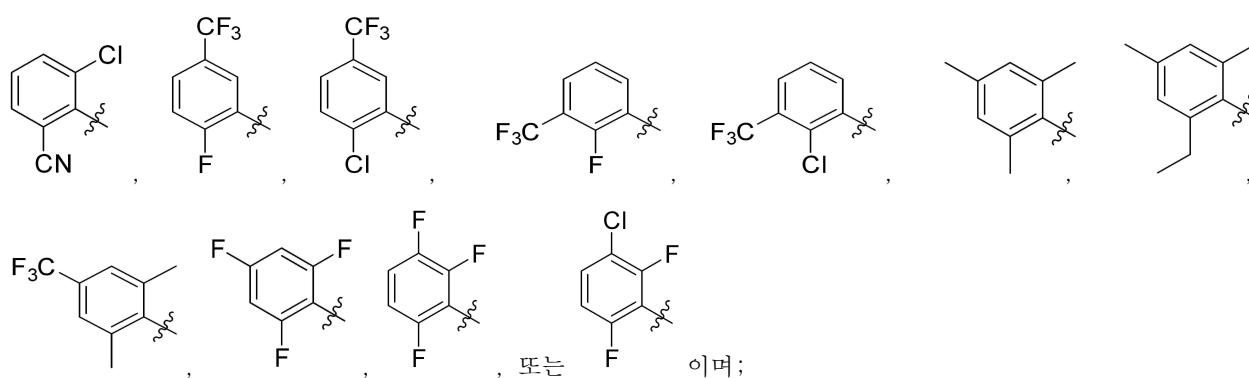
상기 식에서,

R₁은

(a) 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환된 C₈-C₁₆ 폴리시클릭 시클로알킬;

(b) 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환된 벤조푸라닐 또는 디히드로벤조푸라닐;





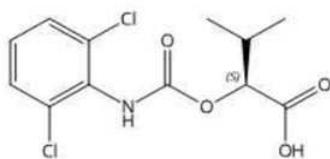
R₃은 H이거나 또는 하나 이상의 R₇로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이며;

R₄는 H, C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₆ 시클로알킬), 또는 -(CH₂)₀₋₃-C₆ 아릴이며;

R₆은 C₁-C₆ 알킬이며;

R₇은 -OR₈, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 C₆-C₁₀ 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R_{7S}에 의하여 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R_{7S}는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 5 내지 10원 헤테로아릴, 할로, -CN, -(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆ 알킬)₂, 또는 -CF₃이며;

R₈은 C₁-C₆ 알킬 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_{7S}에 의하여 임의로 치환되며;



단, 화학식 (I)의 화합물은

이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁이 하나 이상의 R₆에 의하여 치환된 C₈-C₁₆ 폴리시클릭 시클로알킬인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R₁이 아다만틸, 또는 비시클로[2.2.2]옥타닐이며, 여기서 아다만틸, 또는 비시클로[2.2.2]옥타닐이 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환되는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R₁이 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환된 C₁₂-C₁₆ 트리시클릭 포화 시클로알킬인 화합물.

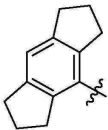
청구항 5

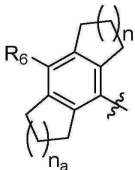
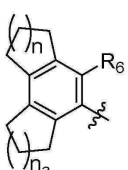
제1항에 있어서, R₁이 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환된 헥사히드로인다세닐이거나;

또는, R₁이 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의하여 임의로 치환된 헥사히드로인다세닐이거나;

또는, R₁이 헥사히드로인다세닐인 화합물.

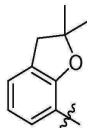
청구항 6

제1항에 있어서, R_1 이  이거나;

또는, R_1 이  또는 이며, 여기서 n 및 n_a 는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R_1 이 벤조푸라닐 또는 디히드로벤조푸라닐이며, 여기서 벤조푸라닐 또는 디히드로벤조푸라닐이 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환되며;

임의로, R_1 이 인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R_3 이 H인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R_3 이 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬인 화합물.

청구항 10

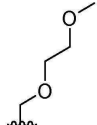
제1항에 있어서, R_3 이 메틸 또는 에틸인 화합물.

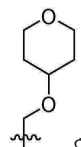
청구항 11

제1항에 있어서, R_3 이 하나 이상의 R_7 로 치환된 C_1-C_4 알킬인 화합물.

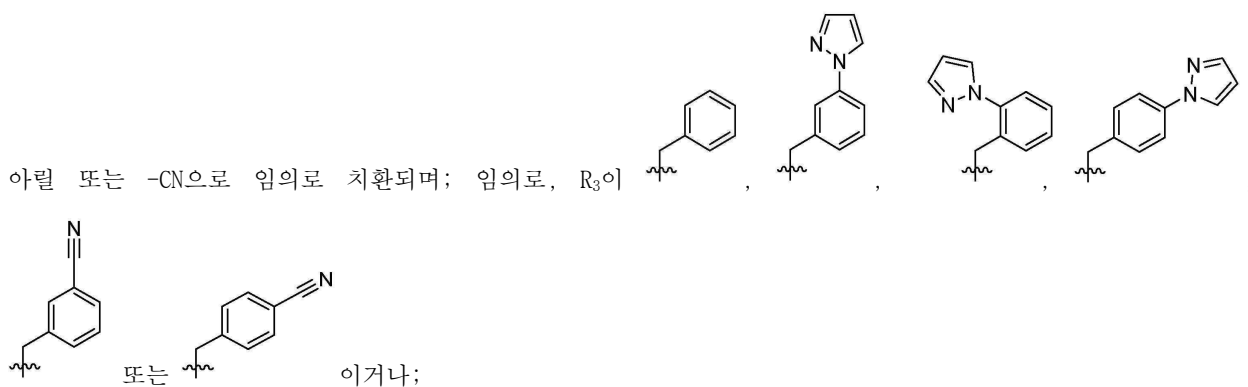
청구항 12

제1항에 있어서, R_3 이 하나 이상의 C_1-C_6 알콕시로 치환된 메틸이며, 여기서 C_1-C_6 알콕시가 하나 이상의 C_1-C_6

알콕시로 임의로 치환되며; 임의로, R_3 이 , , , 또는 이거나;

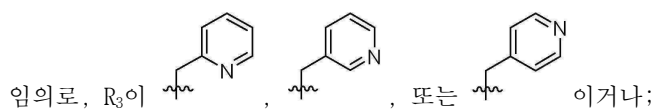
또는, R_3 이 하나 이상의 -O-(5 내지 7원 헤테로시클로알킬)로 치환된 메틸이며; 임의로, R_3 이 이거나;

또는, R_3 이 하나 이상의 C_6-C_{10} 아릴로 치환된 메틸이며, 여기서 C_6-C_{10} 아릴이 하나 이상의 5 내지 10원 헤테로

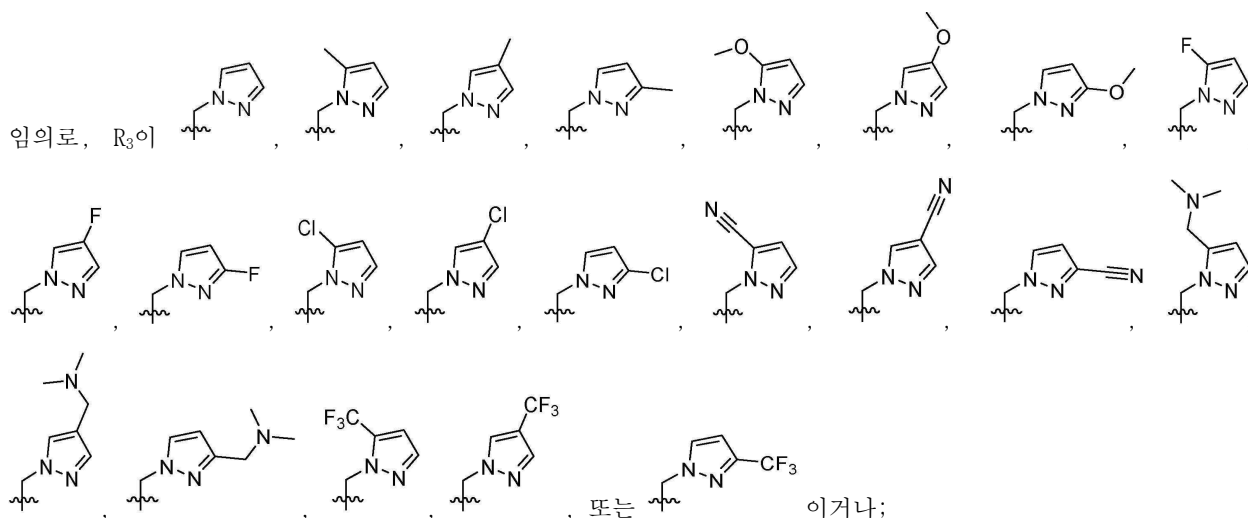


또는, R_3 이 하나 이상의 5 내지 10원 헤테로아릴로 치환된 메틸이며, 여기서 5 내지 10원 헤테로아릴이 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, -CN, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환되거나;

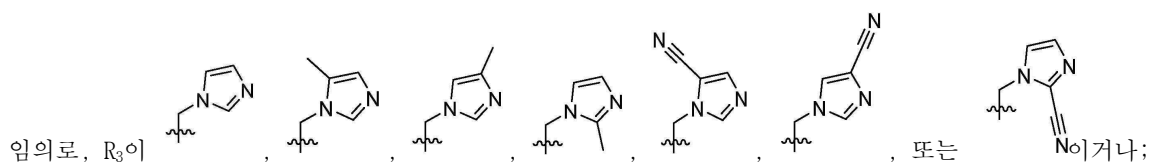
또는, R_3 이 하나 이상의 피리디닐로 치환된 메틸이며, 여기서 피리디닐이 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, -CN, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환되며;



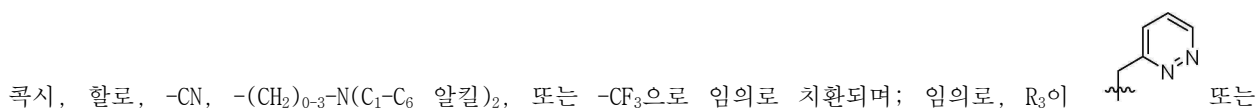
또는, R_3 이 하나 이상의 피라졸릴로 치환된 메틸이며, 여기서 피라졸릴이 하나 이상의 메틸, 메톡시, F, Cl, -CN, $-CH_2-N(CH_3)_2$, 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환되며;

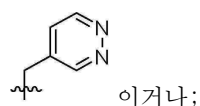


또는, R_3 이 하나 이상의 이미다졸릴로 치환된 메틸이며, 여기서 이미다졸릴이 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, -CN, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환되며;

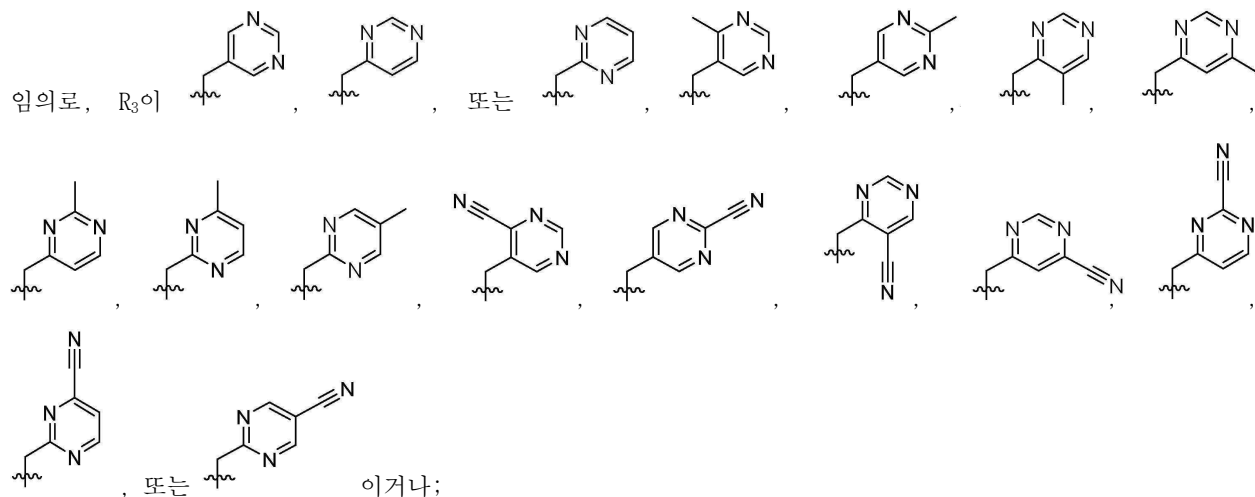


또는, R_3 이 하나 이상의 피리다지닐로 치환된 메틸이며, 여기서 피리다지닐이 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알

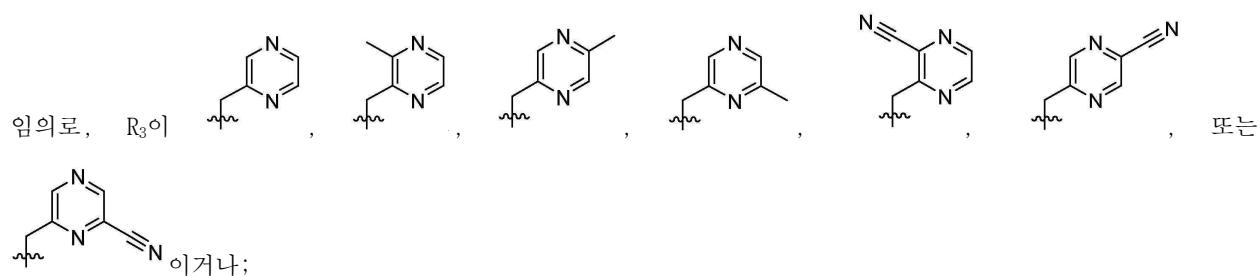




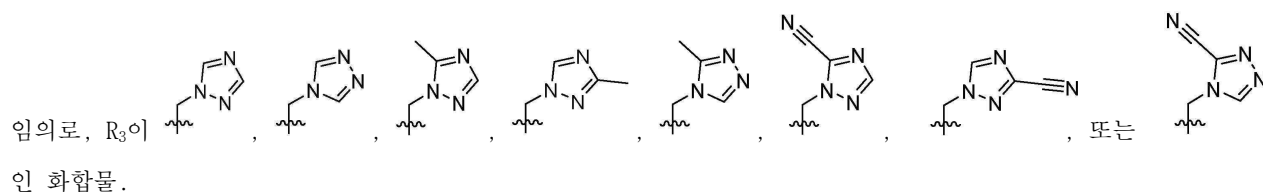
또는, R₃이 하나 이상의 피리미디닐로 치환된 메틸이며, 여기서 피리미디닐이 하나 이상의 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로, -CN, -(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆ 알킬)₂, 또는 -CF₃으로 임의로 치환되며;



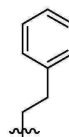
또는, R₃이 하나 이상의 피라지닐로 치환된 메틸이며, 여기서 피라지닐이 하나 이상의 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로, -CN, -(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆ 알킬)₂, 또는 -CF₃으로 임의로 치환되며;



또는, R₃이 하나 이상의 트리아졸릴로 치환된 메틸이며, 여기서 트리아졸릴이 하나 이상의 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로, -CN, -(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆ 알킬)₂, 또는 -CF₃으로 임의로 치환되며;



청구항 13



제1항에 있어서, R₃이 하나 이상의 C₆-C₁₀ 아릴로 치환된 에틸이며; 임의로, R₃이  인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, R₄가 H인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, R_4 가 C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_6$ 아릴인 화합물.

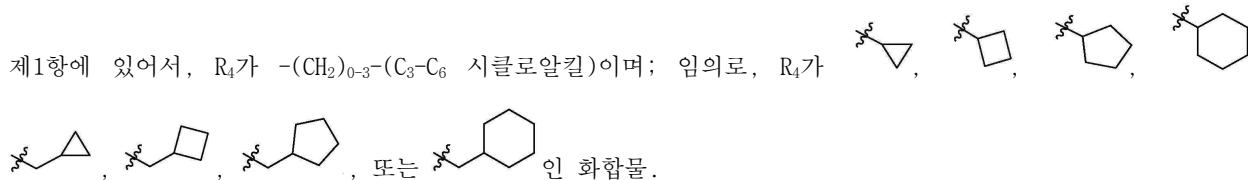
청구항 16

제1항에 있어서, R_4 가 C_1-C_6 알킬이며;

임의로, R_4 가 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸인 화합물.

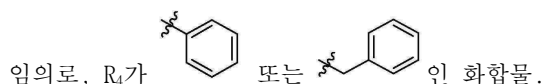
청구항 17

제1항에 있어서, R_4 가 $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며; 임의로, R_4 가



청구항 18

제1항에 있어서, R_4 가 $-(CH_2)_{0-3}-C_6$ 아릴이며;



청구항 19

제1항에 있어서, 적어도 하나의 R_7 이 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, 적어도 하나의 R_7 이 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, 적어도 하나의 R_{7S} 가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, 적어도 하나의 R_{7S} 가 할로, $-CN$, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, 또는 $-CF_3$ 인 화합물.

청구항 23

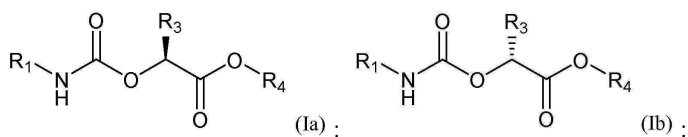
제1항에 있어서, R_6 이 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 24

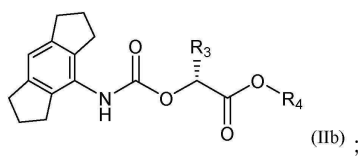
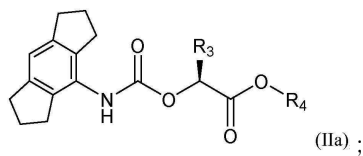
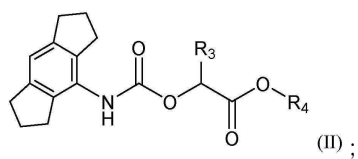
제1항에 있어서, R_6 이 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 5 내지 7원 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 25

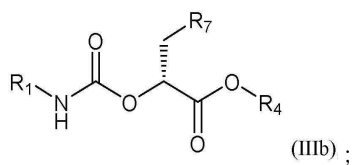
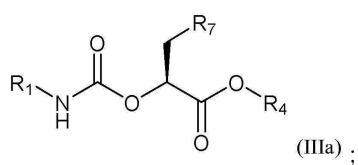
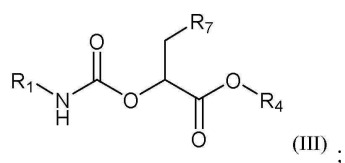
제1항에 있어서, 하기 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이거나;



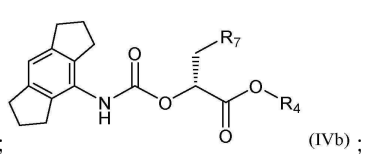
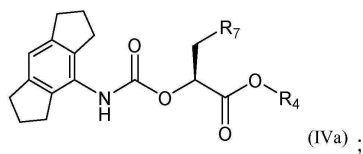
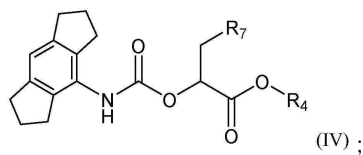
또는, 하기 화학식 (II), (IIa), 및 (IIb) 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이거나;



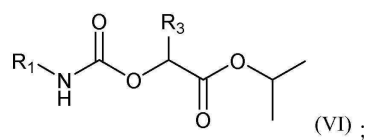
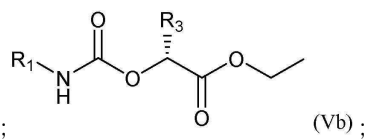
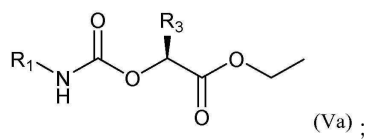
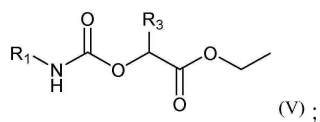
또는, 하기 화학식 (III), (IIIa), 및 (IIIb) 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이거나;

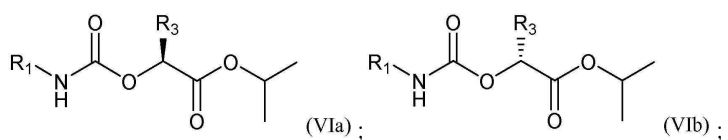


또는, 하기 화학식 (IV), (IVa), 및 (IVb) 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이거나;

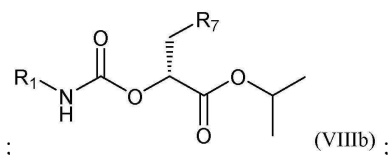
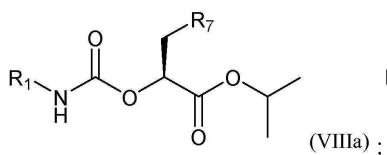
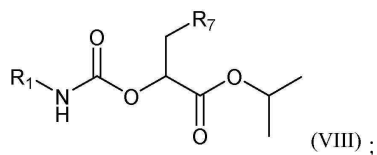
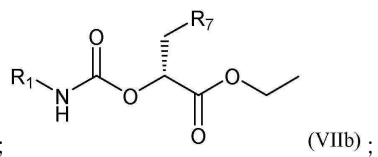
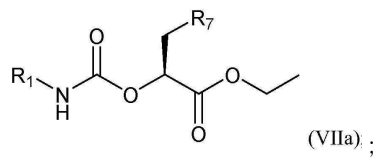
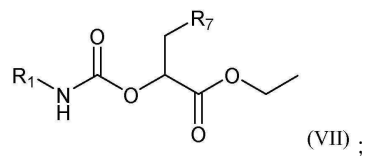


또는, 하기 화학식 (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), 및 (VIb) 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이거나;

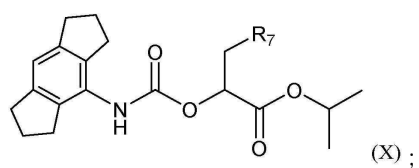
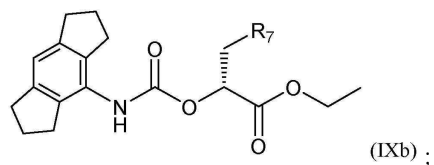
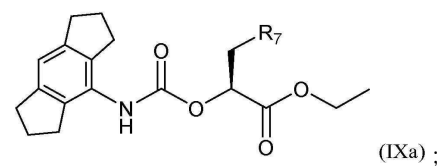
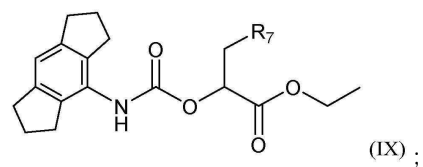


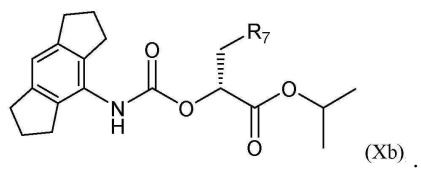
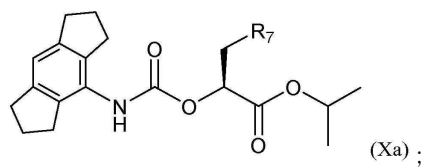


또는, 하기 화학식 (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa), 및 (VIIIb) 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이거나;



또는, 하기 화학식 (IX), (IXa), (IXb), (X), (Xa), 및 (Xb) 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

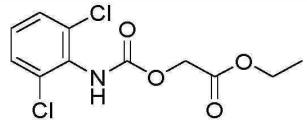
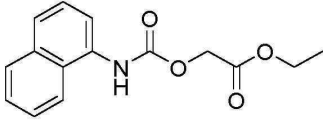
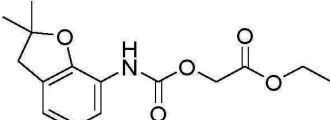
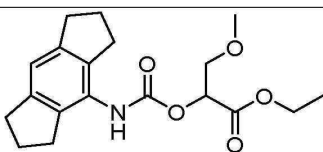
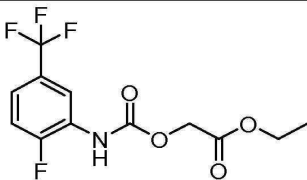
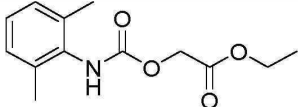
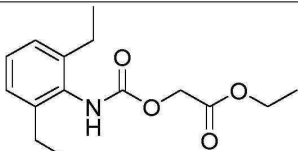
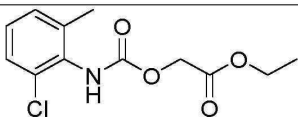




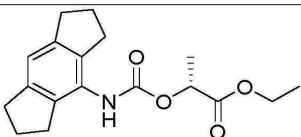
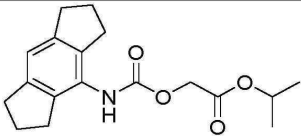
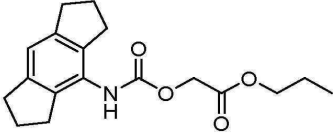
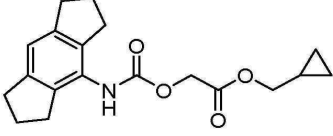
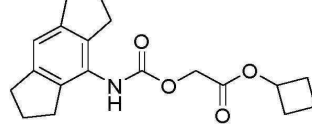
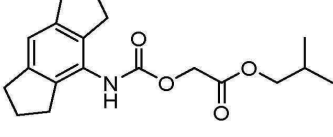
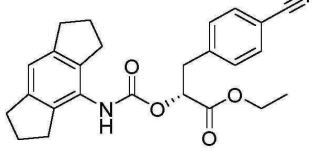
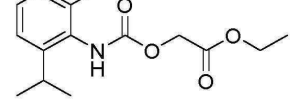
청구항 26

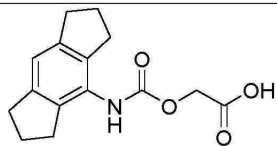
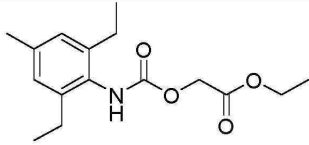
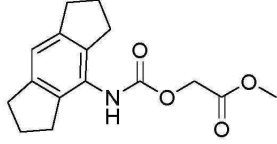
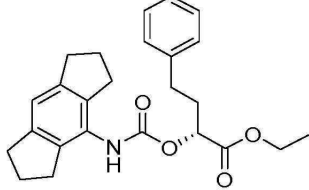
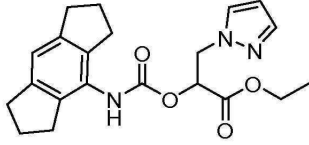
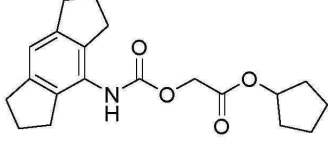
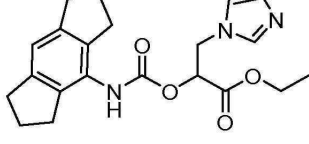
하기 화합물 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이거나; 또는 하기 화합물 번호 1-36 및 38-130으로부터 선택되는 화합물:

화합물 번호	구조식
1	
2	

화합물 번호	구조식
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

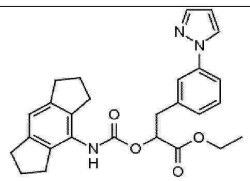
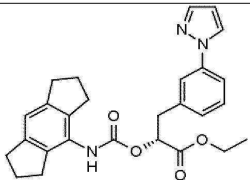
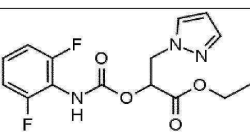
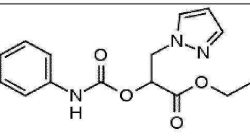
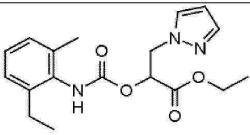
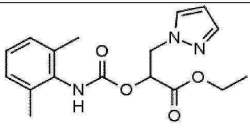
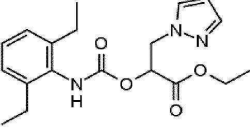
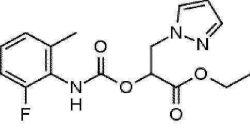
화합물 번호	구조식
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

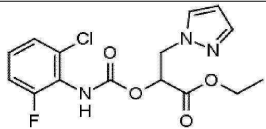
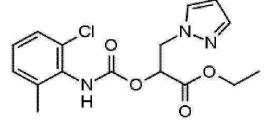
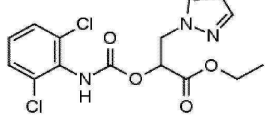
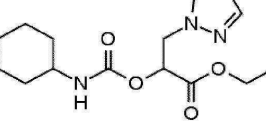
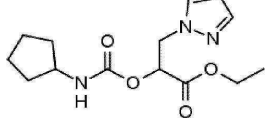
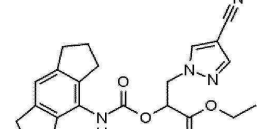
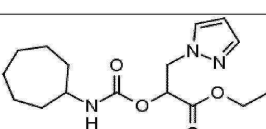
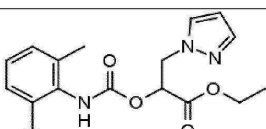
화합물 번호	구조식
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

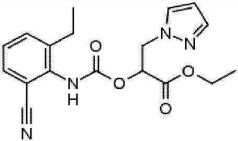
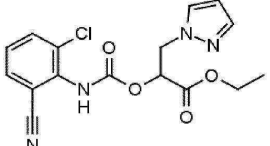
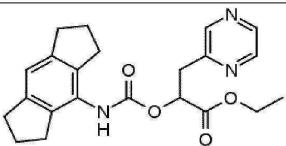
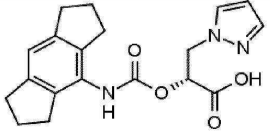
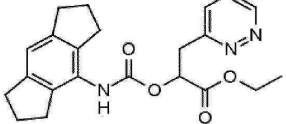
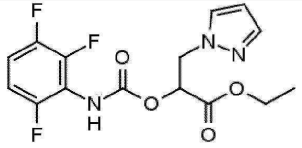
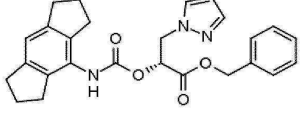
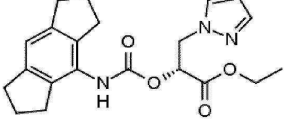
화합물 번호	구조식
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

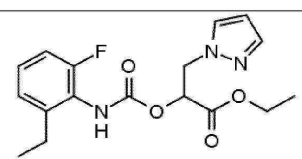
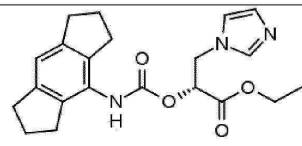
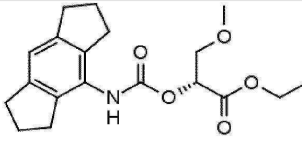
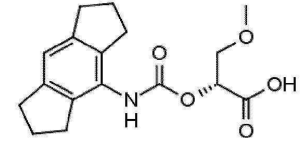
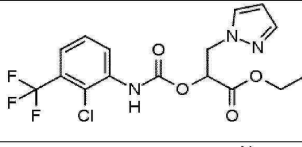
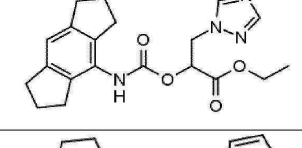
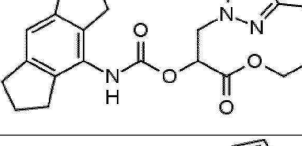
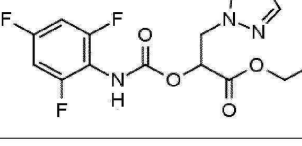
화합물 번호	구조식
34	
35	
36	

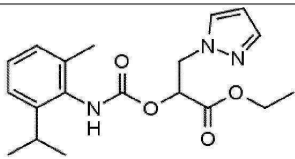
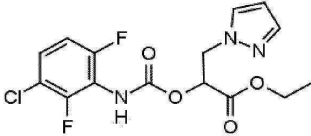
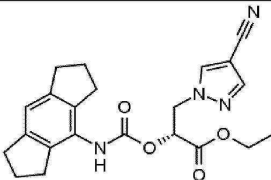
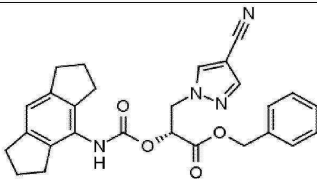
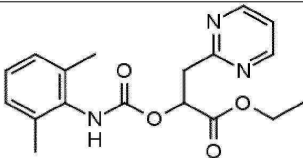
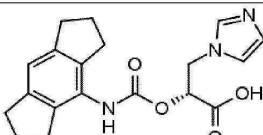
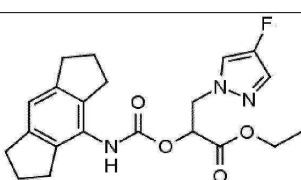
38	
39	
40	
41	

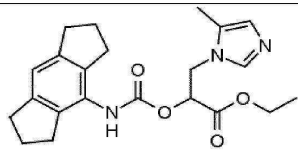
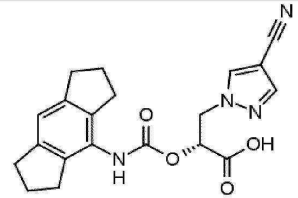
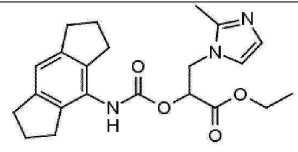
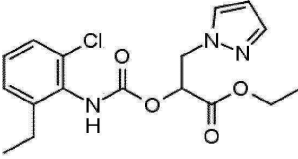
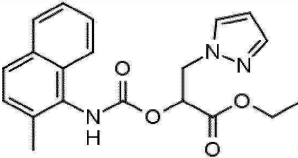
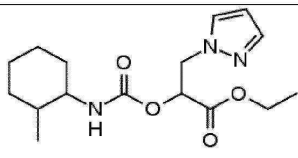
화합물 번호	구조식
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

화합물 번호	구조식
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

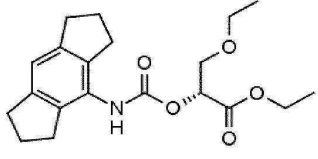
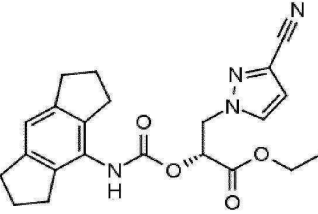
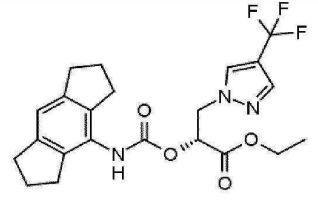
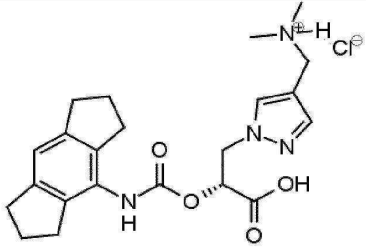
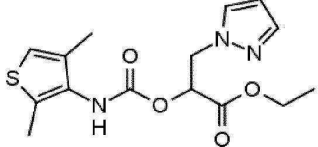
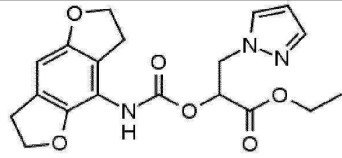
화합물 번호	구조식
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

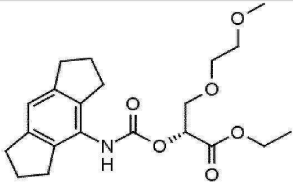
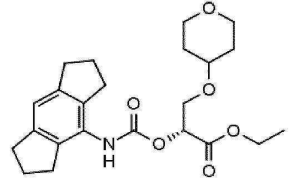
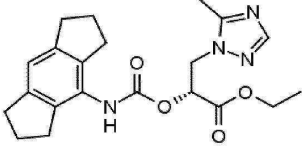
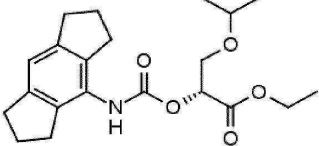
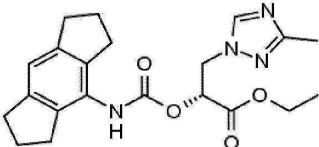
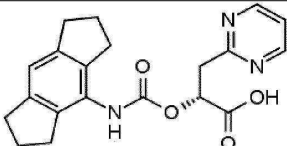
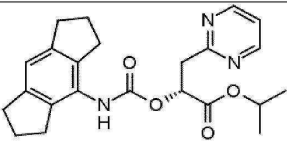
화합물 번호	구조식
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

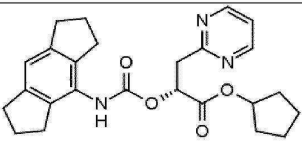
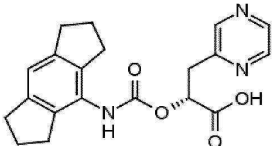
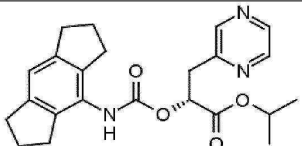
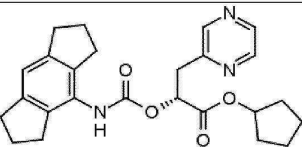
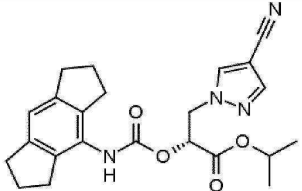
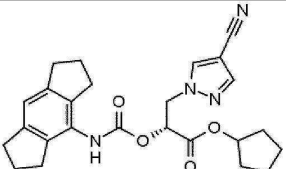
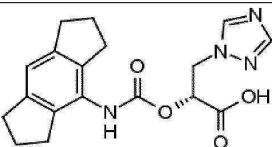
화합물 번호	구조식
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

화합물 번호	구조식
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

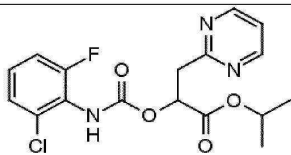
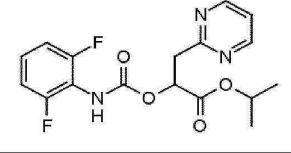
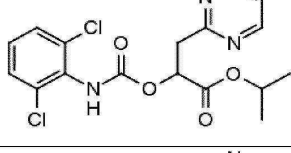
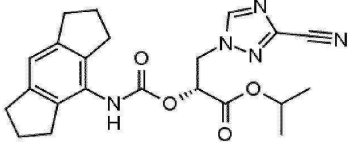
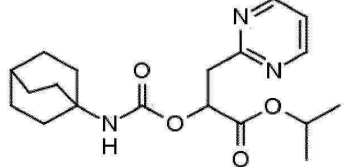
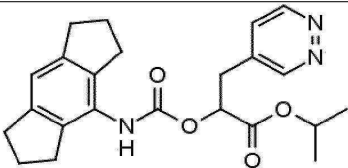
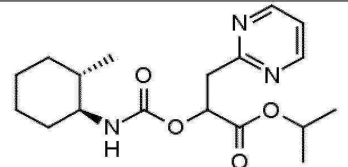
화합물 번호	구조식
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

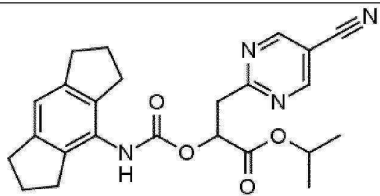
화합물 번호	구조식
95	
96	
97	
98	
99	
100	

화합물 번호	구조식
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

화합물 번호	구조식
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

화합물 번호	구조식
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

화합물 번호	구조식
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

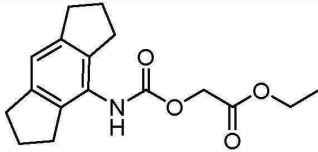
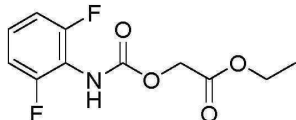
화합물 번호	구조식
130	

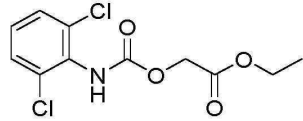
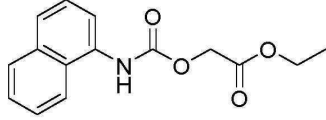
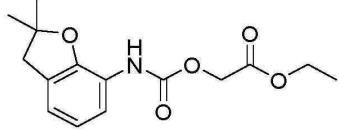
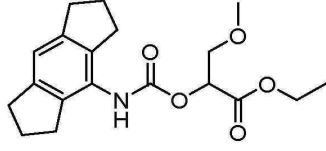
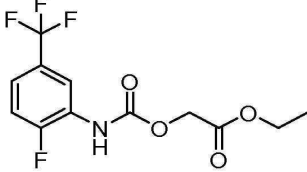
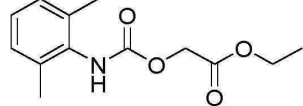
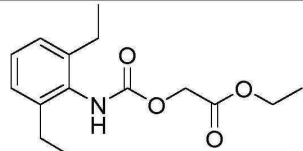
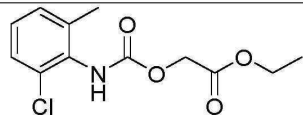
청구항 27

제26항에 있어서, 중수소 표지된 화합물인 화합물.

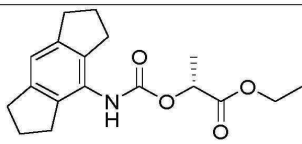
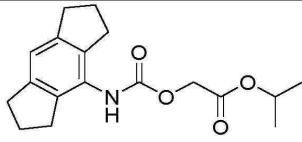
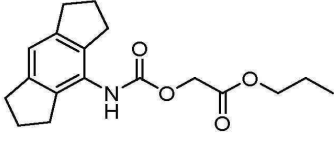
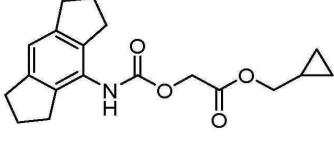
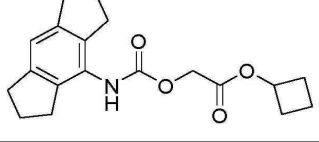
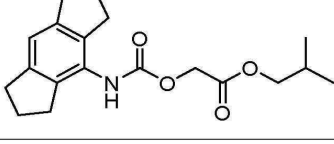
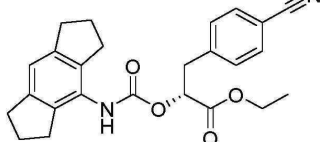
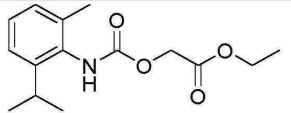
청구항 28

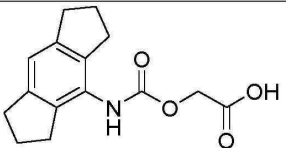
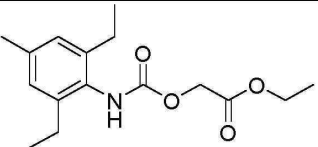
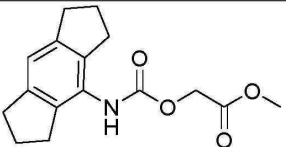
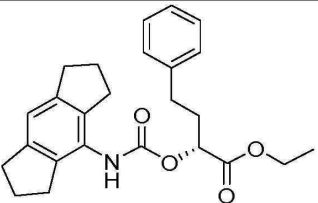
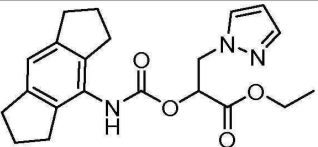
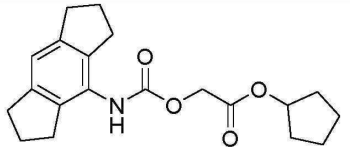
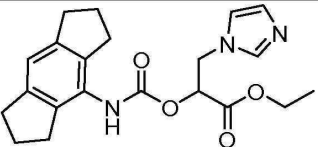
하기 화합물 번호 1-130 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화합물 번호	구조식
1	
2	

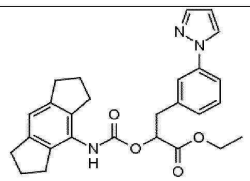
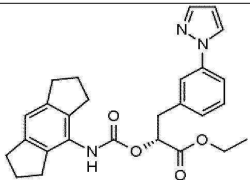
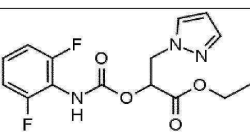
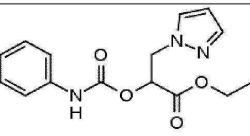
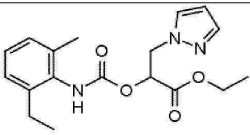
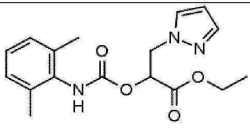
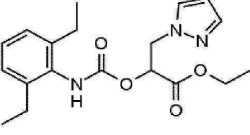
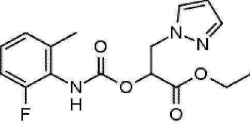
화합물 번호	구조식
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

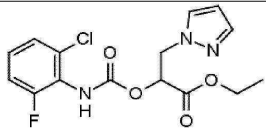
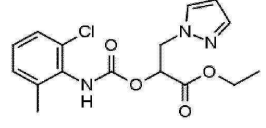
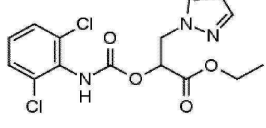
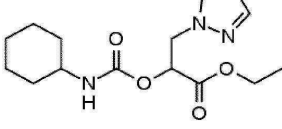
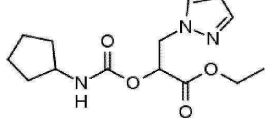
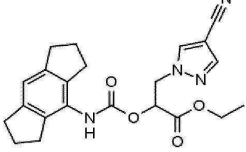
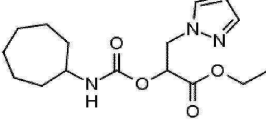
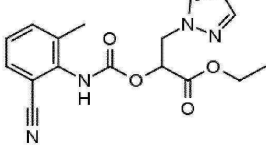
화합물 번호	구조식
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

화합물 번호	구조식
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

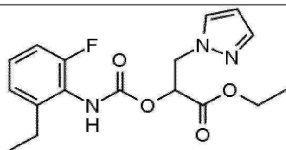
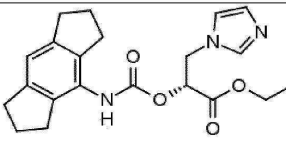
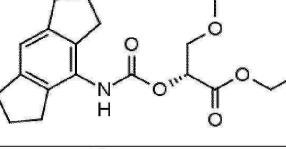
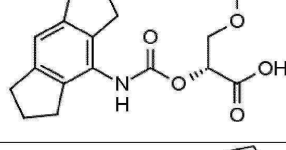
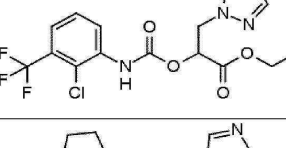
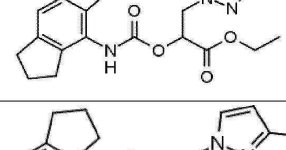
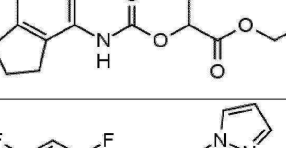
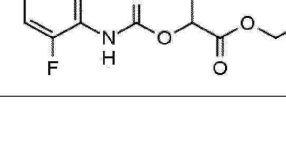
화합물 번호	구조식
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

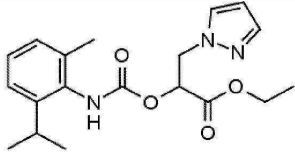
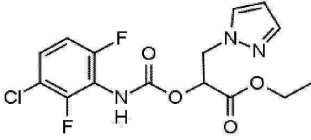
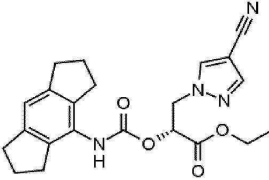
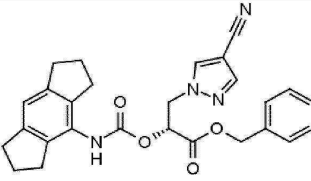
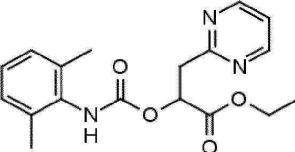
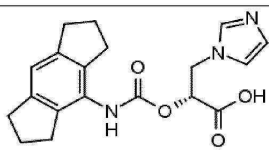
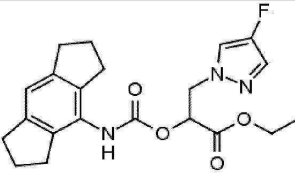
화합물 번호	구조식
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

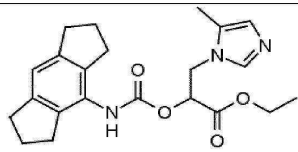
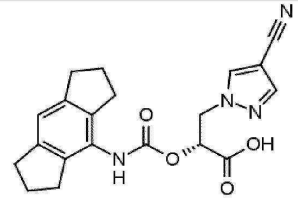
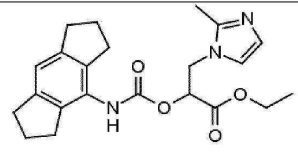
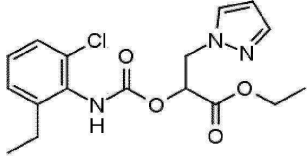
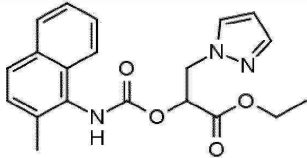
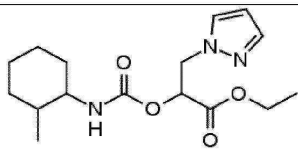
화합물 번호	구조식
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

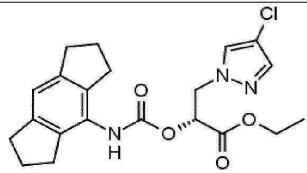
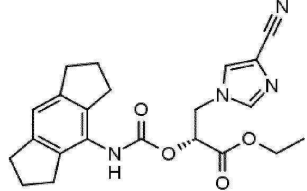
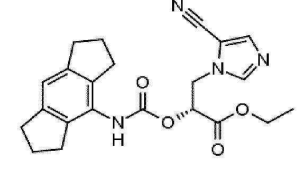
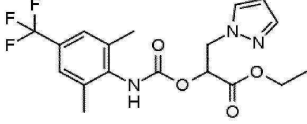
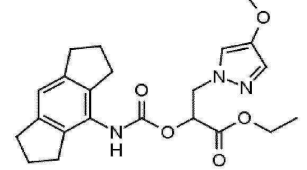
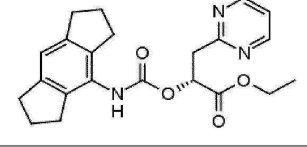
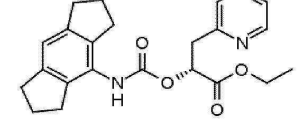
화합물 번호	구조식
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

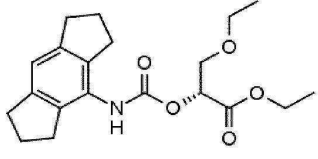
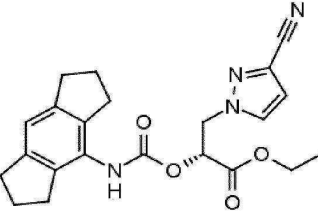
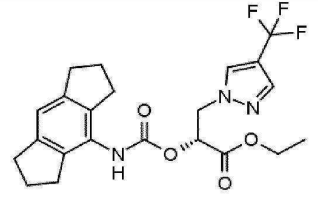
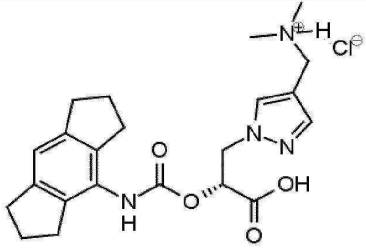
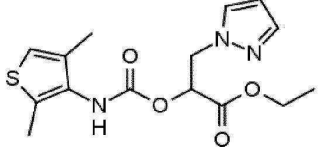
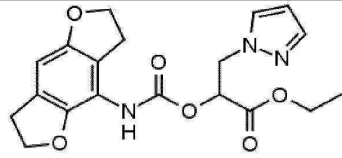
화합물 번호	구조식
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

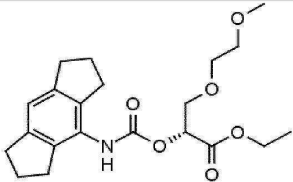
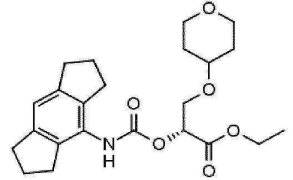
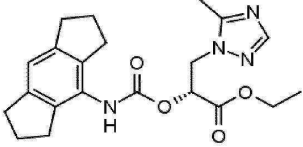
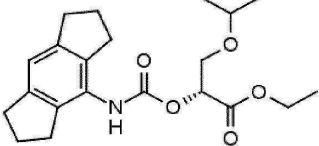
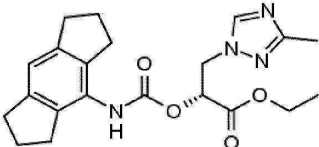
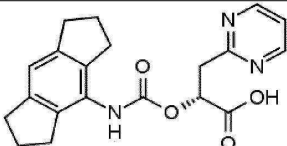
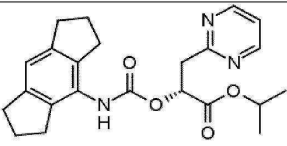
화합물 번호	구조식
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

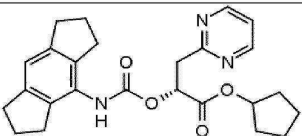
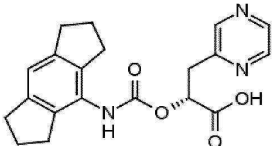
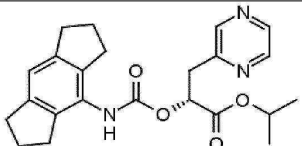
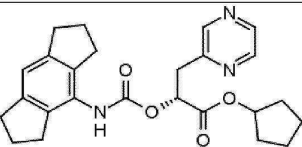
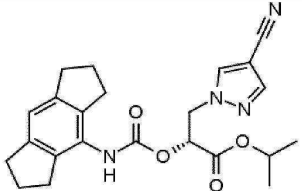
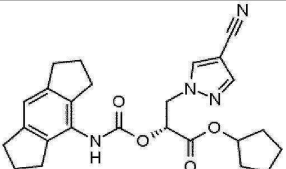
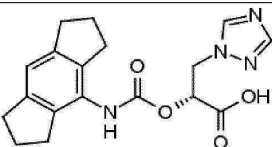
화합물 번호	구조식
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

화합물 번호	구조식
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

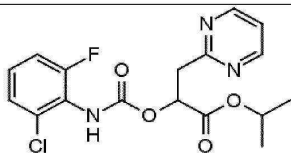
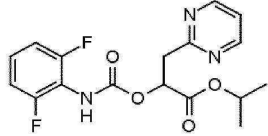
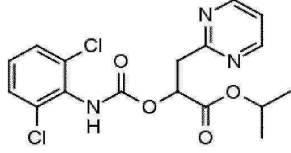
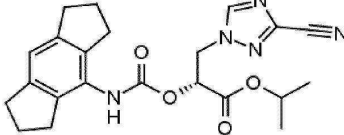
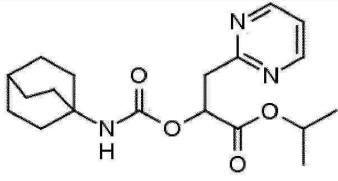
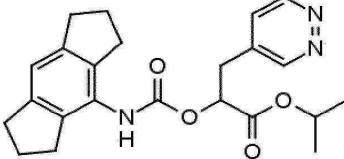
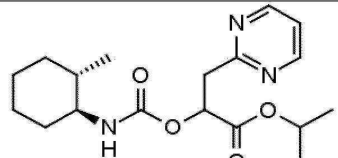
화합물 번호	구조식
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

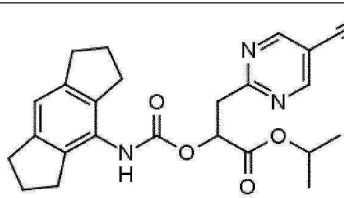
화합물 번호	구조식
95	
96	
97	
98	
99	
100	

화합물 번호	구조식
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

화합물 번호	구조식
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

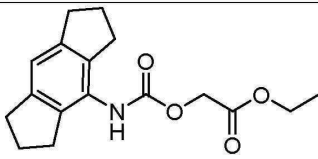
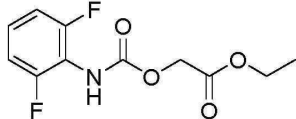
화합물 번호	구조식
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

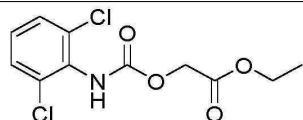
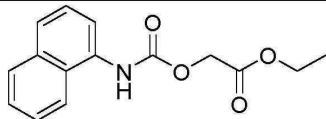
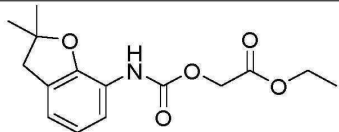
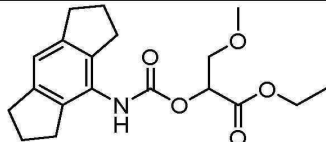
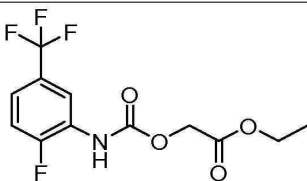
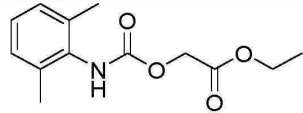
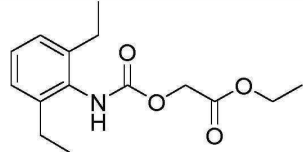
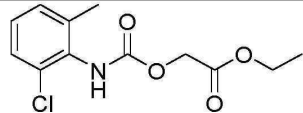
화합물 번호	구조식
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

화합물 번호	구조식
130	

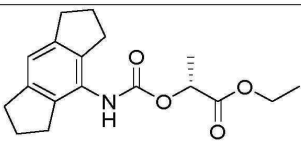
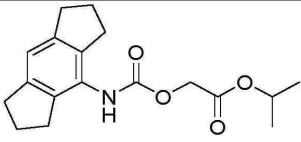
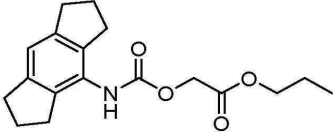
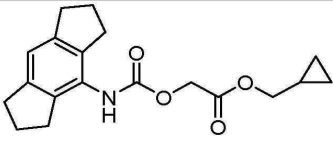
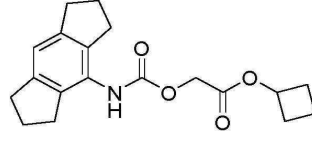
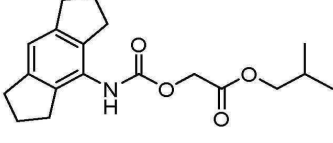
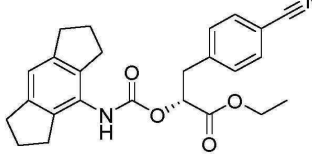
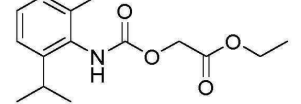
청구항 29

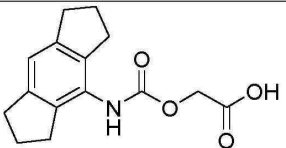
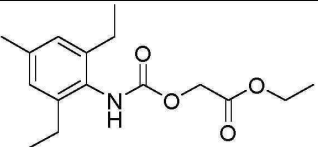
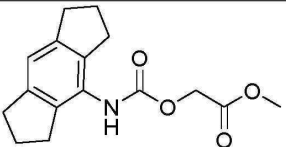
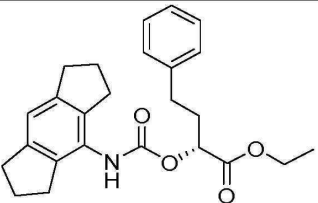
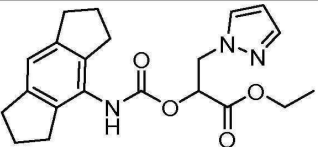
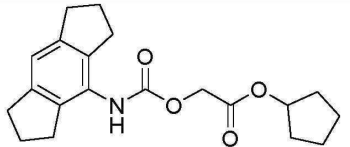
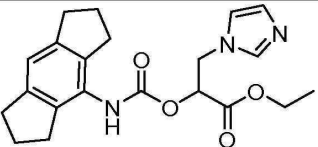
하기 화합물 번호 1-130 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물:

화합물 번호	구조식
1	
2	

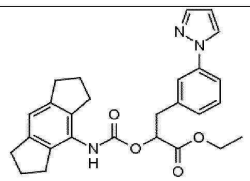
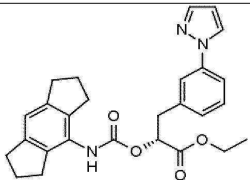
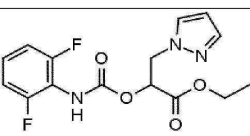
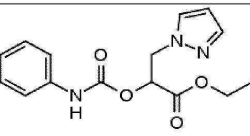
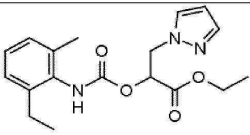
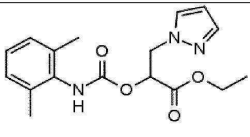
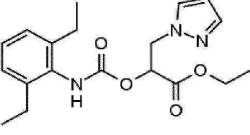
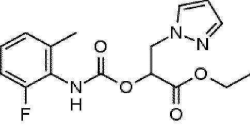
화합물 번호	구조식
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

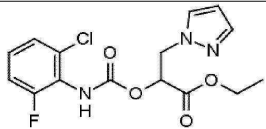
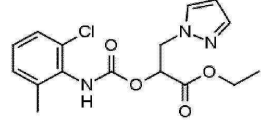
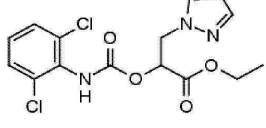
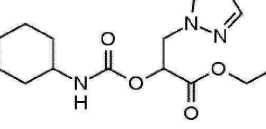
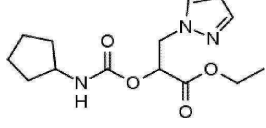
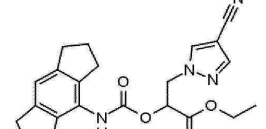
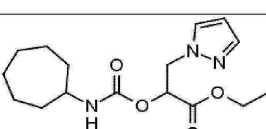
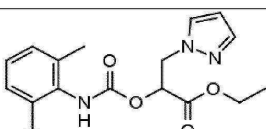
화합물 번호	구조식
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

화합물 번호	구조식
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

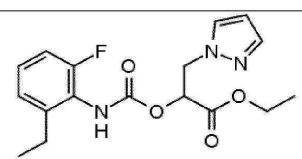
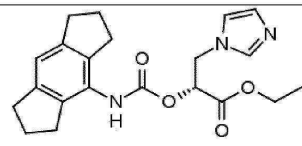
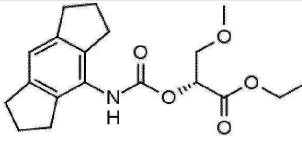
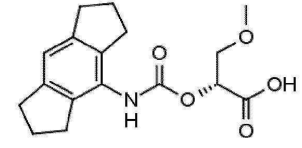
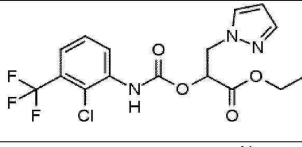
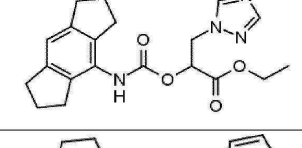
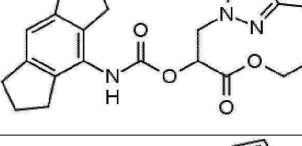
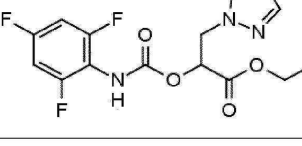
화합물 번호	구조식
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

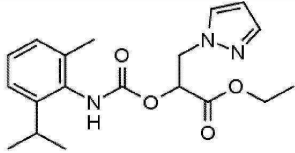
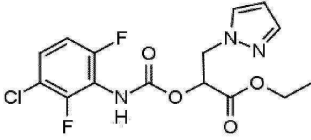
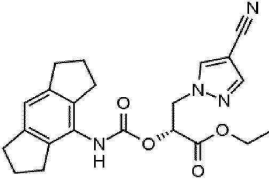
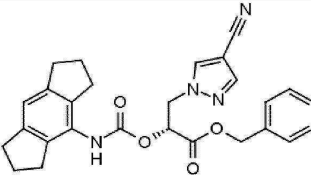
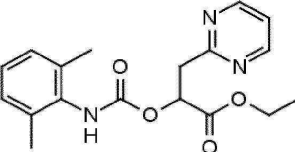
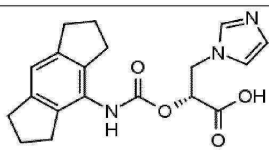
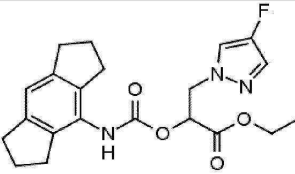
화합물 번호	구조식
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

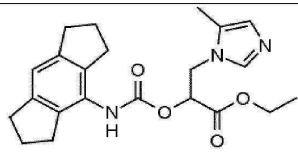
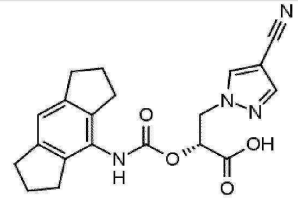
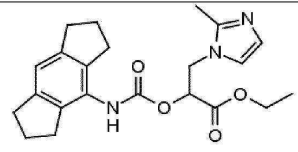
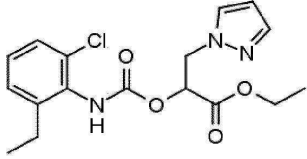
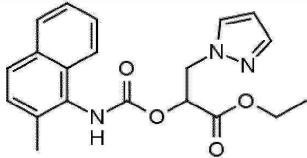
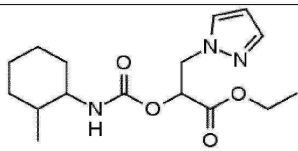
화합물 번호	구조식
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

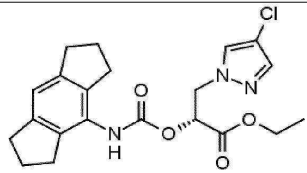
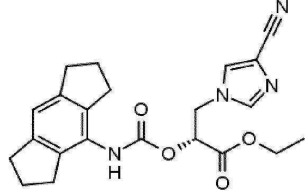
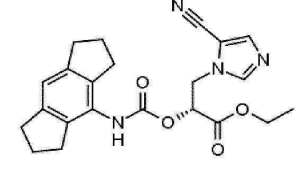
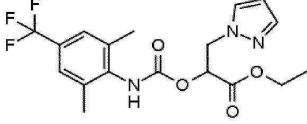
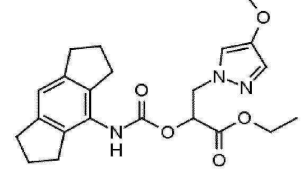
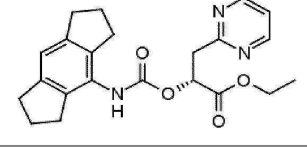
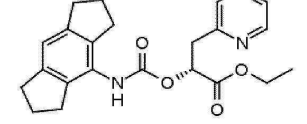
화합물 번호	구조식
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

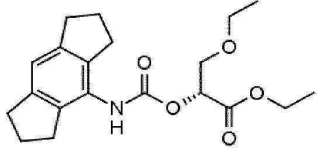
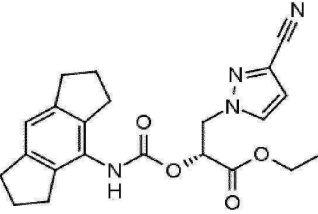
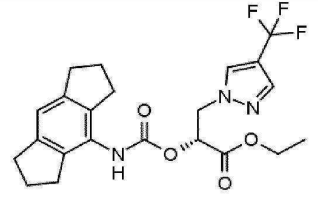
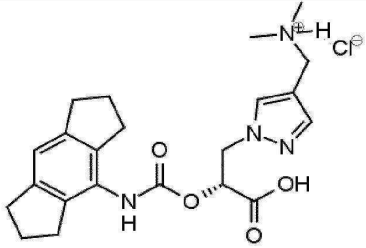
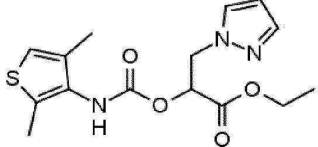
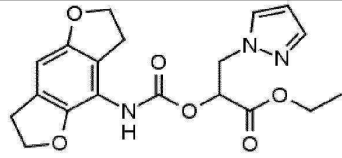
화합물 번호	구조식
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

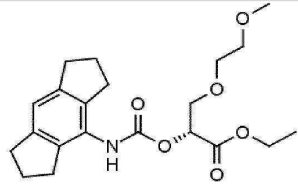
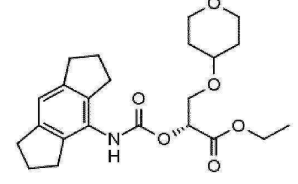
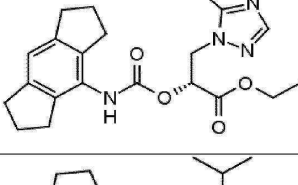
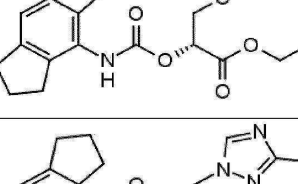
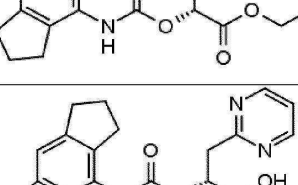
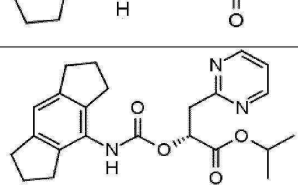
화합물 번호	구조식
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

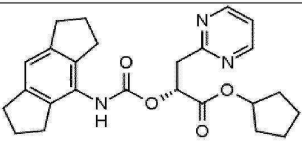
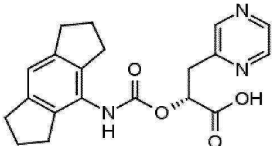
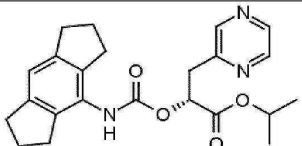
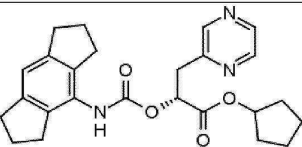
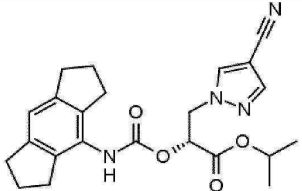
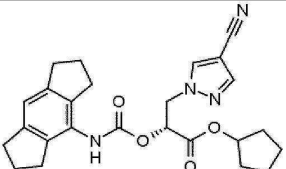
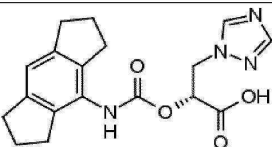
화합물 번호	구조식
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

화합물 번호	구조식
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

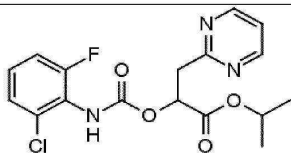
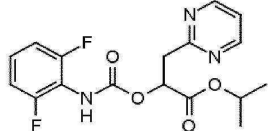
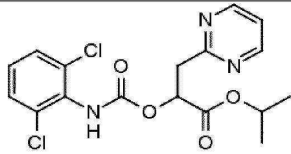
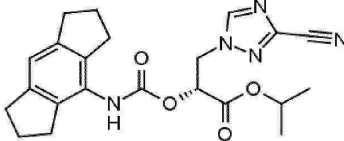
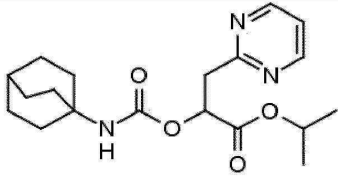
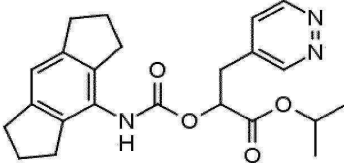
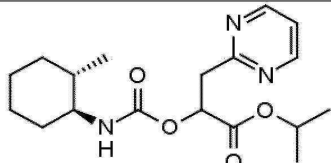
화합물 번호	구조식
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

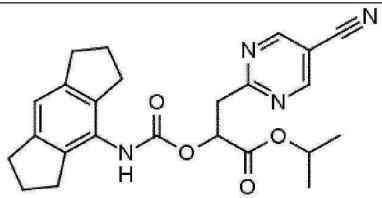
화합물 번호	구조식
95	
96	
97	
98	
99	
100	

화합물 번호	구조식
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

화합물 번호	구조식
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

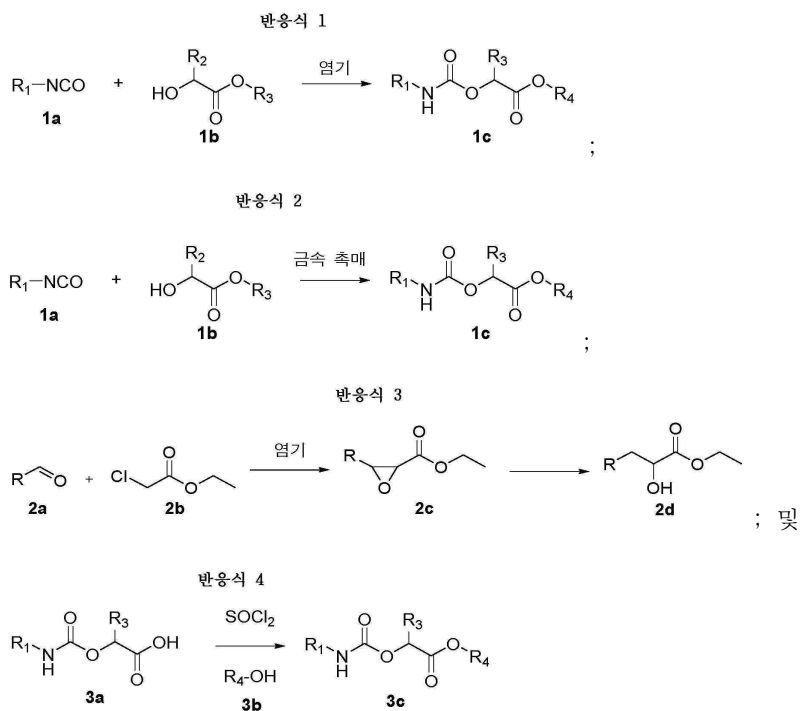
화합물 번호	구조식
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

화합물 번호	구조식
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

화합물 번호	구조식
130	

청구항 30

하기 반응식 1-4에 기재된 하나 이상의 단계들을 포함하는, 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물을 제조하는 방법:



청구항 31

세포를 유효량의 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 인플라마좀 활성을 억제하기 위한 시험관내 방법.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 연관된 인플라마좀 활성과 관련된 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물로서, 질환 또는 질병이 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 신경변성 질환, 또는 암인 약학적 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 자가염증성 질병 또는 자가면역 질병이 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS), 가족성 한랭 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발현 다발성 염증 질환(NOMID), 가족성 지중해 열 및 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 단백질 이상폴딩 질환에서 발생하는 신경염증, 및 프리온병에서 발생하는 신경염증으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 34

제32항에 있어서, 신경변성 질환이 파킨슨병 또는 알츠하이머병인 약학적 조성물.

청구항 35

제32항에 있어서, 암이 전이암, 위장관 암, 피부암, 비소세포 폐 암종, 또는 결장직장 선암종인 약학적 조성물.

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 2017년 7월 31일자로 출원된 영국 특허 출원 제1712282.1호를 우선권주장으로 하며, 그의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 개시내용의 분야

[0004] 본 개시내용은 특정한 신규한 화합물에 관한 것이며, 직접적으로 그의 관련된 전구약물 또는 약학적으로 허용 가능한 염(들)에 관한 것이며, 이는 인플라마좀 억제 활성을 지니며, 따라서 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에 유용하다. 본 개시내용은 상기 화합물의 제조 방법, 그를 포함하는 약학적 조성물, 인플라마좀 활성이 연관되어 있는 질병, 예컨대 자가염증성 및 자가면역 및 중양학적 질환의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 배경

[0006] 자가면역 질환은 전염증성 요인의 과생성과 관련되어 있다. 그 중 하나는 세포 증식, 분화 및 아포토시스를 포함한 각종 세포 활성화에 관련된 수지상 세포와 같은 선천적 면역계의 활성화된 대식세포, 단핵구, 섬유모세포, 및 기타 성분에 의하여 생성되는 인터류킨-1(IL-1)이다(Seth L. al. *Rev. Immunol.* 2009. 27:621-68).

[0007] 사람에서, 22 NLR 단백질은 N-말단 도메인에 따른 NLR 서브패밀리 4종으로 나뉜다. NLRA는 CARD-AT 도메인을 함유한다, NLRB(NAIP)는 BIR 도메인을 함유하며, NLRC(NOD1 및 NOD2 포함)는 CARD 도메인을 함유하며, NLRP는 피린 도메인을 함유한다. 복수의 NLR 패밀리 구성원은 NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 및 NLRC4(IPAF)를 포함한 인플라마솜 형성과 관련되어 있다.

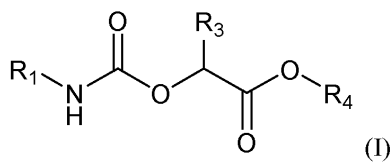
[0008] 인플라마솜 활성화가 병원체에 대한 숙주 면역의 중요한 성분으로서 생성되는 것으로 보이지만, NLRP3 인플라마솜은 내인성 또는 외인성 무균성 위험 신호에 반응하여 활성화되는 그의 능력에서는 독특하다. 다수의 무균성 신호는 규명되어 있으며, 그의 형성은 특정한 질환 상태와 관련되어 있다. 예를 들면 통풍 환자에서 발견되는 요산 결정은 NLRP3 활성화의 효과적인 유발점이 된다. 유사하게, 죽상경화 환자에서 발견되는 콜레스테롤 결정은 또한 NLRP3 활성화를 촉진시킬 수 있다. NLRP3 활성화제로서 무균성 위험 신호의 역할의 인식은 대사적, 생리적, 염증, 혈액학 및 면역 질환을 포함한 광범위한 병태생리학적 징후에 연관된 IL-1 및 IL-18을 초래하였다.

[0009] 본 개시내용은 NLRP3 의존성 세포 과정의 특정한 조절을 위한 신규한 화합물을 제공하고자 하는 요구로부터 발생하였다. 특히, 기존의 화합물에 비하여 개선된 물리화학적, 약물학적 및 약학적 성질을 갖는 화합물이 바람직하다.

발명의 내용

[0010] 개요

[0011] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 특히 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 전구약물, 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] R₁은 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, 폴리시클릭 시클로알킬, C₅-C₁₀ 아릴, 8 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이며, 여기서 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, 폴리시클릭 시클로알킬, C₅-C₆ 아릴, 8 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 5 내지 6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환되며;

[0015] R₃은 H이거나 또는 하나 이상의 R₇로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이며;

[0016] R₄는 H, C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₆ 시클로알킬) 또는 -(CH₂)₀₋₃-C₅-C₆ 아릴이며;

[0017] R₆은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₈ 시클로알킬, 할로, 옥소, -OH, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -CH₂F, -CHF₂ 또는 -CF₃이며;

[0018] R₇은 -OR₈, C₅-C₁₀ 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 C₅-C₁₀ 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R_{7S}에 의하여 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R_{7S}는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 5 내지 10원 헤테로아릴, 할로, -OH, -CN, -(CH₂)₀₋₃-NH₂, -(CH₂)₀₋₃-NH(C₁-C₆ 알킬), -(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆ 알킬)₂, -CH₂F, -CHF₂ 또는 -CF₃이며;

[0019] R₈은 C₁-C₆ 알킬 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_{7S}에 의하여 임의로 치환된다.

[0020] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 제조 방법(예, 반응식 1-5에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는 방법)에 의하여 얻을 수 있거나 또는 얻은 화합물을 제공한다.

[0021] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허

용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

- [0022] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 제조 방법에 사용하기에 적절한 본원에 기재된 바와 같은 중간체(예, 실시예 1-126에 기재된 중간체로부터 선택된 중간체)를 제공한다.
- [0023] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 인플라마좀(예, NLRP3 인플라마좀) 활성화(예, 시험관내 또는 생체내)의 억제 방법을 제공한다.
- [0024] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 본원에 개시된 질환 또는 질병의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0025] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 인플라마좀(예, NLRP3 인플라마좀) 활성화(예, 시험관내 또는 생체내)을 억제하는데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염을 제공한다.
- [0026] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염을 제공한다.
- [0027] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 인플라마좀(예, NLRP3 인플라마좀) 활성화(예, 시험관내 또는 생체내)을 억제하기 위한 약제의 제조에서 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염의 용도를 제공한다.
- [0028] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염의 용도를 제공한다.
- [0029] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물의 제조 방법을 제공한다.
- [0030] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는, 화합물의 방법을 제공한다.
- [0031] 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 분야에서 통상의 기술자에 의하여 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수형은 또한 문맥이 명백하게 달리 명시하지 않는다면 복수형을 포함한다. 본원에 기재된 바와 유사하거나 또는 등가의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있기는 하나, 적절한 방법 및 물질은 하기 기재되어 있다. 본원에 언급된 모든 공보, 특허 출원, 특허 및 기타 문헌은 참조로 포함된다. 본원에 언급된 문헌은 청구된 발명에 대한 선행 문헌인 것으로 인정하지는 않는다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 게다가, 물질, 방법 및 예는 단지 예시를 위한 것이며, 이로써 제한되지 않는다. 본원에 개시된 화합물의 화학적 구조 및 명칭 사이에서 상충되는 경우, 화학적 구조가 우선할 것이다.
- [0032] 본 개시내용의 기타 특징 및 잇점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 자명할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 상세한 설명
- [0034] 자가면역 질환은 전염증성 인자의 과생성과 관련되어 있다. 그 중 하나는 활성화된 대식세포, 단핵구, 섬유모세포 및, 세포 증식, 분화 및 아포토시스를 포함한 각종 세포 활성화와 관련된 수지상 세포와 같은 선천적 면역계의 기타 성분에 의하여 생성된 인터류킨-1(IL-1)이다(Seth L. al. *Rev. Immunol.* 2009. 27:621-68).
- [0035] IL-1 패밀리로부터의 시토킨은 활성이 높으며, 염증의 중요 매개체로서 주로 급성 및 만성 염증과 관련되어 있다(Sims J. et al., *Nature Reviews Immunology* 10, 89-102 (February 2010)). IL-1의 과생성은 일부 자가면역 및 자가염증성 질환의 매개체인 것으로 간주된다. 자가염증성 질환은 자가항체, 감염 또는 항원 특이성 T 림프구의 부재하에서 재발성 및 비자극 염증을 특징으로 한다.
- [0036] IL-1 슈퍼패밀리의 전염증성 시토킨은 IL-1 α , IL-1 β , IL-18 및 IL-36 α , β , λ 를 포함하며, 숙주 선천 면역 반응의 일부로서 병원체 및 기타 세포 스트레스인자에 반응하여 생성된다. 세포질 세망 및 골지체(Golgi apparatus)로 이루어진 표준 세포 분비 기관에 의하여 처리 및 방출되는 다수의 기타 분비된 시토킨과 달리, IL-1 패밀리 구성원은 세포질 세망 침입에 대하여 요구되는 리더 서열이 결여되어 있으며, 그리하여 번역후 세포내 보유된다. 게다가, IL-1 β , IL-18 및 IL-36 α , β , λ 는 표적 세포 상의 그의 인지체 수용체에 결합하기 위한 최적의 리간드가 되는 단백질 분해 활성화를 필요로 하는 프로시토킨으로서 합성된다.

- [0037] IL-1 α , IL-1 β 및 IL-18의 경우에서, 인플라마좀으로서 공지된 다합체 단백질 복합체는 IL-1 β 및 IL-18의 프로형태(proform)의 활성화 및 시토킨의 세포의 방출의 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 인플라마좀 복합체는 통상적으로 센서 분자, 예컨대 NLR(뉴클레오티드-올리고머화 도메인(NOD) 유사 수용체), 어댑터 분자 ASC(CARD (카스파제 동원 도메인)를 함유하는 아홉토시스 관련 반점(speck) 유사 단백질) 및 프로카스파제-1로 이루어진다. 병원체 관련 분자 패턴(PAMP) 및 위험 관련 분자 패턴(DAMP)을 포함한 각종 "위험 신호"에 반응하여, 인플라마좀의 서브유닛은 올리고머화되어 세포 내의 초분자 구조를 형성한다. PAMP는 펩티도글리칸, 바이러스 DNA 또는 RNA 및 박테리아 DNA 또는 RNA와 같은 분자를 포함한다. 다른 한편으로는 DAMP는 요산나트륨 결정, 실리카, 백반, 석면, 지방산, 세라미드, 콜레스테롤 결정 및, 베타-아밀로이드 펩티드의 응집체를 포함한 광범위한 내인성 또는 외인성 무균성 유발체로 이루어진다. 인플라마좀 플랫폼의 어셈블리는 프로카스파제-1의 자가 촉매작용을 촉진하여 프로-IL-1 β 및 프로-IL-18의 활성화 및 방출의 원인이 되는 고 활성화 시스테인 프로테아제를 산출한다. 그리하여, 이들 고 염증 시토킨의 방출은 특이성 분자 위험 신호를 검출하여 이에 반응하는 인플라마좀 센서에만 반응하여 달성된다.
- [0038] 사람에서, 22종의 NLR 단백질은 그의 N-말단 도메인에 따른 4종의 NLR 서브패밀리로 나뉜다. NLRA는 CARD-AT 도메인을 함유하며, NLRB(NAIP)는 BIR 도메인을 함유하며, NLRC(NOD1 및 NOD2 포함)는 CARD 도메인을 함유하며, NLRP는 피린 도메인을 함유한다. 복수의 NLR 패밀리 구성원은 NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 및 NLRC4(IPAF)를 포함한 인플라마좀 형성과 관련되어 있다.
- [0039] PYHIN 도메인을 함유하는 구조적으로 뚜렷한 2종의 기타 인플라마좀 구조체(피린 및 HIN 도메인 함유 단백질), 이른바 앵센트 인 멜라노마(Absent in Melanoma) 2(AIM2) 및 IFN λ 유발 단백질 16(IFI16)(Latz et al., *Nat Rev Immunol* 2013 13(6) 397-311)은 세포내 DNA 센서로서 작용한다. 피린(MEFV 유전자에 의하여 코딩됨)은 프로-IL-1 β 활성화와 관련된 또 다른 유형의 인플라마좀 플랫폼을 나타낸다(Chae et al., *Immunity* 34, 755-768, 2011).
- [0040] 단핵구 및 대식세포로부터 IL-1 β 및 IL-18의 활성화 및 방출을 달성하기 위하여 인플라마좀 플랫폼의 어셈블리를 필요로 하는 것은 그의 생성이 2-단계 과정에 의하여 조심스럽게 편성(orchestrate)되는 것을 보장한다. 우선, 세포는 NLRP3, 프로-IL-1 β 및 프로-IL-18의 NF κ B 의존성 전사를 초래하는 프라이밍 리간드(예컨대 TLR4 수용체 리간드 LPS 또는 염증 시토킨, 예컨대 TNF α)를 접하여야만 한다. 새로 번역된 프로시토킨은 세포 생성이 인플라마좀 스카폴드의 활성화 및 프로카스파제-1의 성숙을 초래하는 제2의 신호를 접하지 않는다면 세포내에 남아서 불활성이 된다.
- [0041] 프로-IL-1 β 및 프로-IL-18의 단백질분해 활성화 이외에, 활성화 카스파제-1은 또한 가스더민-D의 분열을 통한 피롭토시스로서 공지된 염증 세포사의 형태를 유발할 수 있다. 피롭토시스는 알라르민(alarmin) 분자(염증을 촉진하여 선천 및 후천 면역을 활성화시키는 화합물), 예컨대 고 이동성 그룹 박스 1 단백질(HMGB1), IL-33 및 IL-1 α 의 방출과 함께 IL-1 β 및 IL-18의 성숙한 형태가 외부화되도록 한다.
- [0042] 인플라마좀 활성화가 병원체에 대한 숙주 면역의 중요 성분으로서 전개되는 것으로 보이기는 하나, NLRP3 인플라마좀은 내인성 및 외인성 무균성 위험 신호에 반응하여 활성화되는 그의 능력에서 독특하다. 다수의 상기 무균성 신호는 규명되었으며, 그의 형성은 특정한 질환 상태와 관련되어 있다. 예를 들면 통풍 환자에게서 발견되는 요산 결정은 NLRP3 활성화의 효과적인 유발체이다. 유사하게, 죽상경화 환자에게서 발견되는 콜레스테롤 결정은 또한 NLRP3 활성화를 촉진할 수 있다. NLRP3 활성화제로서 무균성 위험 신호의 역할의 인식은 대사적, 생리적, 염증, 혈액학 및 면역 질환을 포함한 광범위한 병태생리학적 징후에서 연관되어 있는 IL-1 β 및 IL-18을 초래하였다.
- [0043] 사람 질환에 대한 관련성은 기능 획득을 초래하는 NLRP3 유전자에서의 변이가 가족성 한랭 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스(Muckle-Wells) 증후군(MWS) 및 신생아 발현 다발성 염증 질환(NOMID)을 포함한 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS)으로서 총괄적으로 공지된 광범위한 자가염증성 병태를 부여한다는 발견에 의하여 최종적으로 예시된다(Hoffman et al., *Nat Genet.* 29(3) (2001) 301-305). 마찬가지로, NLRP3의 무균성 매개체 유발된 활성화는 관절 변성(통풍, 류마티스 관절염, 골관절염), 심장대사(2형 당뇨병, 죽상경화증, 고혈압), 중추신경계(알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증), 위장관(크론병, 궤양성 대장염), 폐(만성 폐쇄성 폐 질환, 천식) 및 섬유증(비알콜성 지방간 질환, 비알콜성 지방간, 특발성 폐 섬유증)을 포함한 광범위한 질병에 연관되어 있다. 추가로, NLRP3 활성화는 신장 염증을 촉진하여 만성 신장 질환(CKD)의 원인이 되는 것으로 여겨진다.
- [0044] IL-1이 발병기전에 대한 원인으로 연관되어 있는 질환에 대한 현행 치료 선택권은 IL-1 수용체 길항제인 아나킨라, IL-1 수용체 및 IL-1 수용체 부속 단백질의 세포의 도메인의 Fc 함유 융합 작제물(틸로나셉트) 및 항-IL-

1 β 모노클로날 항체인 카나키누맵을 포함한다. 예를 들면 카나키누맵은 CAPS, 중앙 피사 인자 수용체 관련된 주기적 증후군(TRAPS), 고면역글로불린 D 증후군(HIDS)/메발로네이트 키나제 결핍(MKD), 가족성 지중해 열(FMF) 및 통풍에 대하여 허가되었다.

[0045] 일부 소분자는 NLRP3 인플라마솜의 기능을 억제하는 것으로 보고되었다. 글리부리드는 예를 들면 생체내에서 얻을 수 있을 것 같지 않은 마이크로몰 농도에서도 NLRP3 활성화의 특이성 억제제이다. 비특이성 약제, 예컨대 파르테놀리드, 베이(Bay) 11-7082 및 3,4-메틸렌디옥시- β -니트로스티렌은 NLRP3 활성화를 손상시키는 것으로 보고되었으나, 전자 Ca^{2+} 는 기로의 치환에 의하여 활성화된 올레핀으로 이루어진 공통의 구조적 특징의 공유로 인한 제한된 치료적 유용성을 지니는 것으로 예상되며; 이는 단백질을 갖는 티올 기와의 공유 부가물의 바람직하지 않은 형성을 초래할 수 있다. 다수의 천연 생성물, 예를 들면 β -히드록시부티레이트, 술포라판, 케르세틴 및 살비아놀산은 또한 NLRP3 활성화를 억제하는 것으로 보고된다. 마찬가지로, 기타 분자 표적의 다수의 이펙터/조정제는 G-단백질 커플링된 수용체 TGR5의 효능제, 소듐-글루코스 공동 수송 에피글리플로진의 억제제, 도파민 수용체 길항제인 A-68930, 세로토닌 재흡수 억제제인 플루옥세틴, 페나메이트 비스테로이드성 항염증 약물 및 β -아드레날린성 수용체 차단제 네비볼롤을 포함한 NLRP3 활성화를 손상시키는 것으로 보고되었다. NLRP3 의존성 염증 질병의 만성 치료에 대한 치료제로서 상기 분자의 유용성은 확립되어 있다. 일련의 술포닐우레아 함유 분자는 프로-IL-1 β 의 후변역 처리의 유효한 선택적 억제제로서 이미 확인되었다(Perregaux et al., *J Pharmacol. Exp. Ther.* 299, 187-197, 2001). 상기 작업으로부터의 예시의 분자 CP-456,773은 최근 NLRP3 활성화의 특이성 억제제로서 특징되었다(Coll et al., *Nat Med* 21.3 (2015): 248-255).

[0046] 본 개시내용은 NLRP3 의존성 세포 과정의 특이성 조절에 유용한 화합물에 관한 것이다. 특히, 기존의 NLRP3 조정 화합물에 비하여 개선된 물리화학적, 약리적 및 약학적 성질을 갖는 화합물이 요구된다.

[0047] 정의

[0048] 달리 명시하지 않는다면, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 하기 용어는 하기 명시된 의미를 갖는다.

[0049] "치료하는" 또는 "치료"에 대한 언급은 병태의 확립된 증상의 경감을 포함하는 것으로 이해한다. 그러므로, 상태, 질병 또는 병태의 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 상태, 질병 또는 병태로 괴로워하거나 또는 이에 취약할 수 있으나, 그러한 상태, 질병 또는 병태의 임상적 또는 아임상적 증상을 경험하거나 또는 나타내지 않는 사람에서 발생하는 상태, 질병 또는 병태의 임상적 증상의 출현의 예방 또는 지연, (2) 상태, 질병 또는 병태의 억제, 즉 질환의 발생 또는 그의 재발(유지 치료의 경우) 또는 그의 적어도 하나의 임상적 또는 아임상적 증상의 정지, 감소 또는 지연 또는 (3) 질환의 완화 또는 악화, 즉 상태, 질병 또는 병태 또는, 그의 임상적 또는 아임상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행의 유발을 포함한다.

[0050] "치료적 유효량"은 질환을 치료하기 위하여 포유동물에게 투여시 질환을 위한 상기 치료를 수행하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 그의 경중도 및 치료하고자 하는 포유동물의 연령, 체중 등에 의존하여 변경될 것이다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같이, "알킬", "C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 알킬" 또는 "C₁-C₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 직쇄형(선형) 포화 지방족 탄화수소 기 및 C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 분지형 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하고자 한다. 예를 들면 C₁-C₆ 알킬은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알킬 기를 포함하고자 한다. 알킬의 예는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모이어티, 예컨대(이에 제한되지 않음) 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸 또는 n-헥실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 직쇄형 또는 분지형 알킬은 6개 이하의 탄소 원자(예, 직쇄형의 경우 C₁-C₆, 분지쇄형의 경우 C₃-C₆)를 가지며, 또 다른 실시양태에서 직쇄형 또는 분지형 알킬은 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시클로알킬"은 3 내지 30개의 탄소 원자(예, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ 또는 C₃-C₈)를 갖는 포화 또는 부분 불포화 탄화수소 모노시클릭 또는 폴리시클릭(예, 융합된, 가교된 또는 스피로 고리) 계를 지칭한다. 시클로알의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈레닐 및 아다만틸을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 헥사히드로인다세닐이다.

[0053] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로시클로알킬"은 달리 명시하지 않는다면 하나 이상의 헤테로원자(예컨대 O, N, S, P 또는 Se), 예를 들면 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자 1 또는 1-2 또는 1-3 또는 1-4 또는 1-5 또는 1-6개 또는 예를 들면 헤테로원자 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 갖는

포화 또는 부분 불포화 3-8원 모노시클릭, 7-12원 비시클릭(융합된, 가교된 또는 스피로 고리) 또는 11-14원 트리시클릭 고리계(융합된, 가교된 또는 스피로 고리)를 지칭한다. 헤테로시클로알킬 기의 예는 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 테트라히드로푸라닐, 이소인돌리닐, 인돌리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 트리아졸리디닐, 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 피라닐, 모르폴리닐, 테트라히드로티오피라닐, 1,4-디아제파닐, 1,4-옥사제파닐, 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데카닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 1-옥사스피로[4.5]데카닐, 1-아자스피로[4.5]데카닐, 3'H-스피로[시클로헥산-1,1'-이소벤조푸란]-일, 7'H-스피로[시클로헥산-1,5'-푸로[3,4-b]피리딘]-일, 3'H-스피로[시클로헥산-1,1'-푸로[3,4-c]피리딘]-일, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일, 1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사히드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-메틸-2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄-6-일 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 멀티시클릭 비방향족 고리의 경우, 고리 중 단 1개만이 비방향족이어야 한다(예, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 또는 2,3-디히드로인돌).

[0054] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 알킬"은 비치환된 알킬 또는 탄화수소 주쇄의 하나 이상의 탄소 상의 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 알킬을 지칭한다. 상기 치환기는 예를 들면 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포나토, 포스포나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술폰히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 술폰이트, 알킬술피닐, 술폰나토, 술파모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 것을 제외하고, 길이가 유사하며, 상기 기재된 알킬로의 치환이 가능한 불포화 지방족 기를 포함한다. 예를 들면 용어 "알케닐"은 직쇄형 알케닐 기(예, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐) 및 분지형 알케닐 기를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 직쇄형 또는 분지형 알케닐 기는 그의 주쇄에서 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다(예, 직쇄형의 경우 C_2-C_6 , 분지쇄형의 경우 C_3-C_6). 용어 " C_2-C_6 "은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다. 용어 " C_3-C_6 "은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 알케닐"은 비치환된 알케닐 또는 하나 이상의 탄화수소 주쇄 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 알케닐을 지칭한다. 그러한 치환기는 예를 들면 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포나토, 포스포나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술폰히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 술폰이트, 알킬술피닐, 술폰나토, 술파모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 헤테로시클릴, 알킬아릴 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 것을 제외하고, 길이가 유사하며, 상기 기재된 알킬로의 치환이 가능한 불포화 지방족 기를 포함한다. 예를 들면 "알키닐"은 직쇄형 알키닐 기(예, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐) 및 분지형 알키닐 기를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 직쇄형 또는 분지형 알키닐 기는 그의 주쇄에서 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다(예, 직쇄형의 경우 C_2-C_6 , 분지쇄형의 경우 C_3-C_6). 용어 " C_2-C_6 "은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 포함한다. 용어 " C_3-C_6 "은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, " C_2-C_6 알케닐렌 링커" 또는 " C_2-C_6 알키닐렌 링커"는 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 또는 C_6 쇄(선형 또는 분지형) 2가 불포화 지방족 탄화수소 기를 포함하고자 한다. 예를 들면, C_2-C_6 알케닐렌 링커는 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 알케닐

렌 링커 기를 포함하고자 한다.

- [0058] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 알킬닐"은 비치환된 알킬닐 또는 하나 이상의 탄화수소 주쇄 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 알킬닐을 지칭한다. 그러한 치환기는 예를 들면 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포나토, 포스포나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 숄프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 숄페이트, 알킬숄피닐, 숄포나토, 숄파모일, 숄폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.
- [0059] 기타 임의로 치환된 모이어티(예컨대 임의로 치환된 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴)는 비치환된 모이어티 및 지정된 치환기 중 하나 이상을 갖는 모이어티 둘다를 포함한다. 예를 들면 치환된 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 알킬 기로 치환된 것, 예컨대 2,2,6,6-테트라메틸-피페리디닐 및 2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리디닐을 포함한다.
- [0060] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 "공액" 또는 멀티시클릭 계를 포함하며, 고리 구조에서 임의의 헤테로원자를 함유하지 않는 방향족을 갖는 기를 포함한다. 용어 아릴은 1가 중 및 2가 중 둘다를 포함한다. 아릴 기의 예는 페닐, 비페닐, 나프틸 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 간편하게, 아릴은 페닐이다.
- [0061] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자 및, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자 하나 이상, 예를 들면 헤테로원자 1 또는 1-2 또는 1-3 또는 1-4 또는 1-5 또는 1-6개 또는 예를 들면 헤테로원자 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개로 이루어진 안정한 5, 6 또는 7원 모노시클릭 또는 7, 8, 9, 10, 11 또는 12원 비시클릭 방향족 헤테로시클릭 고리를 포함하고자 한다. 질소 원자는 치환 또는 비치환될 수 있다(즉, N 또는 NR이며, 여기서 R은 H 또는 상기 정의된 바와 같은 기타 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다(즉, N→O 및 S(O)_p, 여기서, p=1 또는 2임). 방향족 헤테로사이클에서 S 및 O 원자의 총수는 1개 이하이라는 점에 유의하여야 한다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 등을 포함한다.
- [0062] 더욱이, 용어 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 멀티시클릭 아릴 및 헤테로아릴 기, 예를 들면 트리시클릭, 비시클릭, 예를 들면 나프탈렌, 벤조옥사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프티리딘, 인돌, 벤조푸란, 푸린, 벤조푸란, 데아자푸린, 인돌리진을 포함한다.
- [0063] 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 위치(예, 고리 형성 탄소 또는 헤테로원자, 예컨대 N)에서 상기 기재된 바와 같은 상기 치환기, 예를 들면 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 포스페이트, 포스포나토, 포스포나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 숄프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 숄페이트, 알킬숄피닐, 숄포나토, 숄파모일, 숄폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티로 치환될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기는 또한 멀티시클릭 계(예, 테트라린, 메틸렌디옥시페닐, 예컨대 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)를 형성하도록 방향족이 아닌 알리시클릭 또는 헤테로시클릭 고리와 융합 또는 가교될 수 있다.
- [0064] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 지정된 원자 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 제시된 기로부터의 선택으로 대체되지만, 단 지정된 원자의 정상 원자수를 초과하지 않으며, 치환은 안정한 화합물을 생성하여야만 한다는 것을 의미한다. 치환기가 옥소 또는 케토(즉, =O)이면, 원자 상의 2개의 수소 원자가 대체된다. 케토 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 고리 이중 결합은 본원에 사용된 바와 같이 2개의 이웃하는 고리 원자 사이에 형성되는 이중 결합(예, C=C, C=N 또는 N=N)이다. "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효율적인 치료제로의 형성을 견디기에 충분히 강한 화합물을

나타내는 것을 의미한다.

- [0065] 치환기로의 결합이 고리에서 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 나타내면, 그러한 치환기는 고리에서 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 제시된 화학식의 화합물의 나머지에 결합되어 원자를 나타내지 않고 제시되는 경우 그러한 치환기는 그러한 화학식에서 임의의 원자를 경유하여 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 그러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용 가능하다.
- [0066] 임의의 변수(예, R)가 화합물에 대한 임의의 성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우, 각각의 사례에서 그의 정의는 다른 모든 사례에서의 그의 정의와는 무관하다. 그래서, 예를 들면 기를 0-2개의 R 모이어티로 치환되는 것으로 제시할 경우, 기는 2개 이하의 R 모이어티로 임의로 치환될 수 있으며, 각각의 사례에서의 R은 R의 정의와는 무관하게 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 그러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용 가능하다.
- [0067] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH 또는 -O-를 갖는 기를 포함한다.
- [0068] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 지칭한다.
- [0069] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 산소 원자에 공유 연결된 치환 및 비치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함한다. 알콕시 기 또는 알콕실 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로폭시, 부톡시 및 펜톡시 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 치환된 알콕시 기의 예는 할로겐화 알콕시 기를 포함한다. 알콕시 기는 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포나토, 포스포나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이드 포함), 아미디노, 이미노, 술폰히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술폰나토, 술폰모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헥세로시클릴, 알킬아릴 또는 방향족 또는 헥세로방향족 모이어티와 같은 기로 치환될 수 있다. 할로젠 치환된 알콕시 기의 예는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시 및 트리클로로메톡시를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0070] 본원에 사용된 바와 같이, 표현 "A, B 또는 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B 또는 C", "A, B 및 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B 및 C", "A, B 및 C로 이루어진 군으로부터 선택된", "A, B 및 C로부터 선택된" 등은 번갈아 사용되며, 이들 모두는 달리 나타내지 않는다면 A, B 및/또는 C로 이루어진 군으로부터의 선택, 즉 하나 이상의 A, 하나 이상의 B, 하나 이상의 C 또는 그의 임의의 조합을 지칭한다.
- [0071] 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물의 합성 방법을 제공하는 것으로 이해하여야 한다. 본 개시내용은 또한 하기 반응식에 의한 본 개시내용의 각종 개시된 화합물뿐 아니라, 실시예에 제시된 것의 합성을 위한 상세한 방법을 제공한다.
- [0072] 특정한 성분을 갖거나, 포함하는 바와 같은 조성물이 기재되어 있는 본 명세서를 통하여 조성물은 또한 언급된 성분으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 것으로 이해하여야 한다. 유사하게, 특정한 공정 단계를 갖거나 또는 포함하는 바와 같은 방법 또는 공정이 기재되어 있는 경우 그러한 공정은 또한 언급된 가공 단계로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어진다. 추가로, 본 발명이 작동 가능하다면 특정한 작용을 수행하기 위한 순서 또는 단계의 순서는 중요치 않은 것으로 이해하여야 한다. 더욱이, 2개 이상의 단계 또는 작용은 동시에 실시될 수 있다.
- [0073] 본 개시내용의 합성 공정은 광범위한 작용기를 용인할 수 있어서 각종 치환된 출발 물질을 사용할 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 그러한 공정은 특정한 경우에서 화합물을 그의 약학적으로 허용 가능한 염으로 추가로 전환시키는 것이 바람직하기는 하나 일반적으로 전체 공정의 종료시 또는 종료 부근에서 원하는 최종 화합물을 제공한다.
- [0074] 본 개시내용의 화합물은 시판 중인 출발 물질, 문헌에 공지되거나 또는 용이하게 생성되는 중간체로부터의 화합물을 사용하고, 당업자에게 공지되거나 또는 본원의 교시내용에 비추어 당업자에게 자명할 표준 합성 방법 또는 절차를 사용하여 생성될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 유기 분자의 제조 및 작용기 변환 및 조작을 위한 표준 합성 방법 및 절차는 관련 과학 문헌으로부터 또는 해당 분야의 표준 교과서로부터 얻을 수 있다. 임의의 하나 또는 수개의 공급원으로 제한되지는 않지만, 본원에 참조로 포함되는 문헌[Smith, M. B., March, J.,

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)]와 같은 대표적인 문헌이 유용하며, 당업자에게 공지된 유기 합성의 표준 문헌을 인식한다.

[0075] 당업자는 본원에 기재된 반응 시퀀스 및 합성 반응식 중에 보호기의 도입 및 제거와 같은 특정 단계의 순서는 변경될 수 있는 것에 유의할 것이다. 당업자는 특정한 기가 보호기의 사용에 의하여 반응 조건으로부터의 보호를 필요로 할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 보호기는 또한 분자에서 유사한 작용기를 구별하는데 사용될 수 있다. 보호기의 리스트 및 그러한 보호기의 도입 및 제거 방법은 문헌[Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]에서 찾아볼 수 있다.

[0076] 달리 명시하지 않는다면, 치료 방법의 임의의 기재는 본원에 기재된 비와 같은 상기 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물의 용도뿐 아니라, 상기 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화합물의 용도를 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 그러한 치료는 사람 또는 설치류를 포함한 사람이 아닌 동물 및 기타 질환 모델의 치료를 포함한다.

[0077] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 용어 "치료를 필요로 하는 대상체"와 번갈아 사용되며, 둘다 질환을 갖거나 또는 질환을 발생시킬 증가된 위험을 갖는 대상체를 지칭한다. "대상체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물은 예를 들면 사람 또는 적절한 사람이 아닌 포유동물, 예컨대 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 대상체는 또한 조류 또는 가금류일 수 있다. 한 실시양태에서, 포유동물은 사람이다. 치료를 필요로 하는 대상체는 각인(imprinting) 질병을 갖는 것으로 이전에 진단되거나 또는 확인된 대상체일 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상체는 또한 각인 질병을 갖는(예, 앓고 있는) 대상체일 수 있다. 대안으로, 치료를 필요로 하는 대상체는 전체 모집단에 대한 상기 질병이 발생할 증가된 위험을 갖는 대상체(즉, 전체 모집단에 대한 상기 질병이 발생하기 쉬운 대상체)일 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상체는 무반응성 또는 내성 각인 질병(즉, 치료에 반응하지 않거나 또는 반응하지 않아왔던 각인 질병)을 가질 수 있다. 대상체는 치료의 시작시 내성일 수 있거나 또는 치료 중에 내성이 생성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 각인 질병을 위한 모든 공지된 유효 요법을 받고, 실패하였다. 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 적어도 하나의 사전 요법을 받았다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 각인 질병을 갖는다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료하다"는 질환, 병태 또는 질병을 퇴치하기 위하여 환자의 관리 및 돌봄을 설명하며, 질환, 병태 또는 질병의 증상 또는 합병증을 경감시키기 위하여 또는 질환, 병태 또는 질병을 제거하기 위하여 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 다형체 또는 용매화물의 투여를 포함한다. 용어 "치료하다"는 또한 시험관내 세포 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수 있다.

[0079] 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 다형체 또는 용매화물은 관련 질환, 병태 또는 질병을 예방하는데 사용되거나 또는 상기 목적을 위한 적절한 후보를 확인하는데 사용될 수 있는 것으로 이해하여야 한다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방하는", "예방하다" 또는 "~에 대한 보호"는 상기 질환, 병태 또는 질병의 증상 또는 합병증의 개시를 감소 또는 제거하는 것을 기재한다.

[0081] 당업자는 본원에 논의된 공지의 기술 또는 등가의 기술의 상세한 설명을 위한 일반적인 참조 문헌을 지칭할 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 그러한 문헌은 문헌[Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)]을 포함한다. 상기 문헌은 물론 본 개시내용의 구체예를 생성하거나 또는 사용하는 것으로 또한 지칭될 수 있다.

[0082] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 임의의 화합물을 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와

함께 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것으로 이해하여야 한다.

- [0083] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적 조성물"은 본 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여에 적절한 형태로 함유하는 제제이다. 한 실시양태에서, 약학적 조성물은 벌크 형태로 또는 단위 투약 형태로 존재한다. 단위 투약 형태는 예를 들면 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함한 임의의 각종 형태이다. 조성물의 단위 투여 중의 활성 성분(개시된 화합물 또는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제제)의 양은 유효량이며, 관련된 특정한 치료에 따라 변경된다. 당업자는 종종 환자의 연령 및 병태에 의존하여 투약량에 대한 통상의 변경에 필요한 것으로 이해할 것이다. 투약량은 또한 투여 경로에 의존할 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉강내, 경막내, 비내 등을 포함한 각종 경로를 고려한다. 본 개시내용의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 액제, 패치 및 흡입제를 포함한다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 무균 조건 하에서 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 및 요구되는 임의의 방부제, 완충제 또는 추진제와 함께 혼합된다.
- [0084] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단의 범주 내에서 지나친 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이, 타당한 위험편익비에 비례하여 사람 및 동물의 조직과 접촉에 사용하기에 적절한 화합물, 음이온, 양이온, 물질, 조성물, 담체 및/또는 투약 형태를 지칭한다.
- [0085] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 일반적으로 안전하며, 비독성이며, 생물학적으로 달리 바람직한 약학적 조성물의 제조에 유용한 부형제를 의미하며, 수의학적뿐 아니라, 사람의 약학적 용도에 허용 가능한 부형제를 포함한다. "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이 1종의 상기 부형제 또는 1종 초과 부형제 둘다를 포함한다.
- [0086] 본 개시내용의 약학적 조성물은 그의 의도하는 투여 경로에 타당하도록 제제화되는 것으로 이해하여야 한다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들면 정맥내, 피내, 피하, 경구(예, 흡입), 경피(국소) 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용되는 액제 또는 현탁액은 무균성 희석제, 예컨대 주사용수, 염수액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매; 항균제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세트이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 긴장성 조절제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로신 성분을 포함할 수 있다. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조절될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 생성된 앰플, 1회용 주사기 또는 복수 투여 바이알 내에 동봉될 수 있다.
- [0087] 본 개시내용의 화합물 또는 약학적 조성물은 대상체에게 화학요법 치료에 통상적으로 사용되는 다수의 잘 공지된 방법으로 투여될 수 있는 것으로 이해한다. 예를 들면 본 개시내용의 화합물은 혈류 또는 체강으로 주사될 수 있거나 또는 경구 복용되거나 또는 패치를 사용한 피부를 통하여 적용될 수 있다. 선택된 투약량은 유효 치료를 구성하기에 충분하나 허용 불가한 부작용을 유발하기에 너무 높지 않아야 한다. 환자의 질환 병태(예, 각인 질병 등) 및 건강의 상태는 바람직하게는 치료후 타당한 기간 도중에 및 기간 동안 면밀하게 모니터링하여야 한다.
- [0088] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 확인된 질환 또는 병태를 치료, 개량 또는 예방하거나 또는 검출 가능한 치료적 또는 억제 효과를 나타내는 약학적 약제의 양을 지칭한다. 효과는 당업계에 공지된 임의의 검정 방법에 의하여 검출될 수 있다. 대상체를 위한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 병태의 성질 및 정도; 및 투여를 위하여 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 의존할 것이다. 제시된 상황에 대한 치료적 유효량은 임상의학의 기술 및 판단에 포함되는 통상의 실험에 의하여 결정될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 치료하고자 하는 질환 또는 병태는 각인 질병이다.
- [0089] 임의의 화합물의 경우, 치료적 유효량은 초기에 예를 들면 신생물 세포의 세포 배양 검정에서 또는 동물 모델, 일반적으로 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 상정될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 동물 모델은 또한 투여의 적절한 농도 범위 및 경로를 결정하는데 사용될 수 있다. 그래서, 상기 정보는 사람에서의 투여에 유용한 투약량 및 경로를 결정하는데 사용될 수 있다. 치료적/예방적 효능 및 독성은 세포 배양액 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차에 의하여 결정될 수 있으며, 예를 들면 ED₅₀(모집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 투약량) 및 LD₅₀(모집단의 50%에게 치사량)이다. 독성 및 치료적 효과 사이의 투약량 비는 치료적 지수이며, LD₅₀/ED₅₀인 비로서 나타낼 수 있다. 커다란 치료적 지수를 나타내는 약학적 조성물이 바람직하다. 투약량은 상기

범위 내에서 사용된 투여 형태, 환자의 민감도 및 투여 경로에 의존하여 변경될 수 있다.

- [0090] 투약량 및 투여는 활성제(들)의 충분한 수준을 제공하고, 원하는 효과를 유지하기 위하여 조절된다. 고려될 수 있는 요인은 질환 상태의 경중도, 대상체의 일반적인 건강, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여의 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도 및 요법에 대한 용인성/반응을 포함한다. 장시간 작용하는 약학적 조성물은 3 내지 4일마다, 매주 또는 2주 1회로 특정한 제제의 반감기 및 청소율에 의존하여 투여될 수 있다.
- [0091] 본 개시내용의 활성 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 일반적으로 공지된 방식으로, 예를 들면 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 연화, 유화, 캡슐화, 엔트랩핑(entrapping) 또는 동결건조 공정에 의하여 제조될 수 있다. 통상의 방식으로 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 촉진하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 약학적 조성물을 제제화할 수 있다. 물론, 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다.
- [0092] 주사용에 적절한 약학적 조성물은 무균성 주사 액체 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 무균성 수성 액체(수용성인 경우) 또는 분산액 및 무균성 분말을 포함한다. 정맥내 투여의 경우, 적절한 담체는 생리 염수, 정균수, 크레모포르(Cremophor) EL™(바스프(BASF), 미국 뉴저지주 파시패니 소재) 또는 포스페이트 완충 염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에서, 조성물은 무균성이어야만 하며, 용이한 주사 가능성이 존재하는 정도로 유동성이어야만 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정하여야만 하며, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대하여 보존되어야만 한다. 담체는 예를 들면 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 그의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매체일 수 있다. 예를 들면 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의하여, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의하여 및 계면활성제의 사용에 의하여 적절한 유동성이 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의하여 달성될 수 있다. 다수의 경우에서, 등장화제, 예를 들면 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨 및 소르비톨 및 염화나트륨을 조성물 중에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사용 조성물의 연장된 흡수는 조성물 중에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들면 모노스테아르산알루미늄 및 젤라틴을 포함하여 야기될 수 있다.
- [0093] 무균성 주사용 액체는 활성 화합물을 적절한 용매 중에서 요구되는 양으로 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 조합과 함께 혼합한 후, 여과 살균에 의하여 생성될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 상기 열거된 것으로부터 기본적 분산 매체 및 요구되는 기타 성분을 함유하는 무균성 비히클에 혼합하여 생성된다. 무균성 주사용 액체의 제조를 위한 무균 분말의 경우, 제조 방법은 그의 미리 무균 여과된 용액으로부터 활성 성분+임의의 추가적인 원하는 성분의 분말을 산출하는 진공 건조 및 동결 건조이다.
- [0094] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 동봉될 수 있거나 또는 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여를 위하여, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼합될 수 있으며, 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강 세척제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 생성될 수 있으며, 여기서 유체 담체 중의 화합물은 경구 적용되며, 입속에서 행구고, 가래 뱉거나 또는 삼킨다. 약학적 적합한 결합제 및/또는 아주빈트 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 임의의 하기 성분 또는 유사한 성질을 갖는 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미정질 셀룰로스, 껌 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료.
- [0095] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 적절한 추진제, 예를 들면 기체, 예컨대 이산화탄소를 함유하는 가압 용기 또는 분배기 또는 네블라이저로부터 에어로졸 분무의 형태로 전달된다.
- [0096] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 침투시키고자 하는 차단체에 적절한 침투제를 제제에 사용한다. 그러한 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들면 경점막 투여의 경우 세제, 담즙산염 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 분무액 또는 좌제의 사용에 의하여 달성될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 당업계에 일반적으로 공지된 바와 같은 연고, 살브, 겔 또는 크림으로 제제화된다.
- [0097] 활성 화합물은 화합물을 신체로부터의 신속한 제거에 대하여 보호하게 될 약학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대 이식체 및 미세캡슐화 전달계를 포함한 조절 방출 제제와 함께 생성될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체,

에컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 다가무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산을 사용할 수 있다. 상기 제제의 제조 방법은 당업자에게 자명할 것이다. 그러한 물질은 또한 알자 코퍼레이션(Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼즈, 인코포레이티드(Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 입수 가능하다. 리포좀 현탁액(바이러스 항원에 대한 모노클로날 항체로 감염된 세포에 표적화된 리포좀 포함)은 또한 약학적으로 허용 가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들면 미국 특허 제 4,522,811호에 기재된 바와 같은 방법에 의하여 생성될 수 있다.

[0098] 투여 용이성 및 투약 균일성을 위한 투여 단위 형태로 경구 또는 비경구 조성물을 제제화하는 것이 특히 이롭다. 본원에 사용된 바와 같은 투여 단위 형태는 치료하고자 하는 대상체에 대한 단일 투약으로서 적절한 물리적 불연속 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 약학적 담체와 관련하여 원하는 치료적 효과를 생성하기 위하여 계산된 사전결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시내용의 투여 단위 형태에 대한 상세한 설명은 활성 화합물의 독특한 특성 및 달성하고자 하는 특정한 치료적 효과에 의하여 지시되며, 이에 직접 의존한다.

[0099] 치료적 적용예에서, 본 개시내용에 의하여 사용된 약학적 조성물의 투약량은 선택된 투약량에 영향을 미치는 기타 요인 중에서도 약제, 수용체 환자의 연령, 체중 및 임상적 병태 및 요법을 투여하는 임상의 또는 의사의 경험 및 판단에 의존하여 변경된다. 일반적으로, 투여는 각인 질병의 증상의 지연, 바람직하게는 퇴행을 초래하며, 또한 바람직하게는 각인 질병의 완전한 퇴행을 유발하기에 충분하여야 한다. 투약량은 1 일 약 0.01 mg/kg 내지 1 일 약 5,000 mg/kg 범위내일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 투약량은 1 일 약 1 mg/kg 내지 1 일 약 1,000 mg/kg 범위내일 수 있다. 한 구체예에서, 투약량은 1회, 분할 또는 연속 투여로(여기서 투여는 환자의 체중 kg, 체표면적 m² 및 연령(세)에 대하여 조절될 수 있음) 약 0.1 mg/일 내지 약 50 g/일; 약 0.1 mg/일 내지 약 25 g/일; 약 0.1 mg/일 내지 약 10 g/일; 약 0.1 mg 내지 약 3 g/일; 또는 약 0.1 mg 내지 약 1 g/일 범위내일 것이다. 유효량의 약학적 제제는 임상의 또는 기타 자격이 있는 관찰자에 의하여 보고되는 바와 같이 객관적인 확인 가능한 개선을 제공하는 것이다. 생존 및 성장에서의 개선은 퇴행을 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "투약량 효과적인 방식"은 대상체 또는 세포에서 원하는 생물학적 효과를 생성하는 활성 화합물의 양을 지칭한다.

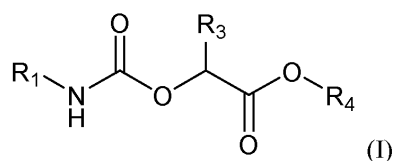
[0100] 약학적 조성물은 투여를 위한 지시사항과 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있는 것으로 이해하여야 한다.

[0101] 염을 추가로 형성할 수 있는 본 개시내용의 화합물의 경우 이들 형태 모두는 또한 청구된 개시내용의 범주 내에 포함되는 것으로 이해하여야 한다.

[0102] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 그의 산 또는 염기 염을 생성하여 모 화합물을 변경시키는 본 개시내용의 화합물의 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 염기성 잔기의 미네랄 또는 유기 산 염, 에컨대 아민, 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염, 에컨대 카르복실산 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들면 비독성 무기 또는 유기 산으로부터의 형성된 모 화합물의 통상의 비독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들면 상기 통상의 비독성 염은 2-아세트시벤조산, 2-히드록시에탄 술폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 술폰산, 벤조산, 중탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디술폰산, 1,2-에탄 술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레소르신산, 히드라바산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 히드록시말레산, 히드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 술폰산, 말레산, 만델산, 메탄 술폰산, 납질산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 수베르산, 숙신산, 술폰산, 술폰닐산, 황산, 타닌산, 타르타르산, 톨루엔 술폰산 및 통상적으로 발생하는 아민산, 예를 들면 글리산, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택된 무기 및 유기 산으로부터 유도된 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다

[0103] 약학적으로 허용 가능한 염의 기타 예는 헥산산, 시클로헵탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 뮌콘산 등을 포함한다. 본 개시내용은 또한 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온에 의하여 대체될 때 형성된 염; 또는 유기 염기, 에컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과의 배위결합을 포함한다. 염 형태에서, 화합물 대 염의 양이온 또는 음이온의 비는 1:1일 수 있거나 또는 1:1을 제외한 임의의 비, 예를 들면 3:1, 2:1, 1:2 또는 1:3 일 수 있는 것으로 이해하여야 한다,

- [0104] 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 모든 언급은 동일한 염의 본원에 정의된 바와 같은 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형태)를 포함하는 것으로 이해하여야 한다.
- [0105] 본 개시내용의 화합물은 또한 에스테르, 예를 들면 약학적으로 허용 가능한 에스테르로서 생성될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 예를 들면 화합물에서 카르복실산 작용기는 그의 해당 에스테르, 예를 들면 메틸, 에틸 또는 기타 에스테르로 전환될 수 있다. 또한, 화합물에서 알콜 기는 그의 해당 에스테르, 예를 들면 아세테이트, 프로피오네이트 또는 기타 에스테르로 전환될 수 있다.
- [0106] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구, 코, 경피, 폐, 흡입, 협측, 설하, 복강내, 피하, 근육내, 정맥내, 직장, 흉강내, 경막내 및 비경구 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물은 경구 투여된다. 당업자는 투여의 통상의 경로의 잇점을 인식할 것이다.
- [0107] 화합물을 사용하는 투여 섭생은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료하고자 하는 병태의 경중도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정한 화합물 또는 그의 염을 포함한 다양한 요인에 의하여 선택된다. 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 병태의 진행을 예방, 대항 또는 정지시키는데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다.
- [0108] 본 개시내용의 개시된 화합물의 제제 및 투여에 대한 기술은 문헌[*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 찾을 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 조합하여 약학적 제제 중에 사용된다. 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 무균성 수성 또는 유기 액제를 포함한다. 화합물은 원하는 투약량을 본원에 기재된 범위내로 제공하기에 충분한 양으로 상기 약학적 조성물 중에 존재할 것이다.
- [0109] 본원에 사용된 모든 비율 및 비는 달리 나타내지 않는다면 중량을 기준으로 한다. 본 개시내용의 기타 특징 및 잇점은 상이한 실시예로부터 자명하다. 제공된 실시예는 본 개시내용을 실시하는데 유용한 상이한 성분 및 방법을 예시한다. 실시예는 청구된 개시내용을 제한하지 않는다. 본 개시내용에 기초하여, 당업자는 본 개시내용을 실시하는데 유용한 기타 성분 및 방법을 확인 및 사용할 수 있다.
- [0110] 본원에 기재된 합성 반응식에서, 화합물은 간단히 하나의 특정한 구성으로 나타낼 수 있다. 그러한 특정한 구성은 본 개시내용을 하나 또는 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체로 한정하지 않으며, 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 배제하지 않는 것으로 간주되지만, 주어진 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체는 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0111] 본원에 언급된 모든 공보 및 특허 문헌은 마치 개개의 상기 공보 또는 문헌이 구체적으로 및 개별적으로 본원에 참조로 포함되는 바와 같이 본원에 참조로 포함된다. 공보 및 특허 문헌의 인용은 임의의 것이 관련된 종래 기술이라는 것을 인정하지 않으며, 그 내용 또는 그의 일자에 관한 어떠한 인정도 구성하지 않는다. 이제 본 발명은 서면에 의하여 기재되어 있으나, 당업자는 본 발명이 각종 실시양태로 실시될 수 있으며, 상기 기재 및 하기의 실시예는 예시를 위한 것이며, 하기 청구범위를 제한하지 않는다는 것을 이해할 것이다.
- [0112] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "본 개시내용의 화합물"은 본원에 총칭적으로 및 구체적으로 개시되어 있는 화합물을 지칭한다.
- [0113] 본 개시내용의 화합물
- [0114] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 전구약물, 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



- [0115]
- [0116] 상기 식에서,
- [0117] R₁은 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, 폴리시클릭 시클로알킬, C₅-C₁₀ 아릴, 8 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 5

내지 6원 헤테로아릴이며, 여기서 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, 폴리시클릭 시클로알킬, 8 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 5 내지 6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환되며;

[0118] R₃은 H이거나 또는 하나 이상의 R₇로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이며;

[0119] R₄는 H, C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₆ 시클로알킬) 또는 -(CH₂)₀₋₃-C₅-C₆ 아릴이며;

[0120] R₆은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₈ 시클로알킬, 할로, 옥소, -OH, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -CH₂F, -CHF₂ 또는 -CF₃이며;

[0121] R₇은 -OR₈, C₅-C₁₀ 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기서 C₅-C₁₀ 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R_{7S}에 의하여 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R_{7S}는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 5 내지 10원 헤테로아릴, 할로, -OH, -CN, -(CH₂)₀₋₃-NH₂, -(CH₂)₀₋₃-NH(C₁-C₆ 알킬), -(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆ 알킬)₂, -CH₂F, -CHF₂ 또는 -CF₃이며;

[0122] R₈은 C₁-C₆ 알킬 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_{7S}에 의하여 임의로 치환된다.

[0123] 화학식 (I)의 화합물의 경우 R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R_{7S} 및 R₈은 각각 적용 가능할 경우 본원에 기재된 기로부터 선택될 수 있으며, 임의의 R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R_{7S} 및 R₈에 대한 본원에 기재된 임의의 기는 적용 가능할 경우 R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R_{7S} 및 R₈의 나머지 중 하나 이상에 대하여 본원에 기재된 임의의 기와 조합될 수 있는 것으로 이해한다.

[0124] 일부 실시양태에서, R₁은 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, C₈-C₁₆ 폴리시클릭 시클로알킬, C₅-C₁₀ 아릴, 8 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이며, 여기서 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, C₈-C₁₆ 폴리시클릭 시클로알킬, 8 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 5 내지 6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환된다.

[0125] 일부 실시양태에서, R₁은 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, C₉-C₁₀ 비시클릭 시클로알킬, C₁₂-C₁₆ 트리시클릭 시클로알킬, C₅-C₁₀ 아릴, 8 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이며, 여기서 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, C₉-C₁₀ 비시클릭 시클로알킬, C₁₂-C₁₆ 트리시클릭 시클로알킬, 8 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 5 내지 6원 헤테로아릴은 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환된다.

[0126] 일부 실시양태에서, R₁은 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, 폴리시클릭 시클로알킬 또는 C₅-C₁₀ 아릴이며, 여기서 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, 폴리시클릭 시클로알킬 또는 C₅-C₆ 아릴은 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환된다.

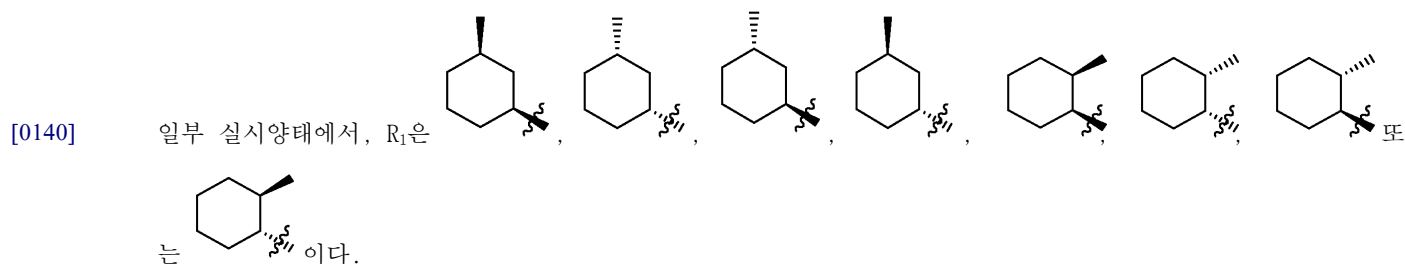
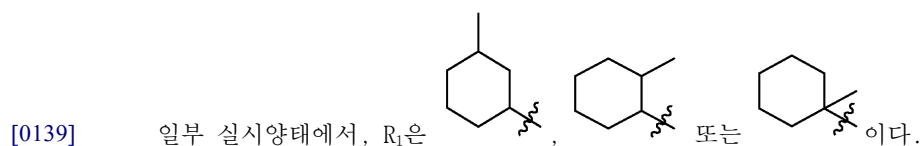
[0127] 일부 실시양태에서, R₁은 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, C₈-C₁₆ 폴리시클릭 시클로알킬 또는 C₅-C₁₀ 아릴이며, 여기서 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, C₈-C₁₆ 폴리시클릭 시클로알킬 또는 C₅-C₆ 아릴은 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환된다.

[0128] 일부 실시양태에서, R₁은 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, C₉-C₁₀ 비시클릭 시클로알킬, C₁₂-C₁₆ 트리시클릭 시클로알킬 또는 C₅-C₁₀ 아릴이며, 여기서 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, C₉-C₁₀ 비시클릭 시클로알킬, C₁₂-C₁₆ 트리시클릭 시클로알킬 또는 C₅-C₁₀ 아릴은 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환된다.

[0129] 일부 실시양태에서, R₁은 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, C₉-C₁₀ 비시클릭 시클로알킬 또는 C₁₂-C₁₆ 트리시클릭 시클로알킬이며, 여기서 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬, C₉-C₁₀ 비시클릭 시클로알킬 또는 C₁₂-C₁₆ 트리시클릭 시클로알킬은 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환된다.

[0130] 일부 실시양태에서, R₁은 하나 이상의 R₆에 의하여 임의로 치환된 C₃-C₇ 모노시클릭 시클로알킬이다.

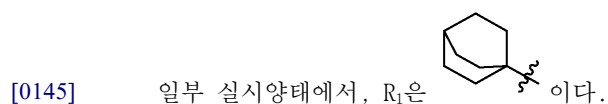
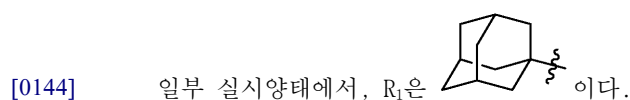
- [0131] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 C_9 - C_{10} 비시클릭 시클로알킬이다.
- [0132] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 C_9 - C_{10} 비시클릭 시클로알킬 포화 시클로알킬이다.
- [0133] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 C_9 - C_{10} 비시클릭 시클로알킬 부분 포화 시클로알킬이다.
- [0134] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 C_{12} - C_{16} 트리시클릭 시클로알킬이다.
- [0135] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 C_{12} - C_{16} 트리시클릭 포화 시클로알킬이다.
- [0136] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 C_{12} - C_{16} 트리시클릭 부분 불포화 시클로알킬이다.
- [0137] 일부 실시양태에서, R_1 은 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이며, 여기서 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된다.
- [0138] 일부 실시양태에서, R_1 은 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이다.



[0141] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 치환된 C_8 - C_{16} 폴리시클릭 시클로알킬이다.

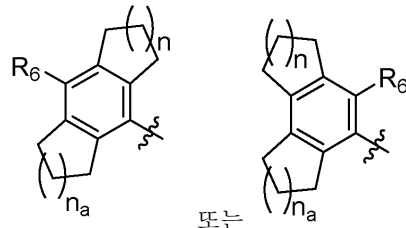
[0142] 일부 실시양태에서, R_1 은 아다만틸, 노르보르닐 또는 비시클로[2.2.2]옥타닐이며, 여기서 아다만틸, 노르보르닐 또는 비시클로[2.2.2]옥타닐은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된다.

[0143] 일부 실시양태에서, R_1 은 아다만틸, 노르보르닐 또는 비시클로[2.2.2]옥타닐이다.

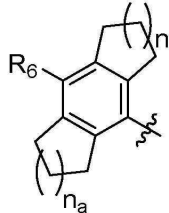


[0146] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 헥사히드로인다세닐이다.

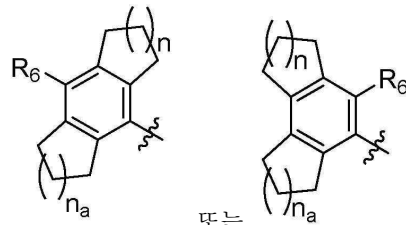
[0147] 일부 실시양태에서, R_1 은 헥사히드로인다세닐이다.



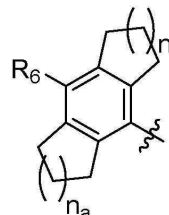
[0148] 일부 실시양태에서, R_1 은 또는 3이며, 여기서 n 및 n_a 는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다.



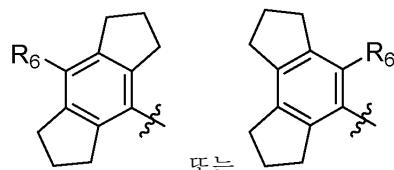
[0149] 일부 실시양태에서, R_1 은 R_1 이며, 여기서 n 및 n_a 는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다.



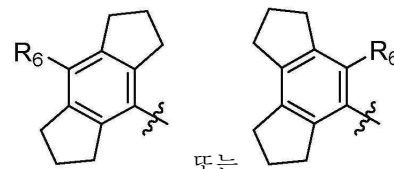
[0150] 일부 실시양태에서, R_1 은 또는 3이며, R_6 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, 옥소, $-OH$ 또는 $-CF_3$ 이다.



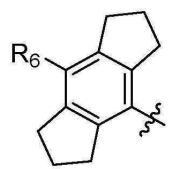
[0151] 일부 실시양태에서, R_1 은 R_1 이며, 여기서 n 및 n_a 는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이며, 여기서 R_6 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, 옥소, $-OH$ 또는 $-CF_3$ 이다.



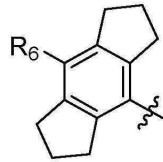
[0152] 일부 실시양태에서, R_1 은 또는 이다.

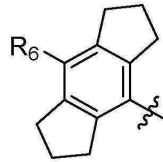


[0153] 일부 실시양태에서, R_1 은 R_1 이며, 여기서 R_6 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, 옥소, $-OH$ 또는 $-CF_3$ 이다.



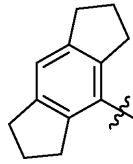
[0154] 일부 실시양태에서, R_1 은 이다.

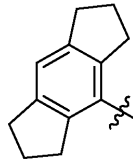


[0155] 일부 실시양태에서, R_1 은 이며, 여기서 R_6 은 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로, 옥소, -OH 또는 - CF_3 이다.

[0156] 일부 실시양태에서, R_1 은 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로, 옥소, -OH 및 - CF_3 으로부터 독립적으로 선택된 치환기 1, 2, 3 또는 4개에 의하여 임의로 치환된 헥사히드로인다세닐이다.

[0157] 일부 실시양태에서, R_1 은 비치환된 헥사히드로인다세닐이다.



[0158] 일부 실시양태에서, R_1 은 이다.

[0159] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 C_5 - C_{10} 아릴이다.

[0160] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 치환된 C_5 - C_{10} 아릴이다.

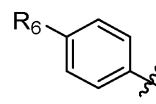
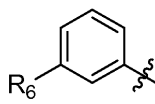
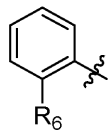
[0161] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 C_5 - C_6 모노시클릭 아릴이다.

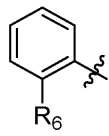
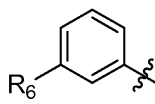
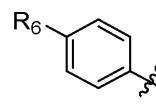
[0162] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 치환된 C_5 - C_6 모노시클릭 아릴이다.

[0163] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 페닐이다.

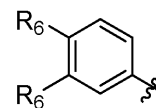
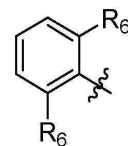
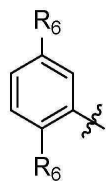
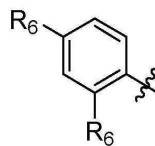
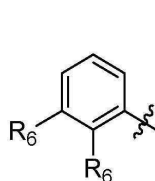
[0164] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 치환된 페닐이다.

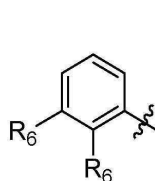
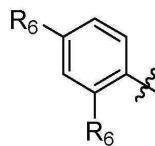
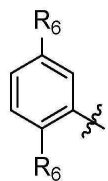
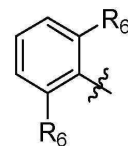
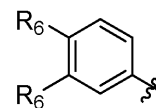
[0165] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나의 R_6 에 의하여 치환된 페닐이다.

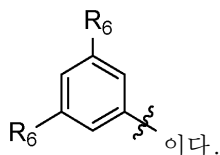


[0166] 일부 실시양태에서, R_1 은 ,  또는 이다.

[0167] 일부 실시양태에서, R_1 은 2개의 R_6 에 의하여 치환된 페닐이다.



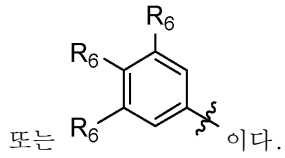
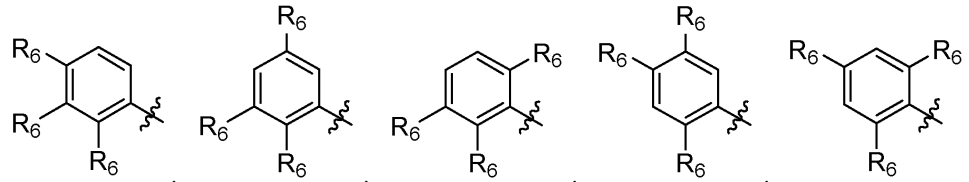
[0168] 일부 실시양태에서, R_1 은 , , , ,  또는



[0169] 일부 실시양태에서, R_1 은 3개의 R_6 에 의하여 치환된 페닐이다.

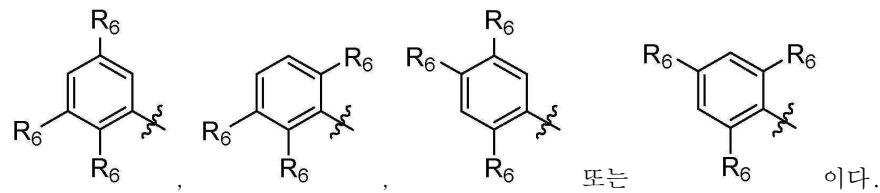
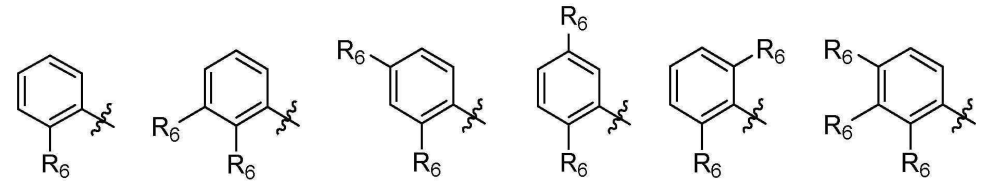
[0170]

일부 실시양태에서, R₁은



[0171]

일부 실시양태에서, R₁은



[0172]

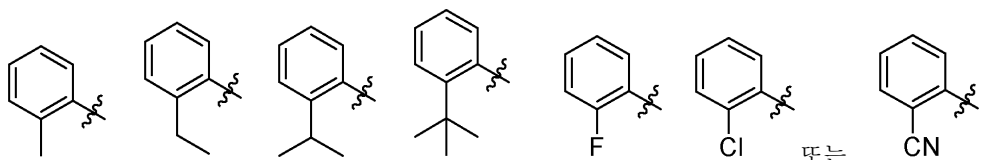
일부 실시양태에서, R₁은 C₁-C₄ 알킬, 할로, -CN 및 -CF₃으로부터 독립적으로 선택된 치환기 하나 이상에 의하여 치환된 페닐이다.

[0173]

일부 실시양태에서, R₁은 Cl 및 F로부터 독립적으로 선택된 치환기 1, 2, 또는 3개에 의하여 임의로 치환된 페닐이다.

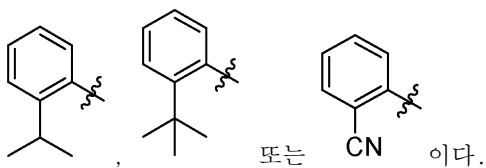
[0174]

일부 실시양태에서, R₁은



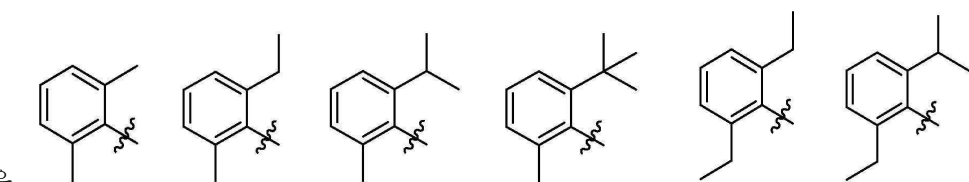
[0175]

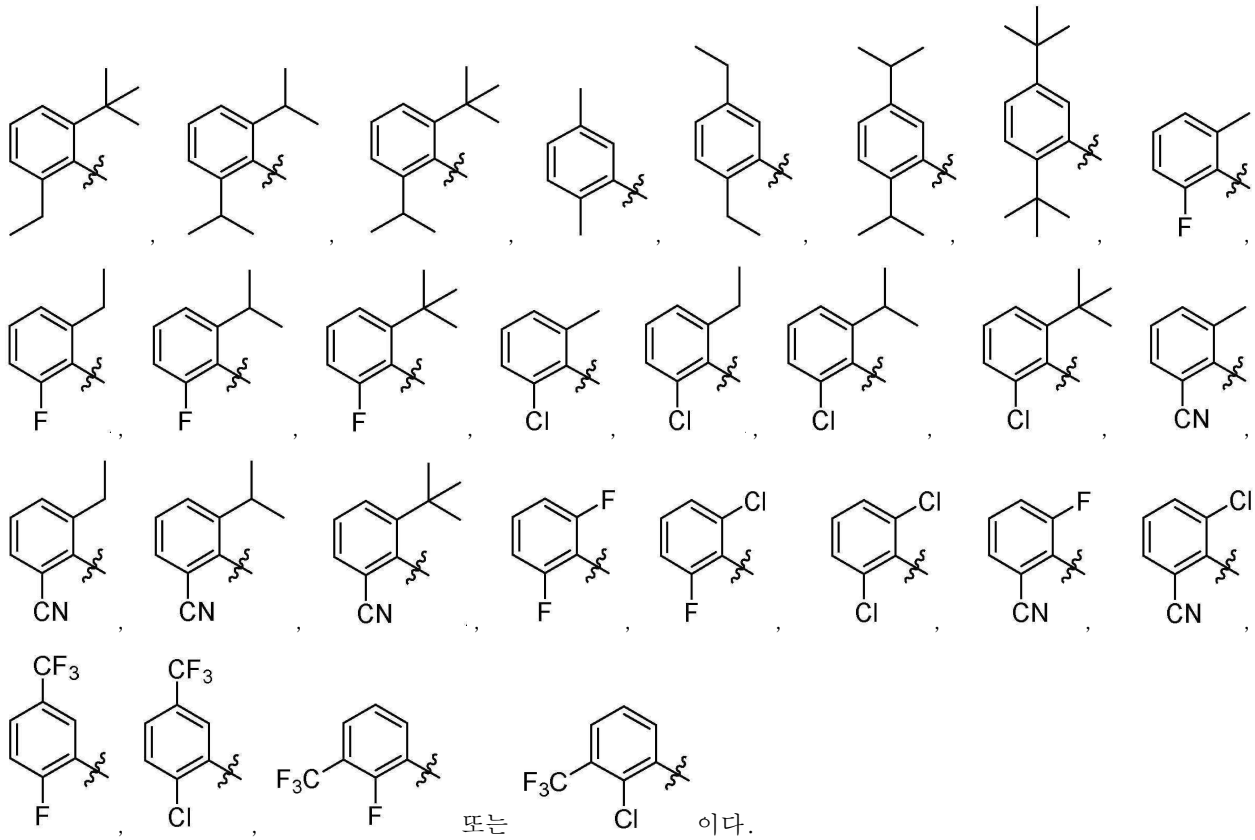
일부 실시양태에서, R₁은



[0176]

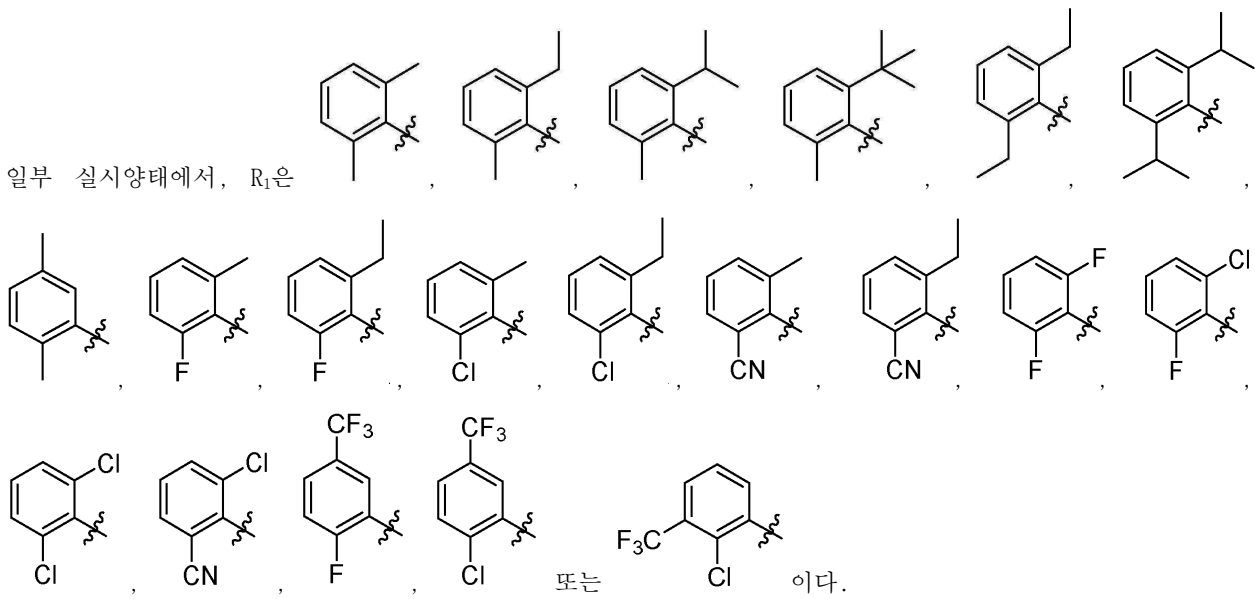
일부 실시양태에서, R₁은





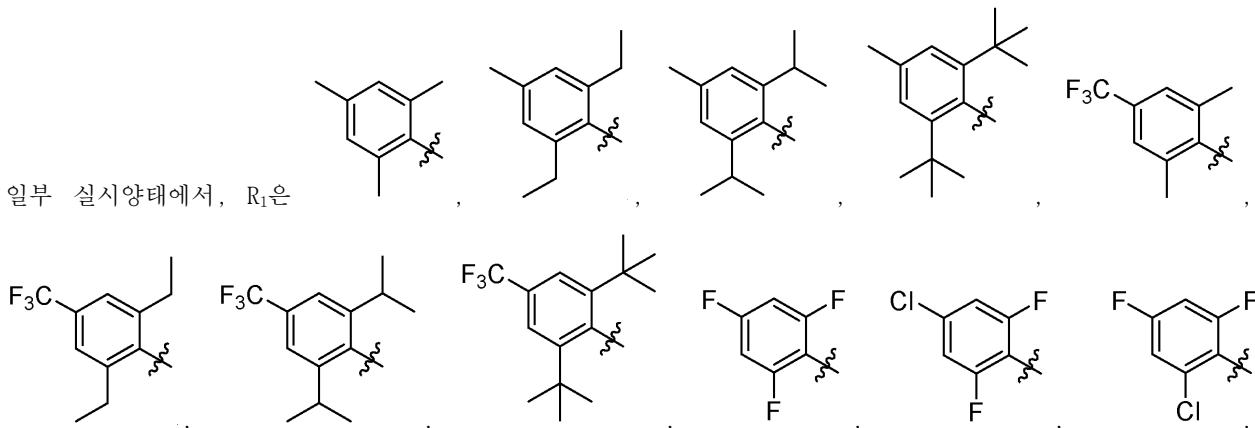
[0177]

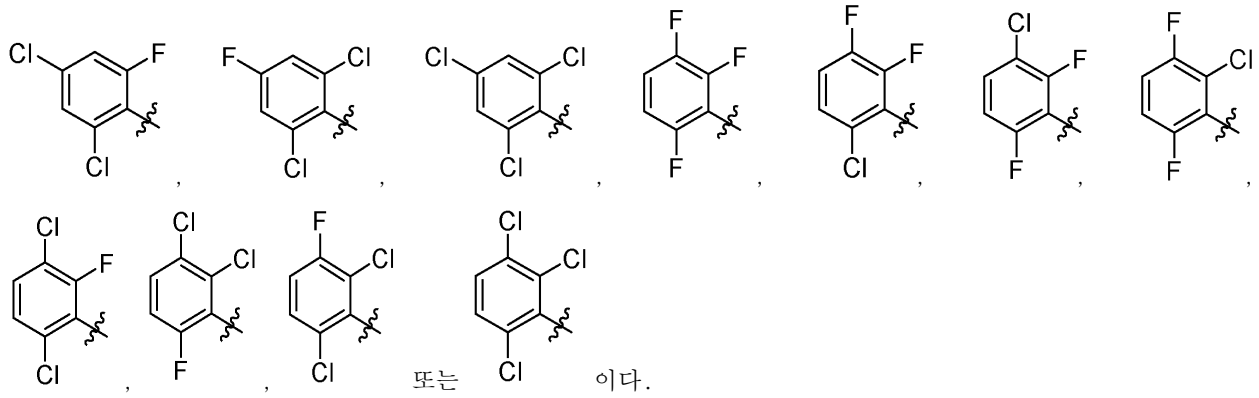
일부 실시양태에서, R₁은



[0178]

일부 실시양태에서, R₁은





[0179] 일부 실시양태에서, R_1 은 또는 이다.

[0180] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 나프탈레닐이다.

[0181] 일부 실시양태에서, R_1 은 비치환 나프탈레닐이다.

[0182] 일부 실시양태에서, R_1 은 이다. 일부 실시양태에서, R_1 은 이다.

[0183] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 8 내지 12원 헤테로시클로알킬이다.

[0184] 일부 실시양태에서, R_1 은 벤조푸라닐 또는 디히드로벤조푸라닐이며, 여기서 벤조푸라닐 또는 디히드로벤조푸라닐은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된다.

[0185] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 벤조푸라닐이다.

[0186] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 디히드로벤조푸라닐이다.

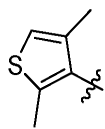
[0187] 일부 실시양태에서, R_1 은 이다.

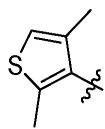
[0188] 일부 실시양태에서, R_1 은 , 또는 이다.

[0189] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0190] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 임의로 치환된 티오펜일이다.

[0191] 일부 실시양태에서, R_1 은 하나 이상의 R_6 에 의하여 치환된 티오펜일이다.



[0192] 일부 실시양태에서, R_1 은 이다.

[0193] 일부 실시양태에서, R_3 은 H이다.

[0194] 일부 실시양태에서, R_3 은 H가 아니다.

[0195] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 R_7 로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이다.

[0196] 일부 실시양태에서, R_3 은 C_1-C_4 알킬이다.

[0197] 일부 실시양태에서, R_3 은 메틸이다.

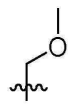
[0198] 일부 실시양태에서, R_3 은 에틸이다.

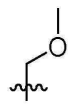
[0199] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 R_7 로 치환된 C_1-C_4 알킬이다.

[0200] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 R_7 로 치환된 메틸이다.

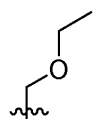
[0201] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 C_1-C_6 알콕시로 치환된 메틸이며, 여기서 C_1-C_6 알콕시는 하나 이상의 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.

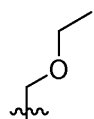
[0202] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 메톡시로 치환된 메틸이다.



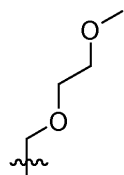
[0203] 일부 실시양태에서, R_3 은 이다.

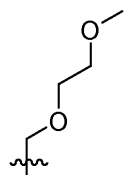
[0204] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 에톡시로 치환된 메틸이다.



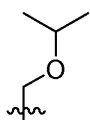
[0205] 일부 실시양태에서, R_3 은 이다.

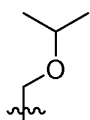
[0206] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 에톡시로 치환된 메틸이며, 여기서 에톡시는 하나 이상의 메톡시로 치환된다.



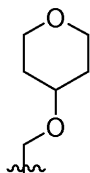
[0207] 일부 실시양태에서, R_3 은 이다.

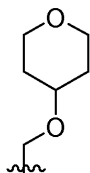
[0208] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 프로폭시(예, *i*-프로폭시)로 치환된 메틸이다.



[0209] 일부 실시양태에서, R_3 은  이다.

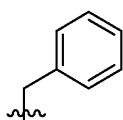
[0210] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 -O-(5 내지 7원 헤테로시클로알킬)로 치환된 메틸이다.

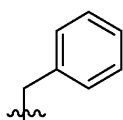


[0211] 일부 실시양태에서, R_3 은  이다.

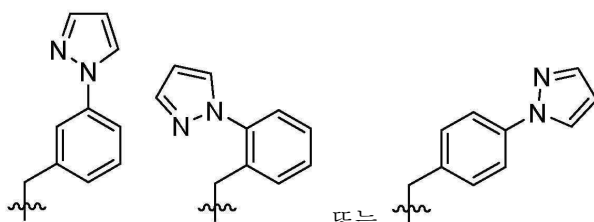
[0212] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 C_5 - C_{10} 아틸을 갖는 메틸이며, 여기서 C_5 - C_{10} 아틸은 하나 이상의 5 내지 10원 헤테로아틸 또는 -CN으로 임의로 치환된다.

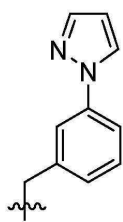
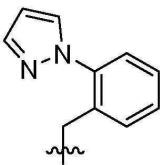
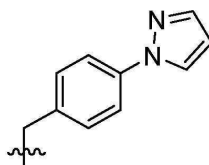
[0213] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 페닐을 갖는 메틸이며, 여기서 페닐은 하나 이상의 5 내지 10원 헤테로아틸 또는 -CN으로 임의로 치환된다.



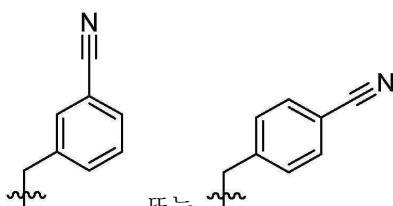
[0214] 일부 실시양태에서, R_3 은  이다.

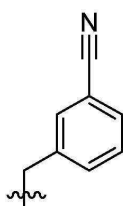
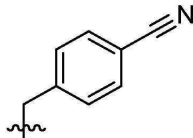
[0215] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 페닐을 갖는 메틸이며, 여기서 페닐은 하나 이상의 5 내지 10원 헤테로아틸(예, 피라졸릴)로 임의로 치환된다.



[0216] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

[0217] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 페닐을 갖는 메틸이며, 여기서 페닐은 하나 이상의 -CN으로 임의로 치환된다.



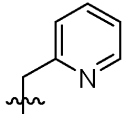
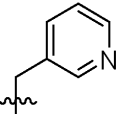
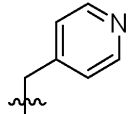
[0218] 일부 실시양태에서, R_3 은  또는  이다.

[0219] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 5 내지 10원 헤테로아틸로 치환된 메틸이며, 여기서 5 내지 10원 헤테로아틸은 하나 이상의 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로, -CN, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다.

[0220] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피리디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아졸릴로 치환된 메틸이며, 여기서 피리디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아졸릴은 하나 이상의 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로, -CN, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다.

[0221] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피리디닐로 치환된 메틸이며, 여기서 피리디닐은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, $-CN$, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다.

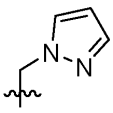
[0222] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피리디닐로 치환된 메틸이다.

[0223] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

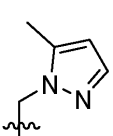
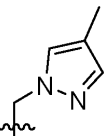
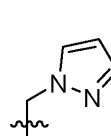
[0224] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피라졸릴로 치환된 메틸이며, 여기서 피라졸릴은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, $-CN$, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다.

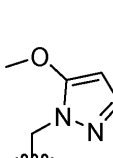
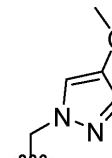
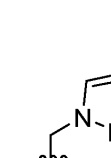
[0225] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피라졸릴로 치환된 메틸이며, 여기서 피라졸릴은 하나 이상의 메틸, 메톡시, F , Cl , $-CN$, $-CH_2-N(CH_3)_2$ 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다.

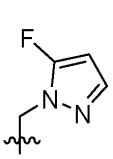
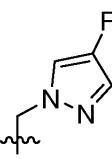
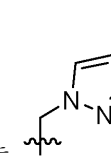
[0226] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피라졸릴로 치환된 메틸이다.

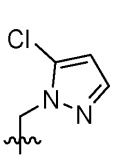
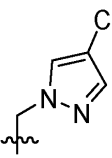
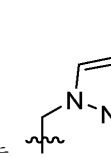
[0227] 일부 실시양태에서, R_3 은  이다.

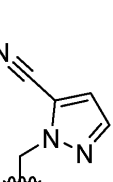
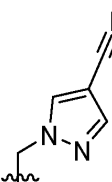
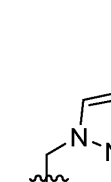
[0228] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피라졸릴로 치환된 메틸이며, 여기서 피라졸릴은 하나 이상의 메틸, 메톡시, F , Cl , $-CN$, $-CH_2-N(CH_3)_2$ 또는 $-CF_3$ 으로 치환된다.

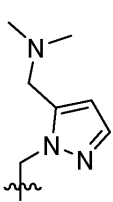
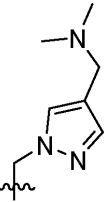
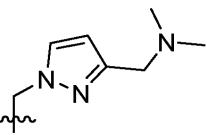
[0229] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

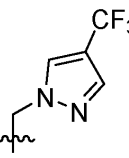
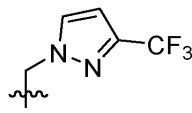
[0230] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

[0231] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

[0232] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

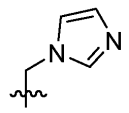
[0233] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

[0234] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

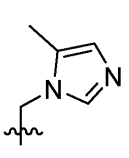
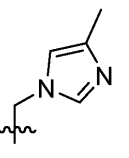
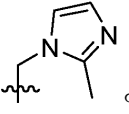
[0235] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

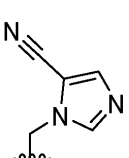
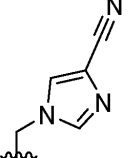
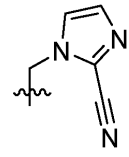
[0236] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 이미다졸릴로 치환된 메틸이며, 여기서 이미다졸릴은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, $-CN$, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다.

[0237] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 이미다졸릴로 치환된 메틸이다.

[0238] 일부 실시양태에서, R_3 은  이다.

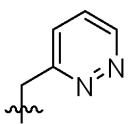
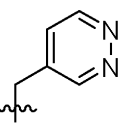
[0239] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 이미다졸릴로 치환된 메틸이며, 여기서 이미다졸릴은 하나 이상의 메틸 또는 $-CN$ 으로 치환된다.

[0240] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

[0241] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

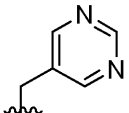
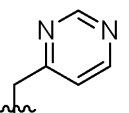
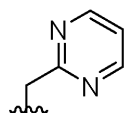
[0242] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피리다지닐로 치환된 메틸이며, 여기서 피리다지닐은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, $-CN$, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다.

[0243] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피리다지닐로 치환된 메틸이다.

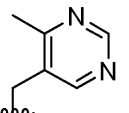
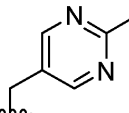
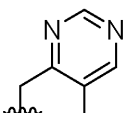
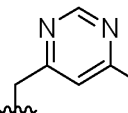
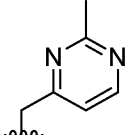
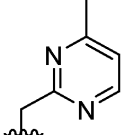
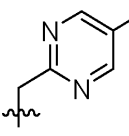
[0244] 일부 실시양태에서, R_3 은  또는  이다.

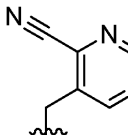
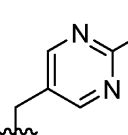
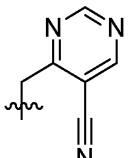
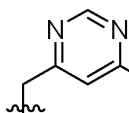
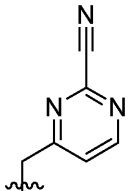
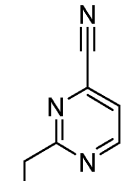
[0245] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피리미디닐로 치환된 메틸이며, 여기서 피리미디닐은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, $-CN$, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다.

[0246] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피리미디닐로 치환된 메틸이다.

[0247] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

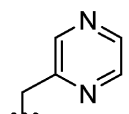
[0248] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피리미디닐로 치환된 메틸이며, 여기서 피리미디닐은 하나 이상의 메틸 또는 -CN으로 치환된다.

[0249] 일부 실시양태에서, R_3 은 , , , , ,  또는  이다.

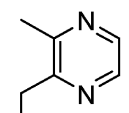
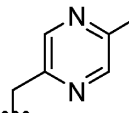
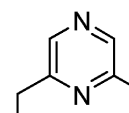
[0250] 일부 실시양태에서, R_3 은 , , , ,  또는  이다.

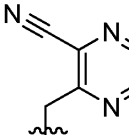
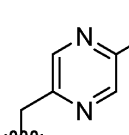
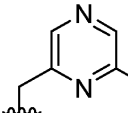
[0251] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피라지닐로 치환된 메틸이며, 여기서 피라지닐은 하나 이상의 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로, -CN, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다.

[0252] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피라지닐로 치환된 메틸이다.

[0253] 일부 실시양태에서, R_3 은  이다.

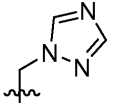
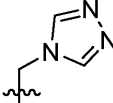
[0254] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 피라지닐로 치환된 메틸이며, 여기서 피라지닐은 하나 이상의 메틸 또는 -CN으로 치환된다.

[0255] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

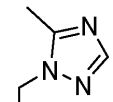
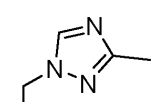
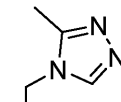
[0256] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

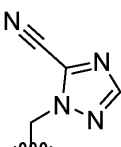
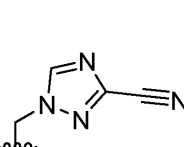
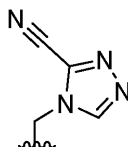
[0257] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 트리아졸릴로 치환된 메틸이며, 여기서 트리아졸릴은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로, $-CN$, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $-CF_3$ 으로 임의로 치환된다.

[0258] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 트리아졸릴로 치환된 메틸이다.

[0259] 일부 실시양태에서, R_3 은  또는  이다.

[0260] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 트리아졸릴로 치환된 메틸이며, 여기서 트리아졸릴은 하나 이상의 메틸 또는 $-CN$ 으로 치환된다.

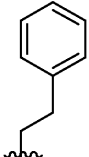
[0261] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

[0262] 일부 실시양태에서, R_3 은 ,  또는  이다.

[0263] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 R_7 로 치환된 에틸이다.

[0264] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 C_5-C_{10} 아릴로 치환된 에틸이다.

[0265] 일부 실시양태에서, R_3 은 하나 이상의 페닐로 치환된 에틸이다.

[0266] 일부 실시양태에서, R_3 은  이다.

[0267] 일부 실시양태에서, R_4 는 H이다.

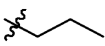
[0268] 일부 실시양태에서, R_4 는 C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$ 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6$ 아릴이다.

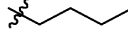
[0269] 일부 실시양태에서, R_4 는 C_1-C_6 알킬이다.

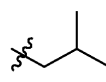
[0270] 일부 실시양태에서, R_4 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸이다.

[0271] 일부 실시양태에서, R_4 는 메틸이다.

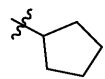
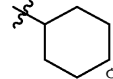
[0272] 일부 실시양태에서, R_4 는 에틸이다.

[0273] 일부 실시양태에서, R_4 는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다.

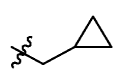
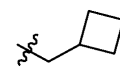
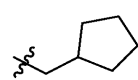
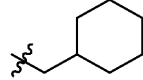
[0274] 일부 실시양태에서, R_4 는 부틸이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다. 일부 실시양태에서, R_4 는

 이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다.

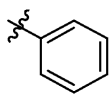
[0275] 일부 실시양태에서, R_4 는 $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$ 이다.

[0276] 일부 실시양태에서, R_4 는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다.

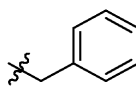
[0277] 일부 실시양태에서, R_4 는 $-(CH_2)_{1-3}-(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, R_4 는 $-(CH_2)-(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, R_4 는 $-(CH_2)_2-(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, R_4 는 $-(CH_2)_3-(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$ 이다.

[0278] 일부 실시양태에서, R_4 는  이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다.

[0279] 일부 실시양태에서, R_4 는 $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6$ 아틸이다.

[0280] 일부 실시양태에서, R_4 는 C_5-C_6 아틸이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다.

[0281] 일부 실시양태에서, R_4 는 $-(CH_2)_{1-3}-C_5-C_6$ 아틸이다. 일부 실시양태에서, R_4 는 $-(CH_2)-C_5-C_6$ 아틸이다. 일부 실시양태에서, R_4 는 $-(CH_2)_2-C_5-C_6$ 아틸이다. 일부 실시양태에서, R_4 는 $-(CH_2)_3-C_5-C_6$ 아틸이다.

[0282] 일부 실시양태에서, R_4 는 $-(CH_2)_{1-3}$ -페닐이다. 일부 실시양태에서, R_4 는  이다.

[0283] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시 또는 C_3-C_8 시클로알킬이다.

[0284] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 메틸이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 에틸이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 프로필이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 부틸이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 펜틸이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 헥실이다.

[0285] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 C_2-C_6 알케닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 에테닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 프로페닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 부테닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 펜테닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 헥세닐이다.

[0286] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 C_1-C_6 알콕시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 메톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 에톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 프로폭시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 부톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 펜톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 헥속시이다.

[0287] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 C_3-C_8 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 시클로프로

로필이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 시클로부틸이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 시클로펜틸이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 시클로헥실이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 시클로헵틸이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 시클로옥틸이다.

[0288] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 할로, 옥소, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$ 이다.

[0289] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 할로이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 F 또는 Cl이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 F이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 Cl이다.

[0290] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 옥소이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 $-OH$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 $-CN$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 $-NH_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 $-CH_2F$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 $-CHF_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_6 은 $-CF_3$ 이다.

[0291] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 $-OR_8$ 이다.

[0292] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 C_1-C_6 알콕시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 메톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 에톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 프로폭시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 부톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 펜톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 헥소시이다.

[0293] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O-(5 \text{ 내지 } 7\text{-원 헤테로시클로알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -피롤리디닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -테트라히드로푸라닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -피라졸리디닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -이미다졸리디닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -옥사졸리디닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -이소옥사졸리디닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -디옥솔라닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -피페리디닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -테트라히드로피라닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -피페라지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -모르폴리닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -디옥사닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -트리아지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -트리옥사닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -아제파닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 $-O$ -디아제파닐이다.

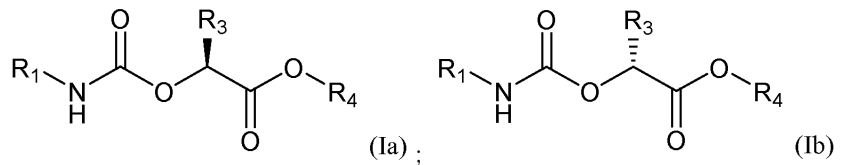
[0294] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 C_5-C_{10} 아릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 페닐이다.

- [0295] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0296] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.
- [0297] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 피롤릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 이미다졸릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 트리아졸릴이다.
- [0298] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 피리디닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 디아지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 피리다지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 피리미디닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 피라지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 트리아지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 하나의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 테트라지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_7 은 펜타지닐이다.
- [0299] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0300] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 에틸이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 프로필이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 부틸이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 펜틸이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 헥실이다.
- [0301] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 C_1-C_6 알콕시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 메톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 에톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 프로폭시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 부톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 펜톡시이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 헥속시이다.
- [0302] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 5 내지 6원 헤테로아릴이다.
- [0303] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 피롤릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 이미다졸릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 트리아졸릴이다.
- [0304] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 피리디닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 디아지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 피리다지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 피리미디닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 피라지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 트리아지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 테트라지닐이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 펜타지닐이다.
- [0305] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 할로, $-OH$, $-CN$, $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$, $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$ 이다.

- [0306] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 할로이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 F 또는 Cl이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 F이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 Cl이다.
- [0307] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 -OH이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 -CN이다.
- [0308] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$, $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다.
- [0309] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-NH_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_{1-3}-NH_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-CH_2-NH_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_2-NH_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_3-NH_2$ 이다.
- [0310] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-NH(CH_3)$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_{1-3}-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_{1-3}-NH(CH_3)$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-CH_2-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-CH_2-NH(CH_3)$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_2-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_2-NH(CH_3)$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_3-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_3-NH(CH_3)$ 이다.
- [0311] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $N(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_{1-3}-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_{1-3}-N(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-CH_2-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_2-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_3-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ 이다.
- [0312] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-CHF_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-CHF_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{7S} 는 $-CF_3$ 이다.
- [0313] 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 에틸이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 프로필이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 부틸이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 펜틸이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 에 의하여 임의로 치환된 헥실이다.
- [0314] 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 5 내지 7원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 피롤리딘이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 테트라하드로푸라닐이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 피라졸리딘이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 이미다졸리딘이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 옥사졸리딘이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 이소자졸리딘이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 디옥솔라닐이다. 일부

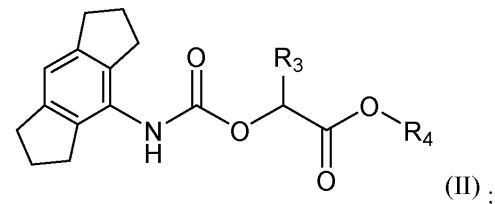
실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 피페리딘일이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐일이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 피페라지닐일이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 모르폴리닐일이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 디옥사닐일이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 트리아지닐일이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 트리옥사닐일이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 아제파닐일이다. 일부 실시양태에서, R_8 은 하나 이상의 R_{7S} 로 임의로 치환된 디아제파닐일이다.

[0315] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 전구약물, 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:

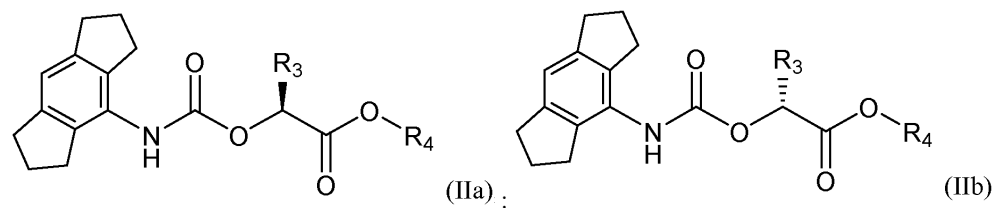


[0316]

[0317] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (II), (IIa) 및 (IIb) 중 임의의 하나의 화합물 또는 그의 전구약물, 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:

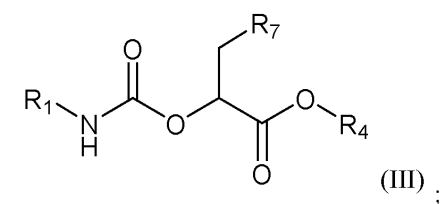


[0318]

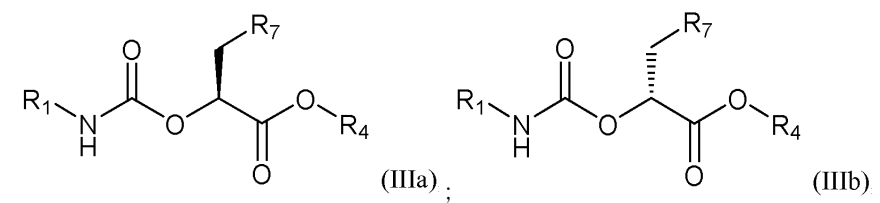


[0319]

[0320] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (III), (IIIa) 및 (IIIb) 중 임의의 하나의 화합물 또는 그의 전구약물, 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:

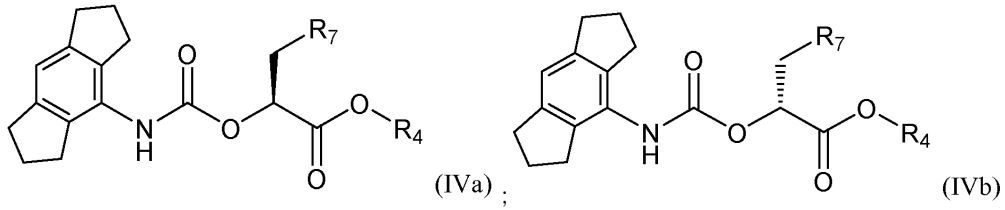
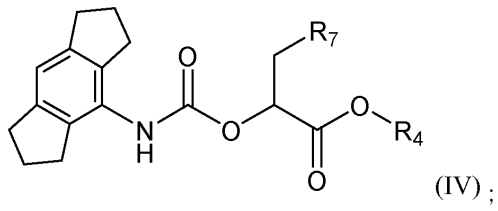


[0321]

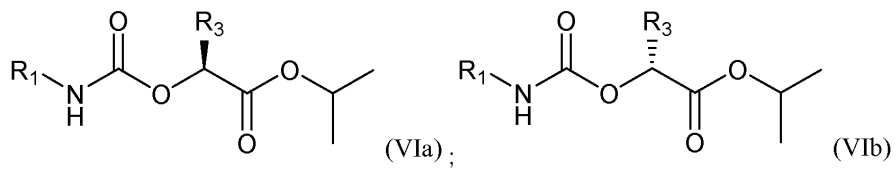
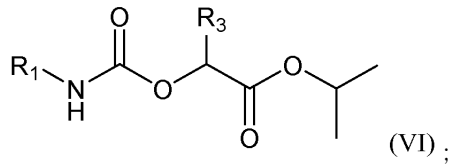
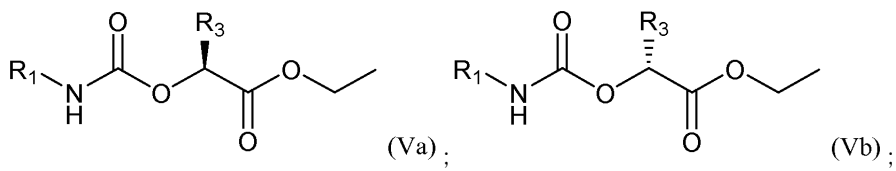
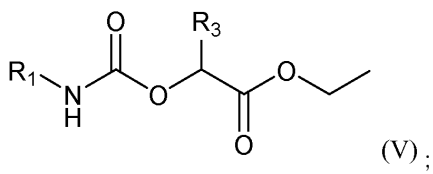


[0322]

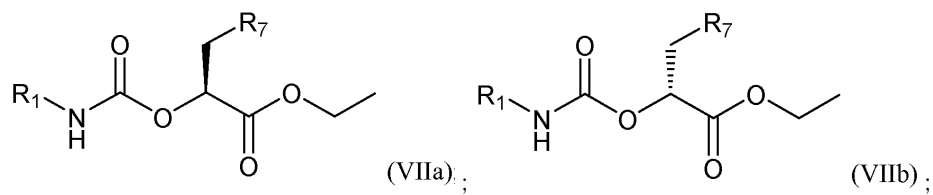
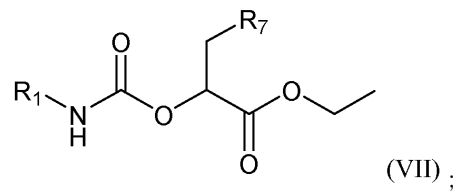
[0323] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IV), (IVa) 및 (IVb) 중 임의의 하나의 화합물 또는 그의 전구약물, 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:

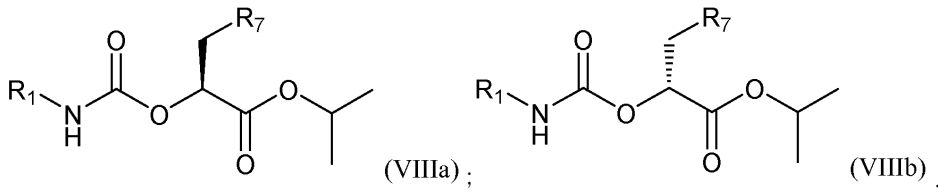
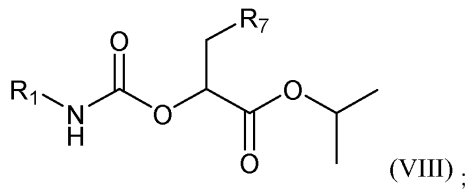


[0326] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa) 및 (VIb) 중 임의의 하나의 화합물 또는 그의 전구약물, 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:

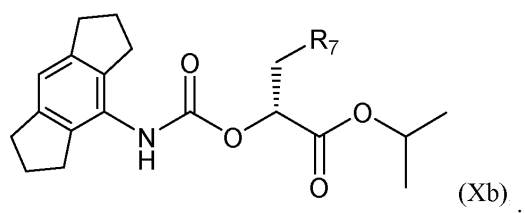
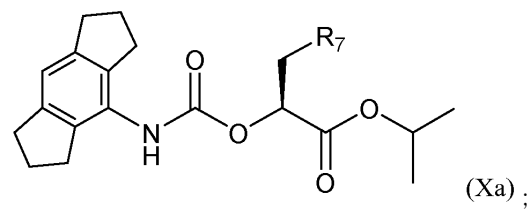
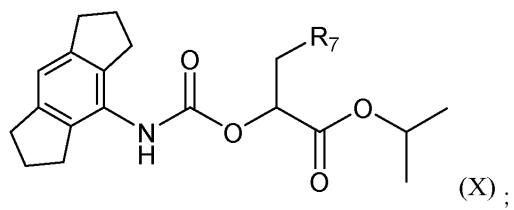
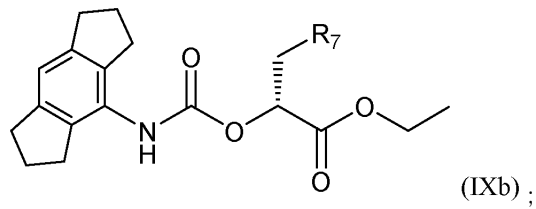
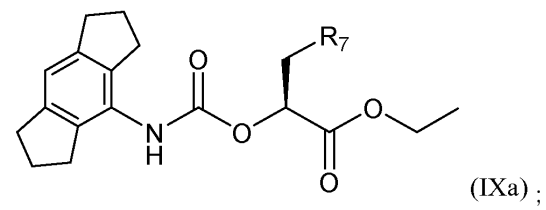
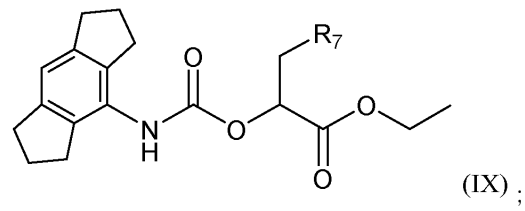


[0331] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa) 및 (VIIIb) 중 임의의 하나의 화합물 또는 그의 전구약물, 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:





[0336] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IX), (IXa), (IXb), (X), (Xa) 및 (Xb) 중 임의의 하나의 화합물 또는 그의 전구약물, 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



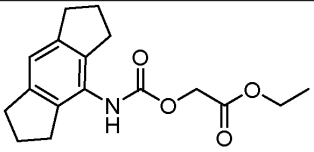
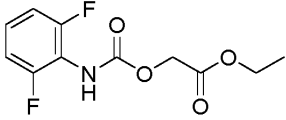
[0343] 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물의 경우 R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_{7S} 및 R_8 은 각각 적용 가능할 경우 본원에 기재된 기로부터 선택될 수 있으며, 임의의 R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_{7S} 및 R_8 에 대한 본원에 기재된 임의의 기는 적용 가능할 경우 R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_{7S} 및 R_8 의 나머지 중 하나 이상에 대하여 본원에 기재된 임의의 기와 조합될 수 있는 것으로 이해한다.

[0344] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 표 1에 기재된 화합물 및 그의 전구약물 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0345] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 표 1에 기재된 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0346] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 표 1에 기재된 화합물로부터 선택된다.

표 1

화합물 번호	구조식	명칭
1		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
2		에틸 2-[(2,6-디플루오로페닐)카르바모일]옥시}아세테이트

[0347]

화합물 번호	구조식	명칭
3		에틸 2-[(2,6-디클로로페닐)카르바모일]옥시} 아세테이트
4		에틸 2-[(나프탈렌-1-일)카르바모일]옥시} 아세테이트
5		에틸 2-[(2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-일)카르바모일]옥시}아세테이트
6		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-메톡시프로파노에이트
7		에틸 2-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일]옥시}아세테이트
8		에틸 2-[(2,6-디메틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트
9		에틸 2-[(2,6-디에틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트
10		에틸 2-[(2-(클로로-6-메틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트

[0348]

화합물 번호	구조식	명칭
11		에틸 2-[(2-시아노페닐)카르바모일]옥시} 아세테이트
12		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7 - 헥사히드로-s-인 다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리딘- 3-일)프로파노에이트
13		에틸 2-[(2-tert-부틸페닐)카르바모일] 옥시}아세테이트
14		에틸 2-((메시틸카르바모일)옥시)아세테 이트
15		에틸 2-(((2-이소프로필페닐)카르바모일) 옥시)아세테이트
16		에틸 2-(((2-에틸-6-메틸페닐)카르바모일) 옥시)아세테이트
17		에틸 2-(((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센 -4-일)카르바모일)옥시)-3-페닐프로파노에 이트
18		에틸 2-(((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센 -4-일)카르바모일)옥시)-3-(피리딘-2-일) 프로파노에이트

[0349]

화합물 번호	구조식	명칭
19		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
20		프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
21		2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
22		시클로프로필메틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
23		시클로부틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
24		2-메틸프로필 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
25		에틸 3-(4-시아노페닐)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
26		에틸 2-[(2-메틸-6-(프로판-2-일)페닐)카르바모일]옥시}아세테이트

[0350]

화합물 번호	구조식	명칭
27		2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세트산
28		에틸 2-[(2,6-디에틸-4-메틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트
29		메틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
30		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-4-페닐부타노에이트
31		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
32		시클로펜틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
33		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트

[0351]

화합물 번호	구조식	명칭
34		에틸 2-((2,6-비스(프로판-2-일)페닐)카르바모일}옥시)아세테이트
35		에틸 2-((2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일}옥시)아세테이트
36		에틸 2-((2-tert-부틸-6-메틸페닐)카르바모일}옥시)아세테이트
37		에틸 2-((2,5-디메틸페닐)카르바모일}옥시)아세테이트
38		2-((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일}옥시}-3-메톡시프로판산
39		시클로프로필 2-((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일}옥시)아세테이트
40		2-((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일}옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산
41		에틸 (2R)-3-(3-시아노페닐)-2-((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일}옥시)프로파노에이트

[0352]

화합물 번호	구조식	명칭
42		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로파노에이트
43		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로파노에이트
44		에틸 2-[(2,6-디플루오로페닐)카르바모일]옥시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
45		에틸 2-[(페닐카르바모일]옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
46		에틸 2-[(2-에틸-6-메틸페닐)카르바모일]옥시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
47		에틸 2-[(2,6-디메틸페닐)카르바모일]옥시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
48		에틸 2-[(2,6-디에틸페닐)카르바모일]옥시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
49		에틸 2-[(2-플루오로-6-메틸페닐)카르바모일]옥시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

[0353]

화합물 번호	구조식	명칭
50		에틸 2-[(2-클로로-6-플루오로페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
51		에틸 2-[(2-클로로-6-메틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
52		에틸 2-[(2,6-디클로로페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
53		에틸 2-[(시클로헥실카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
54		에틸 2-[(시클로펜틸카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
55		에틸 3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
56		에틸 2-[(시클로헵틸카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
57		에틸 2-[(2-시아노-6-메틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

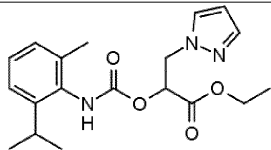
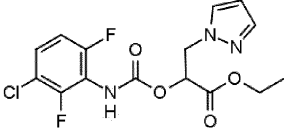
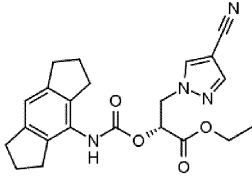
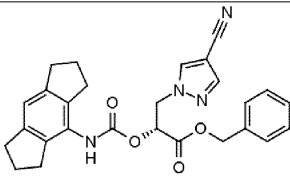
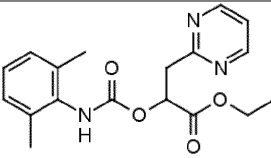
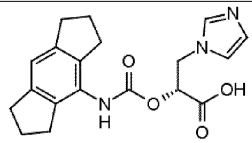
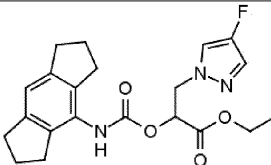
[0354]

화합물 번호	구조식	명칭
58		에틸 2-[(2-시아노-6-에틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
59		에틸 2-[(2-클로로-6-시아노페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
60		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로파노에이트
61		(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산
62		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리다진-3-일)프로파노에이트
63		에틸 3-(1H-피라졸-1-일)-2-[(2,3,6-트리플루오로페닐)카르바모일]옥시}프로파노에이트
64		벤질 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
65		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

[0355]

화합물 번호	구조식	명칭
66		에틸 2-[(2-에틸-6-플루오로페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
67		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트
68		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-메톡시프로파노에이트
69		(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-메톡시프로판산
70		에틸 2-[(2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
71		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트
72		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
73		에틸 3-(1H-피라졸-1-일)-2-[(2,4,6-트리플루오로페닐)카르바모일]옥시}프로파노에이트

[0356]

화합물 번호	구조식	명칭
74		에틸 2-((2-(4-(2,6-디메틸페닐)카르바모일)옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
75		에틸 2-((3-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)카르바모일)옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
76		에틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일)옥시프로파노에이트
77		벤질 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일)옥시프로파노에이트
78		에틸 2-((2-(2,6-디메틸페닐)카르바모일)옥시)-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트
79		(2R)-2-((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일)옥시)-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판산
80		에틸 3-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-2-((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일)옥시프로파노에이트

[0357]

화합물 번호	구조식	명칭
81		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(5-메틸-1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트
82		(2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로판산
83		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트
84		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트
85		에틸 2-[(2-클로로-6-에틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
86		에틸 2-[(2-메틸나프탈렌-1-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
87		에틸 2-[(2-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

[0358]

화합물 번호	구조식	명칭
88		에틸 (2R)-3-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
89		에틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
90		에틸 (2R)-3-(5-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
91		에틸 2-((2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
92		에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(4-메톡시-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
93		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트
94		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로파노에이트

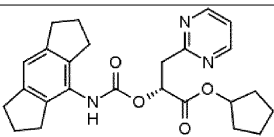
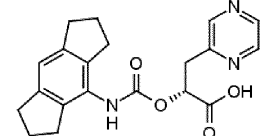
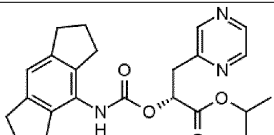
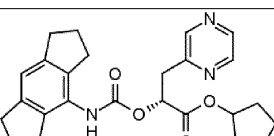
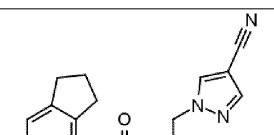
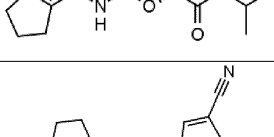
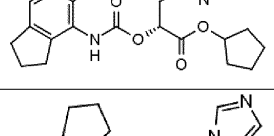
[0359]

화합물 번호	구조식	명칭
95		에틸 (2R)-3-에톡시-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사 히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시프 로파노에이트
96		에틸 (2R)-3-(3-시아노-1H-피라졸-1-일) -2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4- 일)카르바모일]옥시프로파노에이트
97		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s- 인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-[4- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일] 프로파노에이트
98		(2R)-3-[4-[(디메틸아미노)메틸]-1H-피라졸 -1-일]-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s- 인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로판산 히드로클로라이드
99		에틸 2-[(2,4-디메틸티오펜-3-일)카르바 모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파 노에이트
100		에틸 2-[(4,10-디옥사트리시클로[7.3.0.0.3,7] 도데카-1,3(7),8-트리엔-2-일)카르바모일] 옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

[0360]

화합물 번호	구조식	명칭
101		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(2-메톡시에톡시)프로파노에이트
102		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(옥산-4-일옥시)프로파노에이트
103		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트
104		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(프로판-2-일옥시)프로파노에이트
105		에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트
106		(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로판산
107		프로판-2-일 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트

[0361]

화합물 번호	구조식	명칭
108		시클로펜틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트
109		(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로판산
110		프로판-2-일 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로파노에이트
111		시클로펜틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로파노에이트
112		프로판-2-일 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
113		시클로펜틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
114		(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로판산

[0362]

화합물 번호	구조식	명칭
115		프로판-2-일 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트
116		시클로펜틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트
117		프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(6-메틸피라진-2-일)프로파노에이트
118		프로판-2-일 2-[(3-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트
119		프로판-2-일 3-(5-시아노피라진-2-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
120		프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로파노에이트
121		프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(5-메틸피라진-2-일)프로파노에이트
122		프로판-2-일 2-[(1-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트

[0363]

화합물 번호	구조식	명칭
123		프로판-2-일 2-[(2-클로로-6-플루오로페닐)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트
124		프로판-2-일 2-[(2,6-디플루오로페닐)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트
125		프로판-2-일 2-[(2,6-디클로로페닐)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트
126		프로판-2-일 (2R)-3-(3-시아노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
127		프로판-2-일 2-[(비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트
128		프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리다진-4-일)프로파노에이트
129		프로판-2-일 2-[(트랜스-2-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트

[0364]

화합물 번호	구조식	명칭
130		프로판-2-일 3-(5-시아노피리미딘-2-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트

[0365]

[0366] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

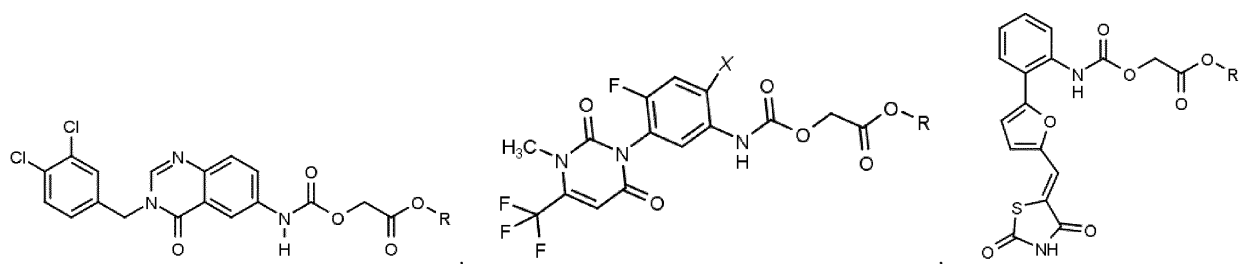
[0367] 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트

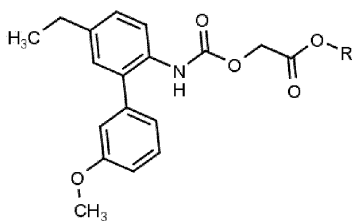
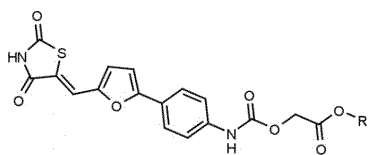
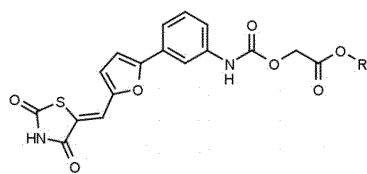
[0368] 에틸 2-[(2,6-디플루오로페닐)카르바모일]옥시}아세테이트

[0369] 에틸 2-[(2,6-디클로로페닐)카르바모일]옥시}아세테이트

[0370] 에틸 2-[(나프탈렌-1-일)카르바모일]옥시}아세테이트

- [0371] 에틸 2-[(2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-일)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0372] 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-메톡시프로파노에이트
- [0373] 에틸 2-([2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)옥시}아세테이트
- [0374] 에틸 2-[(2,6-디메틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0375] 에틸 2-[(2,6-디에틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0376] 에틸 2-([2-(클로로-6-메틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0377] 에틸 2-[(2-시아노페닐)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0378] 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리딘-3-일)프로파노에이트
- [0379] 에틸 2-[(2-tert-부틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0380] 에틸 2-((메시틸카르바모일)옥시}아세테이트
- [0381] 에틸 2-(((2-이소프로필페닐)카르바모일)옥시}아세테이트
- [0382] 에틸 2-(((2-에틸-6-메틸페닐)카르바모일)옥시}아세테이트
- [0383] 에틸 2-(((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일)옥시)-3-페닐프로파노에이트
- [0384] 에틸 2-(((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일)옥시)-3-(피리딘-2-일)프로파노에이트
- [0385] 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
- [0386] 프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0387] 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0388] 시클로프로필메틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0389] 시클로부틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0390] 2-메틸프로필 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0391] 에틸 3-(4-시아노페닐)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트
- [0392] 에틸 2-([2-메틸-6-(프로판-2-일)페닐]카르바모일)옥시}아세테이트
- [0393] 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세트산
- [0394] 에틸 2-[(2,6-디에틸-4-메틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0395] 메틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트
- [0396] 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-4-페닐부타노에이트
- [0397] 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트
- [0398] 시클로펜틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트; 및
- [0399] 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트.
- [0400] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 중 임의의 하나가 아니다:





[0402]

[0403]

상기 식에서, X는 CN, Cl 또는 Br이며, R은 H, C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₆ 시클로알킬) 또는 -(CH₂)₀₋₃-C₅-C₆ 아릴이다.

[0404]

일부 구체예에서, 본 개시내용은 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb)의 화합물 중 임의의 하나의 동위원소 유도체(예, 동위원소 표지된 화합물)인 화합물을 제공한다.

[0405]

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 임의의 하나의 동위원소 유도체 및 그의 전구약물 및 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0406]

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 임의의 하나의 동위원소 유도체 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0407]

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 임의의 하나의 동위원소 유도체이다.

[0408]

동위원소 유도체는 임의의 각종 당분야에 인지된 기술을 사용하여 생성될 수 있는 것으로 이해한다. 예를 들면 동위원소 유도체는 일반적으로 동위원소 표지되지 않은 시약 대신에 동위원소 표지된 시약을 치환하여 본원에 기재된 반응식에서 및/또는 실시예에서 개시된 절차를 실시하여 생성될 수 있다.

[0409]

일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 중수소 표지된 화합물이다.

[0410]

일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb)의 화합물 중 임의의 하나의 중수소 표지된 화합물이다.

[0411]

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 임의의 하나의 중수소 표지된 화합물 및 그의 전구약물 및 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0412]

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 임의의 하나의 중수소 표지된 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0413]

일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 임의의 하나의 중수소 표지된 화합물이다.

[0414]

중수소 표지된 화합물은 0.015%인 중수소의 자연 존재비보다 실질적으로 더 큰 중수소의 존재비를 갖는 중수소 원자를 포함하는 것으로 이해한다.

[0415]

일부 실시양태에서, 중수소 표지된 화합물은 각각의 중수소 원자에 대하여 적어도 3,500(각각의 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4,000(60% 중수소 혼입), 적어도 4,500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5,000(75% 중수소), 적어도 5,500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6,000(90% 중수소 혼입), 적어도 6,333.3(95% 중수소 혼입), 적어도 6,466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6,600(99% 중수소 혼입) 또는 적어도 6,633.3(99.5% 중수소 혼입)의 중수소 농축 인자를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "중수소 농축 인자"는 중수소 존재비 및 중수소의 자연 존재비 사이의 비를 의미한다.

[0416]

중수소 표지된 화합물은 임의의 다양한 당업계에 인지된 기술을 사용하여 생성될 수 있는 것으로 이해한다. 예를 들면 중수소 표지된 화합물은 일반적으로 중수소 표지되지 않은 시약 대신에 중수소 표지된 시약을 치환하여 본원에 기재된 반응식에서 및/또는 실시예에서 개시된 절차를 실시하여 생성될 수 있다.

[0417]

전술한 중수소 원자(들)를 함유하는 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은

본 발명의 범주에 포함된다. 추가로, 더 무거운 중수소(즉, ^2H)를 사용한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들면 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약량 요건으로부터 발생하는 특정한 치료적 잇점을 얻을 수 있다.

[0418] 혼동을 피하기 위하여, 본 명세서에서 기가 "본원에 기재된"에 의하여라는 단서가 있을 경우, 그러한 기는 처음 나타나며, 가장 넓은 정의뿐 아니라, 그러한 기에 대한 특정한 정의 각각 및 전부를 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

[0419] 본 개시내용의 특정한 화합물은 예를 들면 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 여기서 달리 명시하지 않는다면, 각각의 R_1 , R_3 , R_4 및 임의의 관련된 치환기는 상기 정의된 임의의 의미를 갖는다.

[0420] 화학식 (I)의 화합물을 구성하는 각종 작용기 및 치환기는 통상적으로 화합물의 분자량이 1,000 달톤을 초과하지 않도록 선택된다. 보다 일반적으로, 화합물의 분자량은 900 달톤 미만, 예를 들면 800 달톤 미만 또는 750 달톤 미만 또는 700 달톤 미만 또는 650 달톤 미만일 것이다. 보다 간편하게, 분자량은 600 달톤 미만, 예를 들면 550 달톤 이하이다.

[0421] 본 개시내용의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들면 충분히 염기성인 본 개시내용의 화합물의 산 부가염, 예를 들면 무기 또는 유기 산, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 포름산, 시트르산, 메탄 술포네이트 또는 말레산과의 산 부가염이다. 게다가, 충분히 산성인 본 개시내용의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들면 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속, 예를 들면 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온을 제공하는 유기 염기와의 염, 예를 들면 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과의 염이다.

[0422] 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물 및 그의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 화합물의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 모든 이성질체 형태의 다형태를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0423] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이성질체현상"은 그의 원자의 결합의 시퀀스 또는 공간에서 그의 원자의 배열이 상이한 것을 제외하고, 동일한 분자식을 갖는 화합물을 의미한다. 공간에서 그의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭한다. 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭하며, 서로 중첩되지 않는 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체" 또는 종종 광학 이성질체로 지칭한다. 반대의 키랄성을 갖는 개개의 거울상이성질체 형태를 동일한 양으로 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 지칭한다.

[0424] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "키랄 중심"은 4개의 동일하지 않은 치환기에 결합된 탄소 원자를 지칭한다.

[0425] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "키랄 이성질체"는 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물을 의미한다. 1개 초과 키랄 중심을 갖는 화합물은 개개의 부분입체이성질체로서 또는 "부분입체이성질체 혼합물"로 지칭되는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 1개의 키랄 중심이 존재하는 경우, 입체이성질체는 그러한 키랄 중심의 절대 배열(R 또는 S)을 특징으로 할 수 있다. 절대 배열은 키랄 중심에 연결된 치환기의 공간에서의 배열을 지칭한다. 고려 중인 키랄 중심에 연결된 치환기는 문헌[Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)]에 의하여 순위가 매겨진다.

[0426] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "기하 이성질체"는 이중 결합 또는 시클로알킬 링커(예, 1,3-시클로부틸) 주위에서의 힌더드 회전에 대한 그의 존재로 인한 부분입체이성질체를 의미한다. 그러한 배열은 그의 명칭에서 기가 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 규칙에 따라 분자에서 이중 결합의 동일한 면 또는 반대면 상에 존재한다는 것을 나타내는 접두어 시스 및 트랜스 또는 Z 및 E에 의하여 구별된다.

[0427] 본 개시내용의 화합물은 상이한 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체로서 나타낼 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 또한, 화합물이 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체 형태를 가지며, 모든 이성질체 형태를 본 개시내용의 범주에 포함시키고자 하며, 화합물의 명명이 임의의 이성질체 형태를 배제하지 않을 경우, 모든 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수는 없는 것으로 이해한다.

[0428] 본 개시내용에 논의된 구조 및 기타 화합물은 그의 모든 아트로픽 이성질체를 포함하는 것으로 이해하여야

한다. 또한, 모든 아트로픽 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수는 없는 것으로 이해하여야 한다.

[0429] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아트로픽 이성질체"는 2종의 이성질체의 원자가 공간 내에서 상이하게 배열되어 있는 입체이성질체의 한 유형이다. 아트로픽 이성질체는 중심 결합 주위에서 커다란 기의 회전의 장애에 의하여 야기되는 구속된 회전에 대한 그의 존재로 인한 것이다. 그러한 아트로픽 이성질체는 통상적으로 혼합물로서 존재하지만, 크로마토그래피 기술에서의 최근의 진보의 결과로서, 선택된 경우에서 2종의 아트로픽 이성질체의 혼합물을 분리할 수 있었다.

[0430] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "호변이성질체"는 평형 상태로 존재하는 2종 이상의 구조 이성질체 중 하나이며, 하나의 이성질체 형태로부터 또 다른 것으로 쉽게 전환된다. 그러한 전환은 이웃하는 공액 이중 결합의 전환(switch)에 의하여 수반되는 수소 원자의 정규적인 이동을 초래한다. 호변이성질체는 용액 중의 호변이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 용액 중에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 도달될 수 있다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함한 수개의 요인에 의존한다. 호변이성질체화에 의한 상호전환 가능한 호변이성질체의 개념은 호변이성질체현상으로 불리운다. 가능한 다양한 유형의 호변이성질체현상 중에서, 2종이 통상적으로 관찰된다. 케토-엔올 호변이성질체현상에서 전자 및 수소 원자의 동시 이동이 발생한다. 고리쇄 호변이성질체현상은 동일한 분자에서 히드록시 기(-OH) 중 하나와 반응하는 당쇄 분자에서의 알데히드 기(-CHO)의 결과로서 발생하여 글루코스에 의하여 나타나는 바와 같이 그의 시클릭(고리형상의) 형태를 생성한다.

[0431] 본 개시내용의 화합물은 상이한 호변이성질체로서 도시될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 또한, 화합물이 호변이성질체 형태를 갖는 경우 모든 호변이성질체 형태는 본 개시내용의 범주에 포함시키고자 하며, 화합물의 명명은 임의의 호변이성질체 형태를 배제하지 않는 것으로 이해하여야 한다. 특정한 호변이성질체는 다른 것보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0432] 원자의 결합 성질 또는 시퀀스 또는 공간에서 그의 원자의 배열이 상이한 것을 제외하고, 동일한 분자식을 갖는 화합물은 "이성질체"로 지칭한다. 공간에서 그의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭한다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭하며, 서로 중첩 불가능한 거울상인 것은 "거울상이성질체"로 지칭한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들면 4개의 상이한 기에 결합되는 경우, 한쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배열을 특징으로 할 수 있으며, 칸 및 프렐로그의 R- 및 S-시퀀싱 규칙에 의하여 또는 분자가 편광면을 회전시키는 방식에 의하여 설명되며, 우회전성 또는 좌회전성으로서(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 지정한다. 키랄 화합물은 개별적인 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 지칭한다.

[0433] 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 지닐 수 있으며; 그러한 화합물은 개개의 (R)- 또는 (S)-입체이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 생성될 수 있다. 달리 나타내지 않는다면, 상세한 설명 및 청구범위에서 특정한 화합물의 기재 또는 명명은 개개의 거울상이성질체 및 그의 혼합물, 라세미 또는 기타를 포함시키고자 한다. 입체이성질체의 입체화학의 결정 및 분리의 방법은 당업계에 잘 공지되어 있으며(문헌["*Advanced Organic Chemistry*", 4th edition J. March, John Wiley 및 Sons, New York, 2001]의 제4장의 논의 참조), 예를 들면 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의하여 또는 라세미 형태의 분해에 의한다. 본 개시내용의 일부 화합물은 기하 이성질체 중심을 가질 수 있다(E- 및 Z- 이성질체). 본 개시내용은 인플라마조 억제 활성을 지니는 모든 광학, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체 및 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

[0434] 본 개시내용은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함하는 본원에 정의된 바와 같은 개시내용의 화합물을 포함한다.

[0435] 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물은 적용 가능할 경우 화합물 그 자체뿐 아니라, 그의 염 및 그의 용매화물을 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 염은 예를 들면 치환된 벤젠 화합물 상의 음이온 및 양으로 하전된 기(예, 아미노) 사이에 형성될 수 있다. 적절한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 술페이트, 비술페이트, 술파메이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄술포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌술포네이트 및 아세테이트(예, 트리플루오로아세테이트)를 포함한다.

[0436] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 음이온"은 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하기에

적절한 음이온을 지칭한다. 마찬가지로, 염은 또한 치환된 벤젠 화합물 상의 양이온 및 음으로 하전된 기(예, 카르복실레이트) 사이에 형성될 수 있다. 적절한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온 및 암모늄 양이온, 예컨대 테트라메틸암모늄 이온을 포함한다. 치환된 벤젠 화합물은 또한 4급 질소 원자를 함유하는 염을 포함한다.

[0437] 본 개시내용의 화합물, 예를 들면 화합물의 염은 수화되거나 또는 수화되지 않은(무수) 형태로 또는 기타 용매 분자와의 용매화물로서 존재할 수 있다. 수화물의 비제한적인 예는 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적인 예는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등을 포함한다.

[0438] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태로의 고정된 물비의 용매 분자를 포획하여 용매화물을 형성하는 경향을 갖는다. 용매가 물인 경우 형성된 용매화물은 수화물이 되며, 용매화물이 알콜인 경우 형성된 용매화물은 알콜화물이 된다. 수화물은 물의 하나 이상의 분자가 물이 H₂O로서 그의 분자 상태를 보유하는 물질의 하나의 분자와 조합하여 형성된다.

[0439] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유사체"는 조성이 약간 상이한 것을 제외하고, 또 다른 화합물과 구조적으로 유사한 화학적 화합물을 지칭한다(하나의 원자를 상이한 원소의 원자에 의한 대체에서 또는 특정한 작용기의 존재 또는 하나의 작용기의 또 다른 작용기에 의한 대체에서와 같다). 그래서, 유사체는 기준 화합물에 대하여 구조 또는 기원에서가 아니라 기능 및 외관에서 유사하거나 또는 필적하는 화합물이다.

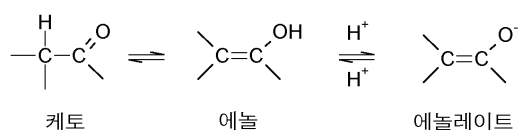
[0440] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유도체"는 공통의 코어 구조를 가지며, 본원에 기재된 바와 같은 각종 기로 치환된 화합물을 지칭한다.

[0441] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "생동등체"는 원자 또는 원자의 기와 또 다른 것, 광의로 유사한, 원자 또는 원자의 기와의 교환으로부터 발생하는 화합물을 지칭한다. 생동등체 대체의 목적은 모 화합물과 유사한 생물학적 성질을 갖는 신규한 화합물을 생성하고자 하는 것이다. 생동등체 대체는 물리화학적 또는 위상적으로 기초할 수 있다. 카르복실산 생동등체의 예는 아실 술폰이미드, 테트라졸, 술폰에이트 및 포스포네이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들면 문헌[Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996]을 참조한다.

[0442] 또한, 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 특정한 화합물은 용매화된 형태뿐 아니라, 비 용매화된 형태, 예를 들면 수화된 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 적절한 약학적으로 허용 가능한 용매화물은 예를 들면 수화물, 예컨대 헤미수화물, 일수화물, 이수화물 또는 삼수화물이다. 본 개시내용은 인플라마좀 억제 활성을 지니는 상기 모든 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

[0443] 또한, 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 특정한 화합물은 다형태현상을 나타낼 수 있으며, 본 개시내용은 인플라마좀 억제 활성을 지니는 상기 모든 형태 또는 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 일반적으로 결정질 물질은 통상의 기술, 예컨대 X선 분말 회절 분석, 시차 주사 열량법, 열 중량 분석, 확산 반사 적외선 푸리에 변환(DRIFT) 분광법, 근적외선(NIR) 분광법, 용액 및/또는 고체 상태 핵 자기 공명 분광법을 사용하여 분석될 수 있다. 상기 결정질 물질의 물 함유량은 칼 피셔(Karl Fischer) 분석에 의하여 측정될 수 있다.

[0444] 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 상기 모든 형태를 포함한다. 혼동을 피하기 위하여, 화합물이 수개의 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있으며, 단 1개만이 구체적으로 기재 또는 도시되는 경우, 나머지 모두는 그룹에도 불구하고 화학식 (I)에 포함된다. 호변이성질체 형태의 예는 예를 들면 하기 호변이성질체 쌍에서와 같이 케토-, 에놀- 및 에놀레이트-형태를 포함한다: 케토/에놀(하기 예시됨), 이민/에나민, 아미드/이미노 알콜, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔티올 및 니트로/아시-니트로.



[0445]

[0446] 아민 작용을 함유하는 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수 있다. 아민 작용을 함유하는 화학식 I의 화합물에 대한 본원의 언급은 또한 N-옥시드를 포함한다. 화합물이 수개의 아민 작용을 함유하는 경우, 1개 또는 1개 초과 질소 원자를 산화시켜 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정한 예는 3급 아민 또는 질소 함유 헤테로사이클의 질소 원자의 N-옥시드이다. N-옥시드는

해당 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과산(예, 퍼옥시카르복실산)으로 처리하여 형성될 수 있으며, 예를 들면 문헌[*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]을 참조한다. 보다 구체적으로, N-옥시드는 아민 화합물을 예를 들면 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 m-클로로퍼옥시벤조산(mCPBA)과 반응시키는 문헌[L. W. Dedy, *Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514]의 절차에 의하여 생성될 수 있다.

[0447] 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물은 사람 또는 동물 신체 내에서 분해되어 본 개시내용의 화합물을 방출하는 전구약물의 형태로 투여될 수 있다. 전구약물은 본 개시내용의 화합물의 물리적 성질 및/또는 약물동력학적 성질을 변형시키는데 사용될 수 있다. 전구약물은 본 개시내용의 화합물이 성질 변형 기를 연결시킬 수 있는 적절한 기 또는 치환기를 함유할 때 형성될 수 있다. 전구약물의 예는 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물에서의 카르복시 기 또는 히드록시 기에서 형성될 수 있는 생체내 분해 가능한 에스테르 유도체 및 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물에서 카르복시 기 또는 아미노 기에서 형성될 수 있는 생체내 분해 가능한 아미드 유도체를 포함한다.

[0448] 따라서, 본 개시내용은 유기 합성에 의하여 이용 가능하게 될 경우 및 사람 또는 동물 신체 내에서 그의 전구약물의 분해에 의하여 이용 가능하게 될 경우 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 유기 합성 수단에 의하여 생성된 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물 및 또한 사람 또는 동물 신체 내에서 전구체 화합물의 대사에 의하여 생성되는 상기 화합물을 포함하며, 즉 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물은 합성에 의하여 생성된 화합물 또는 대사에 의하여 생성된 화합물일 수 있다.

[0449] 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 전구약물은 타당한 의학적 판단에 기초하여 바람직하지 않은 약리적 활성 없이, 과도한 독성 없이 사람 또는 동물 신체에 투여에 적절한 것이다. 각종 형태의 전구약물은 예를 들면 하기 문헌에 기재되어 있다: a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al., (Academic Press, 1985); b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[0450] 카르복시 기를 갖는 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 전구약물은 예를 들면 그의 생체내 분해 가능한 에스테르이다. 카르복시 기를 함유하는 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물의 생체내 분해 가능한 에스테르는 예를 들면 사람 또는 동물 신체 내에서 분해되어 모 산을 생성하는 약학적으로 허용 가능한 에스테르이다. 카르복시에 대한 적절한 약학적으로 허용 가능한 에스테르는 C₁-C₆ 알킬 에스테르, 예컨대 메틸, 에틸 및 tert-부틸, C₁-C₆ 알콕시메틸 에스테르, 예컨대 메톡시메틸 에스테르, C₁-C₆ 알카노일옥시메틸 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르, 3-프탈리딜 에스테르, C₃-C₈ 시클로알킬카르보닐옥시-C₁-C₆ 알킬 에스테르, 예컨대 시클로펜틸카르보닐옥시메틸 및 1-시클로헥실카르보닐옥시에틸 에스테르, 2-옥소-1,3-디옥솔레닐메틸 에스테르, 예컨대 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일메틸 에스테르 및 C₁-C₆ 알콕시카르보닐옥시-C₁-C₆ 알킬 에스테르, 예컨대 메톡시카르보닐옥시메틸 및 1-메톡시카르보닐옥시에틸 에스테르를 포함한다.

[0451] 히드록시 기를 갖는 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 전구약물은 예를 들면 그의 생체내 분해 가능한 에스테르 또는 에테르이다. 히드록시 기를 함유하는 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물의 생체내 분해 가능한 에스테르 또는 에테르는 예를 들면 사람 또는 동물 신체 내에서 분해되어 모 히드록시 화합물을 생성하는 약학적으로 허용 가능한 에스테르 또는 에테르이다. 히드록시 기에 대한 적절한 약학적으로 허용 가능한 에스테르 형성 기는 무기 에스테르, 예컨대 포스페이트 에스테르(포스포르아미드 시클릭 에스테르 포함)를 포함한다. 히드록시 기에 대한 추가의 적절한 약학적으로 허용 가능한 에스테르 형성 기는 C₁-C₁₀ 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기, C₁-C₁₀ 알콕시카르보닐 기, 예컨대 에톡시카르보닐, N,N-(C₁-C₆ 알킬)₂카르

바모일, 2-디알킬아미노아세틸 및 2-카르복시아세틸 기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환기의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C₁-C₄ 알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다. 히드록시 기에 대한 적절한 약학적으로 허용 가능한 에테르 형성 기는 α-아실옥시알킬 기, 예컨대 아세톡시메틸 및 피발로일옥시메틸 기를 포함한다.

[0452] 카르복시 기를 갖는 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 전구약물은 예를 들면 그의 생체내 분해 가능한 아마이드, 예를 들면 아민, 예컨대 암모니아, C₁-C₄ 알킬아민, 예컨대 메틸아민, (C₁-C₄ 알킬)₂아민, 예컨대 디메틸아민, N-에틸-N-메틸아민 또는 디에틸아민, C₁-C₄ 알콕시-C₂-C₄ 알킬아민, 예컨대 2-메톡시에틸아민, 페닐-C₁-C₄ 알킬아민, 예컨대 벤질아민 및 아미노산, 예컨대 글리신 또는 그의 에스테르로 형성된 아마이드이다.

[0453] 아미노 기를 갖는 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 전구약물은 예를 들면 그의 생체내 분해 가능한 아마이드 유도체이다. 아미노 기로부터의 적절한 약학적으로 허용 가능한 아마이드는 예를 들면 C₁-C₁₀ 알카노일 기로 형성된 아마이드, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환기의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C₁-C₄ 알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다.

[0454] 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물의 생체내 효과는 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물의 투여 후 사람 또는 동물 신체 내에서 형성되는 하나 이상의 대사 산물에 의하여 부분적으로 나타날 수 있다. 상기 명시된 바와 같이, 화학식 (I)-(X), (Ia)-(Xa) 및 (Ib)-(Xb) 중 임의의 하나의 화합물의 생체내 효과는 또한 전구체 화합물(전구약물)의 대사에 의하여 나타날 수 있다.

[0455] 본 개시내용이 임의적인, 바람직한 또는 적절한 특징에 의하여 또는 달리 특정한 실시양태에 관하여 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 화합물의 특정한 기에 관한 것일 수는 있으나, 본 개시내용은 또한 상기 임의적인, 바람직한 또는 적절한 특징 또는 특정한 실시양태를 구체적으로 배제하는 임의의 화합물 또는 화합물의 특정한 기에 관한 것일 수 있다. 본 개시내용의 특징은 본원에서 정의된 바와 같이 청구범위의 범주와 관련되어 있는 R₁에서의 특정한 구조적 기에 관한 것이다. 일부 사례에서, 특정한 기는 본 발명과 관련되지 않아서 청구되지 않을 수 있는 구조를 정의한다. R₁이 1개의 할로젠 기 및 1개의 메틸 기; 2개 이상의 할로젠 기; 또는 2개의 메틸 기를 포함하는 적어도 2개의 기로 직접 치환된 페닐에 해당하는 구조는 청구되지 않을 수 있다.

[0456] 적절하게는, 본 개시내용은 본원에 정의된 생물학적 활성을 지니지 않는 임의의 개개의 화합물을 배제한다.

[0457] 합성 방법

[0458] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0459] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 단계를 포함하는, 화합물의 방법을 제공한다.

[0460] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 제조 방법에 의하여 얻을 수 있거나 또는 그에 의하여 얻거나 또는 그에 의하여 직접 얻은 화합물을 제공한다.

[0461] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 제조 방법에 사용하기에 적절한 본원에 기재된 바와 같은 중간체를 제공한다.

[0462] 본 개시내용의 화합물은 당업계에 공지된 임의의 적절한 기술에 의하여 생성될 수 있다. 그러한 화합물의 특정한 제조 방법은 하기의 실시예에서 추가로 기재된다.

[0463] 본원에 기재된 합성 방법의 기재에서 및 출발 물질을 생성하는데 사용되는 임의의 참조된 합성 방법에서, 용매, 반응 대기, 반응 온도, 실험 기간 및 워크업 절차를 포함한 모든 제안된 반응 조건은 당업자에 의하여 선택될 수 있는 것으로 이해하여야 한다.

[0464] 유기 합성 분야의 당업자는 분자 상의 다양한 부분 상에 존재하는 작용기가 사용되는 시약 및 반응 조건과 적합하여야 한다는 것으로 이해한다

[0465] 본원에서 정의된 방법에서의 본 개시내용의 화합물의 합성 중에 또는 특정한 출발 물질의 합성 중에, 특정한 치

환기를 보호하여 그의 원치않는 반응을 방지하는 것이 바람직할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 숙련된 화학자는 상기 보호를 필요로 하는 경우 및 상기 보호기가 적소에 배치되고, 후에 제거될 수 있는 방법을 인지할 것이다. 보호기의 예의 경우, 상기 주제에 대한 다수의 일반적인 문헌 중 하나, 예를 들면 문헌['*Protective Groups in Organic Synthesis*' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons)]을 참조한다. 보호기는 문헌에 기재되어 있거나 또는 문제의 보호기의 제거에 대하여 적절한 것으로 숙련된 화학자에게 공지되어 있는 임의의 간편한 방법에 의하여 제거될 수 있으며, 그러한 방법은 분자의 다른 곳에서 기의 최소의 방해로 보호기의 제거를 수행하도록 선택된다. 그래서, 반응물이 예를 들면 기, 예컨대 아미노, 카르복시 또는 히드록시를 포함하는 경우, 본원에 언급된 반응의 몇몇에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

[0466] 예를 들면, 아미노 또는 알킬아미노 기에 대한 적절한 보호기는 예를 들면 아실 기, 예를 들면 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 알콕시카르보닐 기, 예를 들면 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐 기, 아릴 메톡시카르보닐 기, 예를 들면 벤질옥시카르보닐 또는 아로일 기, 예를 들면 벤조일이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 반드시 변경된다. 그래서, 예를 들면 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기 또는 아로일 기는 예를 들면 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들면 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의하여 제거될 수 있다. 대안으로, 아실 기, 예컨대 tert-부톡시카르보닐 기는 예를 들면 적절한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산을 사용한 처리에 의하여 제거될 수 있거나 또는 트리플루오로아세트산 및 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐 기는 예를 들면 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐 상에서의 수소화에 의하여 또는 루이스산, 예를 들면 붕소 트리사(트리플루오로아세테이트)를 사용한 처리에 의하여 제거될 수 있다. 1급 아미노 기에 대한 적절한 대안의 보호기는 예를 들면 알킬아민, 예를 들면 디메틸아미노프로필아민을 사용하거나 또는 히드라진을 사용한 처리에 의하여 제거될 수 있는 프탈로일 기이다.

[0467] 히드록시 기에 대한 적절한 보호기는 예를 들면 아실 기, 예를 들면 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예를 들면 벤조일 또는 아릴메틸 기, 예를 들면 벤질이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 반드시 변경될 것이다. 그래서, 예를 들면 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 아로일 기는 예를 들면 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들면 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 암모니아를 사용한 가수분해에 의하여 제거될 수 있다. 대안으로, 아릴메틸 기, 예컨대 벤질 기는 예를 들면 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐 상에서의 수소화에 의하여 제거될 수 있다.

[0468] 카르복시 기에 대한 적절한 보호기는 예를 들면 에스테르화 기, 예를 들면 염기, 예컨대 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의하여 제거될 수 있는 메틸 또는 에틸 기 또는 예를 들면 산, 예를 들면 유기 산, 예컨대 트리플루오로아세트산을 사용한 처리에 의하여 제거될 수 있는 t-부틸 기 또는 예를 들면 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐 상에서의 수소화에 의하여 제거될 수 있는 벤질 기이다.

[0469] 화학식 (I)의 화합물이 본원에 정의된 방법 중 임의의 하나에 의하여 합성된다면, 그러한 방법은 (i) 존재하는 임의의 보호기를 제거하는 단계; (ii) 화학식 (I)의 화합물을 화학식 (I)의 또 다른 화합물로 전환시키는 단계; (iii) 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 형성하는 단계; 및/또는 (iv) 그의 전구약물을 형성하는 단계인 추가적인 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0470] 화학식 (I)의 생성된 화합물은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 분리 및 정제될 수 있다.

[0471] 간편하게, 화합물의 반응은 바람직하게는 각각의 반응 조건 하에서 불활성인 적절한 용매의 존재 하에서 실시된다. 적절한 용매의 예는 탄화수소, 예컨대 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌; 염소화된 탄화수소, 예컨대 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 테트라클로로메탄, 클로로포름 또는 디클로로메탄; 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올; 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란(THF), 2-메틸테트라히드로푸란, 시클로펜틸메틸 에테르(CPME), 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE) 또는 디옥산; 글리콜 에테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글림); 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸이소부틸케톤(MIBK) 또는 부타논; 아미드, 예컨대 아세트아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드(DMF) 또는 N-메틸피롤리디논(NMP); 니트릴, 예컨대 아세토니트릴; 술폰사이드, 예컨대 디메틸 술폰사이드(DMSO); 니트로 화합물, 예컨대 니트로메탄 또는 니트로벤젠; 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 메틸 아세테이트 또는 상기 용매의 혼합물 또는 물과의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0472] 반응 온도는 적절하게는 사용된 반응 단계 및 조건에 의존하여 약 -100℃ 및 300℃ 사이이다.

[0473] 반응 시간은 일반적으로 각각의 화합물의 반응성 및 각각의 반응 조건에 의존하여 1 분의 몇분의 1 및 수일 사

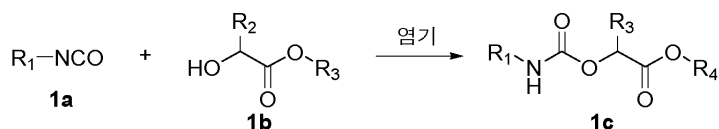
이의 범위 내이다. 적절한 반응 시간은 당업계에 공지된 방법, 예를 들면 반응 모니터링에 의하여 쉽게 측정 가능하다. 상기 제시된 반응 온도에 기초하여, 적절한 반응 시간은 일반적으로 10 분 및 48 시간 사이의 범위 내이다.

[0474] 더욱이, 당업계의 통상의 기술과 함께 본원에 기재된 절차를 사용하면 본 개시내용의 추가적인 화합물은 쉽게 생성될 수 있다. 당업자는 하기 준비 절차의 조건 및 공정의 공지된 변경을 사용하여 상기 화합물을 생성할 수 있다는 것을 쉽게 이해할 것이다.

[0475] 유기 합성 분야의 기술자가 이해하게 되는 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 하기 실시예에 몇몇이 예시되어 있는 다양한 합성 경로에 의하여 쉽게 접근 가능하다. 당업자는 어떤 유형의 시약 및 반응 조건을 사용하는지, 필수적이거나 또는 유용하던 간에 본 개시내용의 화합물을 얻기 위하여 임의의 특정한 경우에서 이들의 적용 및 변형 방법을 용이하게 인지할 것이다. 더욱이, 본 개시내용의 몇몇의 화합물은 적절한 조건 하에서 예를 들면 환원, 산화, 첨가 또는 치환 반응과 같은 표준 합성 방법을 적용하여 본 개시내용의 화합물 또는 그의 적절한 전구체 분자 중에 존재하는 1개의 특정한 작용기를 또 다른 작용기로 전환시켜 본 개시내용의 기타 화합물을 반응시켜 쉽게 합성될 수 있으며; 그러한 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있다. 마찬가지로, 당업자는 필수적이거나 또는 유용하던 간에 합성 보고(또는 보호성) 기를 적용할 것이며; 적절한 보호기뿐 아니라, 그의 도입 및 제거 방법은 화학적 합성 분야의 기술자에게 잘 공지되어 있으며, 보다 상세하게는 예를 들면 문헌[P.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons)]에 기재되어 있다.

[0476] 본원의 화합물의 제조에 대한 일반적인 경로는 본원의 반응식 1-5에 기재되어 있다.

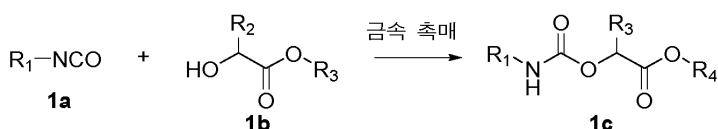
반응식 1



[0477]

[0478] 화합물 1a는 염기(예, 트리에틸아민)의 존재하에서 용매(예, 아세토니트릴) 중에서 및 임의로 고온에서 화합물 1b와 반응하여 화합물 1c을 얻는다.

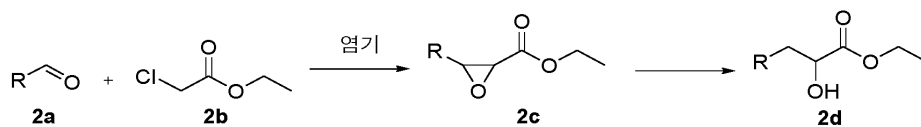
반응식 2



[0479]

[0480] 화합물 1a는 금속 촉매(예, 염화구리)의 존재하에서 용매(예, 디메틸포름아미드) 중에서 및 임의로 고온에서 화합물 1b와 반응하여 화합물 1c를 얻는다.

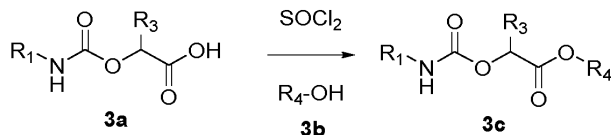
반응식 3



[0481]

[0482] 화합물 2a는 염기(예, 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드)의 존재하에서 용매(예, 테트라히드로푸란) 중에서 및 임의로 감소된 온도(예, -78°C)에서 화합물 2b와 반응시켜 화합물 2c를 얻는다. 화합물 2c는 수소화용 금속 촉매(예, 10% Pd/C)의 존재하에서 용매(예, 에틸 아세테이트) 중에서 및 임의로 고온에서 반응하여 화합물 2d를 얻는다.

반응식 4



[0483]

[0484]

화합물 3a는 티오닐 클로라이드의 존재하에서 임의로 감소된 온도(예, 0℃)에서 화합물 3b와 반응하여 화합물 3c를 얻는다.

[0485]

상세한 설명 및 상기 제시된 화학식에서, 각종 기, 예컨대 R₁-R₄ 및 R은 달리 나타낸 경우를 제외하고, 본원에 정의된 바와 같은 것으로 이해하여야 한다. 더욱이, 합성을 위하여, 반응식에서의 화합물은 단지 본원에 개시된 화합물의 일반적인 합성 방법을 예시하기 위하여 선택된 치환기를 갖는 대표예이다.

[0486]

생물학적 검정

[0487]

상기 기재된 방법에 의하여 설계, 선택 및/또는 최적화된 화합물은 일단 생성되면 화합물이 생물학적 활성을 갖는지의 여부를 결정하기 위하여 당업자에게 공지된 각종 검정을 사용하여 특징화될 수 있다. 예를 들면 분자는 이들이 예측된 활성, 결합 활성 및/또는 결합 특이성을 갖는지의 여부를 결정하기 위하여 하기 기재된 검정을 포함하나 이에 제한되지 않는 통상의 검정에 의하여 특징화될 수 있다.

[0488]

더욱이, 고 처리량 스크리닝은 상기 검정을 사용한 분석을 가속시키는데 사용될 수 있다. 그 결과, 당업계에 공지된 기술을 사용하여 활성에 대하여 본원에 기재된 분자를 신속하게 스크리닝할 수 있다. 고 처리량 스크리닝을 수행하기 위한 일반적인 방법은 예를 들면 문헌[Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker] 및 미국 특허 제5,763,263호에 기재되어 있다. 고 처리량 검정은 하기 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 상이한 검정을 사용할 수 있다.

[0489]

각종 시험관내 또는 생체내 생물학적 검정은 본 개시내용의 화합물의 효과를 검출하기에 적절할 수 있다. 그러한 시험관내 또는 생체내 생물학적 검정은 효소 활성 검정, 전기영동 이동성 변화 검정, 리포터 유전자 검정, 시험관내 세포 생존율 검정 및 본원에 기재된 검정을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0490]

약학적 조성물

[0491]

일부 구체예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물을 활성 성분으로서 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 각각의 화학식의 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 표 1로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0492]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 명시된 성분을 명시된 양으로 포함하는 생성물뿐 아니라, 명시된 양으로 명시된 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 생성물을 포함하고자 한다.

[0493]

본 개시내용의 화합물은 예컨대 정제, 캡슐(각각 지속 방출 또는 시한(timed) 방출 제제), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀전인 형태로 경구 투여를 위하여 제제화될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 약학 분야의 통상의 기술자에게 잘 공지된 형태를 모두 사용하는 정맥내(볼루스 또는 주입), 복강내, 국소, 피하, 근육내 또는 경피(예, 패치) 투여를 위하여 제제화될 수 있다.

[0494]

본 개시내용의 제제는 수성 비히클을 포함하는 수성 용액의 형태로 존재할 수 있다. 수성 비히클 성분은 물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 적절한 허용 가능한 부형제는 용해도 향상제, 킬레이트화제, 방부제, 등장화제, 점도/현탁제, 완충제 및 pH 조절제 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0495]

임의의 적절한 용해도 향상제를 사용할 수 있다. 용해도 향상제의 예는 시클로덱스트린, 예컨대 히드록시프로필-β-시클로덱스트린, 메틸-β-시클로덱스트린, 무작위 메틸화-β-시클로덱스트린, 에틸화-β-시클로덱스트린, 트리아세틸-β-시클로덱스트린, 피아세틸화-β-시클로덱스트린, 카르복시메틸-β-시클로덱스트린, 히드록시에틸-β-시클로덱스트린, 2-히드록시-3-(트리메틸암모니오)프로필-β-시클로덱스트린, 글루코실-β-시클로덱스트린, 황산화 β-시클로덱스트린(S-β-CD), 말토실-β-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린 술포부틸 에테르, 분지형-

β -시클로텍스트린, 히드록시프로필- γ -시클로텍스트린, 무작위 메틸화- γ -시클로텍스트린 및 트리메틸- γ -시클로텍스트린 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0496] 임의의 적절한 킬레이트화제를 사용할 수 있다. 적절한 킬레이트화제의 예는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 그의 금속 염, 디소듐 에데데이트, 트리소듐 에데데이트 및 테트라소듐 에데데이트 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0497] 임의의 적절한 방부제를 사용할 수 있다. 방부제의 예는 4급 암모늄 염, 예컨대 할로젠화벤잘코늄(바람직하게는 염화벤잘코늄), 클로르헥시딘 글루코네이트, 염화벤제토늄, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질 브로마이드, 페닐수은 니트레이트, 페닐수은 아세테이트, 페닐수은 네오데카노에이트, 머티올레이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소르브산, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 에틸 p-히드록시벤조에이트, 프로필아미노프로필 비구아니드 및 부틸-p-히드록시벤조에이트 및 소르브산 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0498] 수성 비히클은 또한 긴장성(삼투압)을 조절하는 등장화제를 포함할 수 있다. 등장화제는 글리콜(예컨대 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜), 글리세롤, 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 염화칼륨 및 염화나트륨 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0499] 수성 비히클은 또한 점도/현탁제를 함유할 수 있다. 적절한 점도/현탁제는 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400), 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 가교된 아크릴산 중합체(카르보머), 예컨대 폴리알케닐 에테르 또는 디비닐 글리콜로 가교된 아크릴산의 중합체(카르보폴(Carbopol) - 예컨대 카르보폴 934, 카르보폴 934P, 카르보폴 971, 카르보폴 974 및 카르보폴 974P) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0500] 제제를 허용 가능한 pH(통상적으로 약 5.0 내지 약 9.0, 더욱 바람직하게는 약 5.5 내지 약 8.5, 특히 약 6.0 내지 약 8.5, 약 7.0 내지 약 8.5, 약 7.2 내지 약 7.7, 약 7.1 내지 약 7.9 또는 약 7.5 내지 약 8.0 범위 내의 pH)로 조절하기 위하여, 제제는 pH 조절제를 함유할 수 있다. pH 조절제는 통상적으로 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 염산 및 그의 혼합물 및 바람직하게는 수산화나트륨 및/또는 염산의 군으로부터 선택된 미네랄산 또는 금속 수산화물 염기이다. 그러한 산성 및/또는 염기성 pH 조절제는 제제를 표적 허용 가능한 pH 범위로 조절하기 위하여 첨가된다. 그래서, 제제에 의존하여 산 및 염기 둘다를 사용할 필요는 없으며, 산 또는 염기 중 하나의 첨가는 혼합물을 원하는 pH 범위로 만들기에 충분할 수 있다.

[0501] 수성 비히클은 또한 pH를 안정화시키는 완충제를 함유할 수 있다. 사용시, 완충제는 인산염 완충제(예컨대 인산 이수소나트륨 및 인산수소이소나트륨), 붕산염 완충제(예컨대 붕산 또는 디소듐 테트라보레이트를 포함한 그의 염), 시트레이트 완충제(예컨대 시트르산 또는 시트르산나트륨을 포함한 그의 염) 및 ϵ -아미노카프로산 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0502] 제제는 습윤화제를 추가로 포함할 수 있다. 습윤화제의 적절한 유형은 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체(폴록사머), 피마자 오일의 폴리옥시알킬화 에테르, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 에스테르(폴리소르베이트), 옥시에틸화 옥틸 페놀의 중합체(틸록사폴(Tyloxapol)), 폴리옥실 40 스테아레이트, 지방산 글리콜 에스테르, 지방산 글리세릴 에스테르, 수크로스 지방 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 지방 에스테르 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0503] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 회석제 또는 식용 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 이는 젤라틴 캡슐에 동봉되거나 또는 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여를 위하여, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입될 수 있으며, 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용된다. 경구 조성물은 또한 구강 세척제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 생성될 수 있으며, 여기서 유체 담체 중의 화합물은 경구 적용되며, 입속에서 행구고, 가래 뱉거나 또는 삼킨다. 약학적으로 적합한 결합제 및/또는 아주빈트 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 임의의 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미정질 셀룰로스, 껌 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 봉해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스; 활택제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료.

[0504] 본 개시내용의 추가의 측면에 의하면, 약학적으로 허용 가능한 회석제 또는 담체와 회합하여 상기 정의된 바와

같은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0505] 본 개시내용의 조성물은 경구 사용(예를 들면 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르로서), 국소 사용(예를 들면 크림, 연고, 겔 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입에 의한 투여(예를 들면 미세 분말 또는 액체 에어로졸로서), 통기에 의한 투여(예를 들면 미세 분말로서) 또는 비경구 투여(예를 들면 정맥내, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투여를 위한 무균성 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 투여용 좌제로서)에 적절한 형태로 존재할 수 있다.

[0506] 본 개시내용의 조성물은 당업계에 잘 공지된 통상적 약학적 부형제를 사용하여 통상의 절차에 의하여 얻을 수 있다. 그래서, 경구 사용하고자 하는 조성물은 예를 들면 하나 이상의 착색제, 감미제, 풍미제 및/또는 방부제를 함유할 수 있다.

[0507] 요법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물의 유효량은 본원에 언급된 인플라마좀 관련 병태의 치료 또는 예방, 그의 진행의 지연 및/또는 병태와 관련된 증상의 감소에 충분한 양이다.

[0508] 화학식 I의 화합물의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 투여량의 크기는 의약의 잘 공지된 원리에 따라 병태의 성질 및 경중도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별 및 투여의 경로에 따라 자연적으로 변경될 것이다.

[0509] 사용 방법

[0510] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 인플라마좀(예, NLRP3 인플라마좀) 활성화(예, 시험관내 또는 생체내)을 억제하는 방법을 제공한다.

[0511] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 본원에 개시된 질환 또는 질병의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0512] 일부 실시양태에서, 질환 또는 질병은 연관된 인플라마좀 활성화와 관련되어 있다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 질병은 인플라마좀 활성화가 연관되어 있는 질환 또는 질병이다.

[0513] 일부 실시양태에서, 질환 또는 질병은 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 신경변성 질환 또는 암이다.

[0514] 일부 실시양태에서, 질환 또는 질병은 자가염증성 질병 및/또는 자가면역 질병이다.

[0515] 일부 실시양태에서, 질환 또는 질병은 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS; 예, 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS)), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군, 신생아 발현 다발성 염증 질환(NOMID), 가족성 지중해 열 및 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증 및 단백질 이상폴딩 질환(예, 프리온병)에서 발생하는 신경염증으로부터 선택된다.

[0516] 일부 실시양태에서, 질환 또는 질병은 신경변성 질환이다.

[0517] 일부 실시양태에서, 질환 또는 질병은 파킨슨병 또는 알츠하이머병이다.

[0518] 일부 실시양태에서, 질환 또는 질병은 암이다.

[0519] 일부 실시양태에서, 암은 전이암, 위장관 암, 피부암, 비소세포 폐 암종 또는 결장직장 선암종이다.

[0520] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 신경변성 질환 또는 암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0521] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS; 예, 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS)), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군, 신생아 발현 다발성 염증 질환(NOMID), 가족성 지중해 열 및 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증 및 단백질 이상폴딩 질환(예, 프리온병)에서 발생하는 신경염증으로부터 선택된 자가염증성 질병 및/또는 자가면역 질병의 치료 또는 예방 방법

을 제공한다.

- [0522] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경변성 질환(예, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0523] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0524] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 인플라마좀(예, NLRP3 인플라마좀) 활성화(예, 시험관내 또는 생체내)을 억제하는데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염을 제공한다.
- [0525] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염을 제공한다.
- [0526] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 신경변성 질환 또는 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염을 제공한다.
- [0527] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS; 예, 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS)), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발현 다발성 염증 질환(NOMID), 가족성 지중해 열 및 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증 및 단백질 이상폴딩 질환(예, 프리온병)에서 발생하는 신경염증으로부터 선택된 자가염증성 질병 및/또는 자가면역 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염을 제공한다.
- [0528] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경변성 질환(예, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염을 제공한다.
- [0529] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염을 제공한다.
- [0530] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 인플라마좀(예, NLRP3 인플라마좀) 활성화(예, 시험관내 또는 생체내)을 억제하기 위한 약제의 제조에서 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염의 용도를 제공한다.
- [0531] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염의 용도를 제공한다.
- [0532] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 신경변성 질환 또는 암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염의 용도를 제공한다.
- [0533] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS; 예, 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS)), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발현 다발성 염증 질환(NOMID), 가족성 지중해 열 및 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증 및 단백질 이상폴딩 질환(예, 프리온병)에서 발생하는 신경염증으로부터 선택된 자가염증성 질병 및/또는 자가면역 질병을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염의 용도를 제공한다.
- [0534] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경변성 질환(예, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염의 용도를 제공한다.
- [0535] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적 염의 용도를 제공한다.
- [0536] 본 개시내용은 인플라마좀 활성화의 억제제로서 작용하는 화합물을 제공한다. 그러므로, 본 개시내용은 세포를 본

원에서 정의된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 인플라마좀 활성을 시험관내 또는 생체내 억제하는 방법을 제공한다.

- [0537] 본 개시내용의 화합물의 효능은 당분야에 기재된 바와 동일한 것을 규명하며, 통상의 일반적인 지식에서 발견되는 표준 실시예 따라 산업계에서 허용되는 검정/질환 모델에 의하여 측정할 수 있다.
- [0538] 본 개시내용은 또한 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 바와 같은 치료적 유효량의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 인플라마좀 활성이 연관되어 있는 질환 또는 질병의 치료 방법을 제공한다.
- [0539] 일반적인 수준에서, IL-1 패밀리의 시토킨의 성숙을 억제하는 본 개시내용의 화합물은 시토킨의 IL-1 패밀리에 속하는 시토킨의 활성 형태의 증가된 수준을 조정하거나 또는 이와 관련되어 있는 모든 치료적 징후에서 효과적인이다(Sims J. et al., *Nature Reviews Immunology* 10, 89-102 (February 2010)).
- [0540] 예시의 질환 및 해당 참조는 하기에 제시될 것이다: CAPS와 같은 자가염증성 및 자가면역 질환(Dinarello CA. *Immunity*. 2004 Mar;20(3):243-4; Hoffman HM. al. *Reumatologia* 2005; 21(3)), 통풍, 류마티스 관절염(Gabay C et al., *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:230; Schett G. et al., *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):14-24.), 크론병(Jung Mogg Kim *Korean J Gastroenterol* Vol. 58 No. 6, 300-310), COPD(Mortaz E. et al., *Tanaffos*. 2011; 10(2): 9-14.), 섬유증(Gasse P. et al., *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 May 15;179(10):903-13), 비만, 2형 당뇨병((Dinarello CA. et al., *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Aug;17(4):314-21)) 다발성 경화증(EAE-model in Coll RC. et al., *Nat Med*. 2015 Mar;21(3):248-55 참조) 및 파킨슨병 또는 알츠하이머병(Michael T. et al., *Nature* 493, 674-678 (31 January 2013); Halle A. et al., *Nat Immunol*. 2008 Aug;9(8):857-65; Saresella M. et al., *Mol Neurodegener*. 2016 Mar 3;11:23)과 같은 다수의 기타(Martinon F. et al., *Immunol*. 2009. 27:229-65) 및 심지어 일부 종양학적 질병.
- [0541] 적절하게는, 본 개시내용에 의한 화합물은 자가염증성 질환, 자가면역 질환, 신경변성 질환 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환의 치료에 사용될 수 있다. 상기 자가염증성 및 자가면역 질환은 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS), 예컨대 예를 들면 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/ 신생아 발현 다발성 염증 질환(NOMID), 가족성 지중해 열 및 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 통풍, 류마티스 관절염, 크론병, COPD, 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증 및 단백질 이상폴딩 질환 예컨대 프리온병에서 발생하는 신경염증으로 이루어진 군으로부터 적절하게 선택된다. 상기 신경변성 질환은 파킨슨병 및 알츠하이머병으로부터 적절하게 선택된다.
- [0542] 따라서, 본 개시내용의 화합물은 크리오피린 관련자가염증성 증후군(CAPS), 예컨대 예를 들면 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/ 신생아 발현 다발성 염증 질환(NOMID), 가족성 지중해 열, 통풍, 류마티스 관절염, 크론병, COPD, 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 단백질 이상폴딩 질환예컨대 프리온병에서 발생하는 신경염증, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 종양학적 질병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- [0543] 암에서의 치료; 인플라마좀과의 관련성
- [0544] 만성 염증 반응은 오랫동안 다양한 유형의 암과 관련된 것으로 관찰되어 왔다. 악성 전환 또는 암 요법 중에 인플라마좀은 위험 신호에 반응하여 활성화될 수 있으며, 그러한 활성화는 암에서 유익하며, 해로울 수 있다.
- [0545] IL-1 β 발현은 각종 암(유방암, 전립선암, 결장암, 폐암, 두경부암 및 흑색종 포함)에서 증가되며, IL-1 β 생성 종양을 갖는 환자는 일반적으로 더 나쁜 예후를 갖는다(Lewis, Anne M., et al., "Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment." *Journal of translational medicine* 4.1 (2006): 48).
- [0546] 상피 세포(암종) 또는 샘에서의 상피(선암종)로부터 유래하는 암은 이질성이며; 다수의 상이한 세포 유형으로 이루어진다. 이는 그 중에서 섬유모세포, 면역 세포, 지방세포, 내피 세포 및 혈관주위세포를 포함할 수 있으며, 이들 모두는 시토킨/케모킨 분비할 수 있다(Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten and Michael Karin. "Immunity, inflammation, and cancer." *Cell* 140.6 (2010): 883-899). 이는 면역 세포 침윤에 의한 암 관련 염증을 초래할 수 있다. 종양에서의 백혈구의 존재는 알려져 있으나, 염증 미세환경이 모든 종양의 필수 성분이 된다는 것이 최근 자명해졌다. 대부분의 종양(>90%)은 배선 변이보다는 체세포 변이 또는 환경적 요인의 결과이며, 암의 다수의 환경 원인은 만성 염증과 관련되어 있다(암의 20%는 만성 감염과 관련되어 있으며, 30%는 흡연/흡입된 오염물과 관련되어 있으며, 35%는 식이 요인과 관련되어 있다(모든 암의 20%는 비만과 연관되어

있다))(Aggarwal, Bharat B., R. V. Vijayalekshmi and Bokyoung Sung. "Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe." *Clinical Cancer Research* 15.2 (2009): 425-430).

[0547] GI 암

[0548] 위장(GI)관의 암은 종종 만성 염증과 관련되어 있다. 예를 들면 H. 파일로리 감염은 위암과 관련되어 있다(Amieva, Manuel and Richard M. Peek. "Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer." *Gastroenterology* 150.1 (2016): 64-78). 결장직장암은 염증성 장 질환과 관련되어 있다(Bernstein, Charles N., et al., "Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease." *Cancer* 91.4 (2001): 854-862). 위에서의 만성 염증은 IL-1 및 기타 시토킨의 상향조절을 초래하며(Basso D, et al., (1996) Helicobacter pylori infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. *Int J Clin Lab Res* 26:207-210), IL-1 β 유전자에서의 다형태현상은 위암의 위험을 증가시킬 수 있다(Wang P, et al., (2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 120:552-562).

[0549] 위암 사례의 19%에서는, 병기, 림프절 전이 및 생존과 상관관계를 갖는 카스파제-1 발현이 감소된다(Jee et al., 2005). 마이코플라스마 하이오라이니스(*Mycoplasma hyorhinis*)는 위암의 발생과 관련되어 있으며, NLRP3 인플라마솜의 활성화는 위암 전이의 촉진과 관련될 수 있다(Xu et al., 2013).

[0550] 피부암

[0551] 자외선 방사는 DNA 손상, 면역억제 및 염증에 의하여 촉진되는 피부암에 대한 더 큰 환경적 위험이 된다. 가장 큰 악성 피부암인 흑색종은 염증 시토킨의 상향조절을 특징으로 하며, 이들 모두는 IL-1 β 에 의하여 조절될 수 있다(Lazar-Molnar, Eszter, et al., "Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma." *Cytokine* 12.6 (2000): 547-554). 전신 염증은 생체내 IL-1-의존성 기전에 의한 흑색종 세포 전이 및 성장의 향상을 유발한다. B16F10 마우스 흑색종 모델에서 전이의 티모퀸은 억제제의 사용은 NLRP3 인플라마솜의 억제에 의존하는 것으로 밝혀졌다(Ahmad, Israr, et al., "Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome." *Toxicology and applied pharmacology* 270.1 (2013): 70-76).

[0552] 교모세포종

[0553] NLRP3는 신경아교종에서 방사선치료 내성의 원인이 된다. 이온화 방사선은 NLRP3 발현을 유발할 수 있는 반면, NLRP3 억제는 방사선 요법 후 종양 성장을 감소시키며, 마우스 생존을 연장시켰다. 그러므로, NLRP3 인플라마솜 억제제는 방사선 내성 신경아교종에 대한 치료적 전략을 제공할 수 있다(Li, Lianling, and Yuguang Liu. "Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression." *American journal of cancer research* 5.1 (2015): 442).

[0554] 전이

[0555] 보다 폭넓게, NLRP3는 본 출원인에 의하여 전이의 촉진에 연루되어 있는 것으로 간주되며, 그 결과 NLRP3의 조정은 이를 그럴듯하게 차단하여야 한다. IL-1은 종양 발생, 종양 침습, 전이, 종양 숙주 상호작용(Apte, Ron N., et al., "The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions." *Cancer and Metastasis Reviews* 25.3 (2006): 387-408) 및 혈관신생(Voronov, Elena, et al., "IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.5 (2003): 2645-2650)에 연루되어 있다.

[0556] IL-1 유전자는 종종 수개의 유형의 사람 암을 갖는 환자로부터의 전이에서 발현된다. 예를 들면 IL-1mRNA는 구체적으로 비소세포 폐 암종, 결장직장 선암종 및 흑색종 종양 샘플을 포함한 모든 테스트한 전이성 사람 종양 검체의 절반 이상에서 고도로 발현되었으며(Elaraj, Dina M., et al., "The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts." *Clinical Cancer Research* 12.4 (2006): 1088-1096), IL-1RA는 시험관내 항증식성 효과가 없는 것을 제외하고 IL-1 생성 종양에서 이중이식 성장을 억제한다.

[0557] 추가로, IL-1 신호는 골 전이의 발생에 대한 증가된 위험에서 유방암 환자를 예측하기 위한 바이오마커이다. 마우스 모델에서, IL-1 β 및 그의 수용체는 뼈로 전이된 유방암 세포에서 그렇지 않은 세포에 비하여 상향조절된다. 마우스 모델에서, IL-1 수용체 길항제 아나킨라는 골 전환을 마커, IL-1 β 및 TNF 알파를 감소시키는 종양

환경에 대한 상당한 효과를 나타내는 것 이외에 증식 및 혈관신생을 감소시켰다(Holen, Ingunn, et al., "IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis in vivo." *Oncotarget* (2016).

[0558] IL-18은 사람 백혈병 세포주 HL-60에서 MMP-9의 생성을 유발하여 세포외 기질의 분해 및 암 세포의 이동 및 침습을 돕는다(Zhang, Bin, et al., "IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression." *Leukemia research* 28.1 (2004): 91-95). 추가적으로, IL-18은 간 굴모양 내피 상의 VCAM-1의 발현을 유발시켜 간에서의 종양 전이의 발생을 뒷받침할 수 있다(Carrascal, Maria Teresa, et al., "Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium." *Cancer Research* 63.2 (2003): 491-497).

[0559] CD36

[0560] 지방산 스캐빈저 수용체 CD36은 프로-IL-1 β 의 유전자 전사를 프라이밍하며, NLRP3 인플라마좀 복합체의 어셈블리를 유발하는데 있어서 2중 역할을 한다. CD36 및 TLR4-TLR6 이질이합체는 oxLDL을 인식하며, 이는 NLRP3 및 프로-IL-1 β 의 전사 상향조절을 초래하는 신호 경로이다(신호 1). CD36은 또한 oxLDL의 리소좀 구획으로의 내재화를 조정하며, 여기서 리소좀 파열 및 NLRP3 인플라마좀의 활성화를 유발하는 결정이 형성된다(신호 2)(Kagan, J. and Horng T., "NLRP3 inflammasome activation: CD36 serves double duty." *Nature Immunology* 14.8 (2013): 772-774).

[0561] 사람 구강 암종 세포의 부분모집단은 높은 수준의 지방산 스캐빈저 수용체 CD36을 발현시키며, 그의 전이를 개시하는 능력은 독특하다. 팔미트산 또는 고지방 식이는 CD36+ 세포의 전이 가능성을 증가시킨다. 항-CD36 항체의 중화는 사람 구강암의 정위 마우스 모델에서의 전이를 차단하였다. CD36+ 전이-개시 세포의 존재는 다수의 유형의 암종에 대한 불량한 예후와 상관관계를 갖는다. 지방 식이는 전이를 촉진시킬 수 있다는 것을 시사한다(Pasqual, G, Avgustinova, A., Mejetta, S, Martin, M, Castellanos, A, Attolini, CS-O, Berenguer, A., Prats, N, Toll, A, Hueto, JA, Bescos, C, Di Croce, L and Benitah, SA. 2017 "Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36" *Nature* 541:41-45).

[0562] 간세포 암종에서 외인성 팔미트산은 상피-중간엽 전이(EMT)-유사 프로그램을 활성화시켰으며, 이동을 유발하여 CD36 억제제, 술폰-N-숙신이미딜 올레에이트에 의하여 감소시킨다(Nath, Aritro, et al., "Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma." *Scientific reports* 5 (2015)). 신체 질량 지수는 EMT의 정도와 관련이 없으며, 이는 실제로 중요한 CD36 및 유리 지방산이라는 것을 강조한다.

[0563] 암 줄기 세포(CSC)는 CD36을 사용하여 그의 유지를 촉진한다. 산화된 인지질인 CD36의 리간드는 교모세포종에 존재하였으며, 비-CSC가 아닌 CSC의 증식은 산화된 LDL로의 노출로 증가되었다. CD36은 또한 환자 예후와 상관관계를 가졌다.

[0564] 화학요법 내성

[0565] 직접적인 세포독성 효과 이외에, 화학치료제는 항종양 활성화에 기여하는 숙주 면역계를 이용한다. 그러나, 겐시타빈 및 5-FU는 골수모양 유발된 억제제 세포에서 NLRP3을 활성화시켜서 항종양 효능을 축소시키는 IL-1 β 의 생성을 초래하는 것으로 밝혀졌다. 기계적으로 이들 약제는 리소좀을 불안정화시켜 카텝신 B를 방출하여 NLRP3을 활성화시켰다. IL-1 β 는 CD4+ T 세포로부터 IL-17의 생성을 촉진하여 다시 화학요법의 효능을 약화시켰다. 겐시타빈 및 5-FU 둘다에 대한 더 높은 항종양 효과는 종양이 IL-1RA로 처리된 WT 마우스 또는 NLRP3^{-/-} 또는 Caps1^{-/-} 마우스에서 형성시 관찰되었다. 그러므로, 골수모양 유래된 억제제 세포 NLRP3 활성화는 겐시타빈 및 5-FU의 항종양 효능을 제한한다(Bruchard, Melanie, et al., "Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth." *Nature medicine* 19.1 (2013): 57-64). 그러므로, 본 개시내용의 화합물은 각종 암을 치료하는 화학요법에 유용할 수 있다.

[0566] 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독 요법으로서 단독으로 투여될 수 있거나 또는 하나 이상의 기타 물질 및/또는 치료에 더하여 투여될 수 있다. 그러한 합동 치료는 치료의 각각의 성분의 동시, 순차 또는 별도의 투여에 의하여 달성될 수 있다.

[0567] 예를 들면 치료적 효능은 아주번트의 투여에 의하여 향상될 수 있다(즉, 그자체로는 아주번트가 단지 최소 치료

적 이득을 가질 수 있으나, 또 다른 치료제와 조합하여 개체에 대한 전체 치료적 이득이 향상된다). 대안으로, 단지 예로서, 개체가 경험한 이득은 화학식 (I)의 화합물을 치료적 이득을 또한 갖는 또 다른 치료제(또한 치료적 섭생을 포함함)와 함께 투여하여 증가될 수 있다.

[0568] 본 개시내용의 화합물을 기타 치료제와 조합하여 투여하는 경우, 본 개시내용의 화합물은 기타 치료제와 동일한 경로에 의하여 투여할 필요는 없으며, 상이한 물리적 및 화학적 특징으로 인하여 상이한 경로에 의하여 투여될 수 있다. 예를 들면 본 개시내용의 화합물은 경구 투여되어 그의 우수한 혈액 수준을 생성 및 유지할 수 있는 한편, 기타 치료제는 정맥내 투여될 수 있다. 초기 투여는 당업계에 공지된 확정된 프로토콜에 의하여 이루어질 수 있어서 관찰되는 효과에 기초하여 투약량, 투여 방식 및 투여 시간은 숙련된 임상가에 의하여 변경될 수 있다.

[0569] 기타 치료제의 특정한 선택은 주치의의 진단 및 개체 상태의 그의 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 의존할 것이다. 본 개시내용의 그러한 구체예에 의하면, 상기 정의된 바와 같은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 또 다른 적절한 약제를 포함하는, 인플라마좀 활성이 연관되어 있는 질환의 치료에 사용하기 위한 조합이 제공된다.

[0570] 본 개시내용의 추가의 구체예에 의하면, 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 적절한, 화합하여 조합하여 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0571] 치료적 의약에서의 그의 용도 이외에, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 신규한 치료제에 대한 추구의 일환으로서 실험실 동물, 예컨대 개, 토끼, 원숭이, 래트 및 마우스에서 인플라마좀의 억제제의 효과 평가에 대하여 시험관내 및 생체내 테스트 시스템의 개발 및 표준화에서의 약리적 도구로서 유용하다.

[0572] 본 개시내용의 임의의 전술한 약학적 조성물, 프로세스, 방법, 용도, 약제 및 제조 특징에서, 본원에 기재된 본 개시내용의 거대분자의 임의의 대안의 실시양태도 또한 적용된다.

[0573] 투여 경로

[0574] 본 개시내용의 화합물 또는 그러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 대상체에게 투여의 임의의 간편한 경로에 의하여 전신/말초 또는 국소(즉, 원하는 작용의 부위에서) 어느 것이든 투여될 수 있다.

[0575] 투여 경로는 경구(예, 소화에 의하여); 흡입; 설하; 경피(예를 들면 패치, 깁스 등에 의하여 포함); 경점막(예를 들면 패치, 석고 등에 의하여 포함); 비내(예, 비강 분무액에 의하여); 눈(예, 점안액에 의하여); 폐(예, 예를 들면 에어로졸에 의한, 예를 들면 입 또는 코를 통한 흡입 또는 통기 요법에 의하여); 직장(예, 좌제 또는 관장제에 의하여); 질(예, 폐사리에 의하여); 비경구, 예를 들면 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 경막내, 척수내, 관절낭내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 표피하, 관절, 지주막하 및 흉골내를 포함한 주사에 의하여; 데포 또는 저장소의 이식에 의하여, 예를 들면 피하 또는 근육내를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0576] 본 개시내용이 기재되어 있으나, 하기 실시예는 예시를 위하여 제공되며, 이로써 제한되지 않는다.

[0577] 실시예

[0578] 약어:

[0579] ACN: 아세토니트릴

[0580] aq.: 수성

[0581] AP: 대기압

[0582] Ar: 아르곤

[0583] DCM: 디클로로메탄

[0584] DMF: N,N-디메틸포름아미드

[0585] DMSO-d₆: 헥사듀테로디메틸설폭시드

[0586] eq.: 당량

[0587] MS ES⁺: 양성 전자분무 이온화 질량 분광학

[0588] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0589] FCC: 플래쉬 컬럼 크로마토그래피

[0590] HPLC: 고 분해능 액체 크로마토그래피

[0591] Min: 분

[0592] NaHMDS: 소듐 헥사메틸디실릴아지드

[0593] RM: 반응 혼합물

[0594] rt: 실온

[0595] sat.: 포화

[0596] SM: 출발 물질

[0597] TEA: tri에틸아민

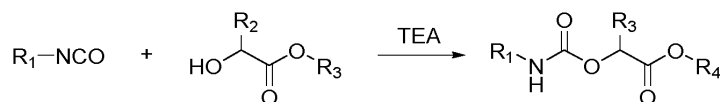
[0598] TFA: 트리플루오로아세트산

[0599] THF: 테트라히드로푸란

[0600] TLC: 박층 크로마토그래피

[0601] Y: 수율

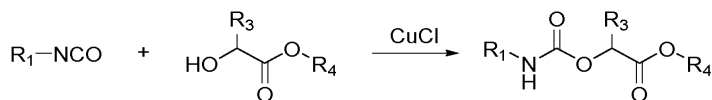
[0602] 일반적인 절차 A



[0603]

[0604] α-히드록시 에스테르 또는 α-히드록시 산(1 eq.)을 ACN(2 ml/mmol의 α-히드록시 에스테르 또는 α-히드록시 산) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. TEA(1 eq.)를 첨가한 후, 이소시아네이트(1.2 eq.)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 교반을 15 시간 동안 Ar 하에서 지속하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 용액을 1M HCl로 세정하였다. 수성 층을 DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 DCM 또는 EtOAc 구배) 또는 정제용 역상 HPLC(ACN 물, 0.1% 포름산 완충액)에 의하여 정제하였다.

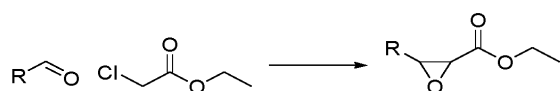
[0605] 일반적인 절차 B



[0606]

[0607] α-히드록시 에스테르(1 eq.), 이소시아네이트(1.1 eq.), CuCl(1 eq.), DMF(4 ml/mmol의 α-히드록시 에스테르, Ar을 20 분 동안 버블링하여 미리 탈기시킴)를 혼합하고, 실온에서 15 시간 동안 Ar 하에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 물에 붓고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세정하였다. 이를 MeOH 중에 재용해시키고, 용액을 증발시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 알루미늄 패드 상에서 여과하였다. 여과층을 EtOAc로 세정하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 FCC(헥산 중의 DCM 또는 EtOAc 구배)에 의하여 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[0608] 일반적인 절차 C

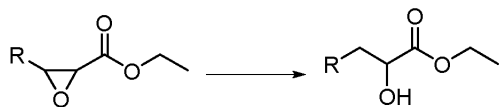


[0609]

[0610] THF(1 eq.) 중의 1.0 M NaHMDS의 용액을 무수 THF 중의 알데히드(1 eq.) 및 에틸 클로로아세테이트(1 eq.)의

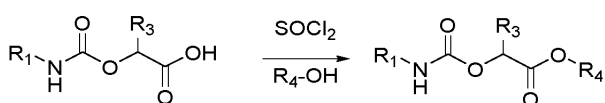
교반된 용액(3 ml/mmol의 알데히드)에 아르곤 대기 하에서 -78℃에서 적가하였다. 반응을 -78℃에서 30 분 동안 교반하고, 0℃로 가온시키고, 물로 켄칭시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 물 사이에 분배시키고, 수성 층을 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다.

[0611] 일반적인 절차 D



옥시란(1 eq.)을 EtOAc 중에 용해시키고(10 ml/mmol의 옥시란), 10% Pd/C(옥시란에 대하여 10 중량%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 수소 대기(AP) 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 여과층을 EtOAc로 세정하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다.

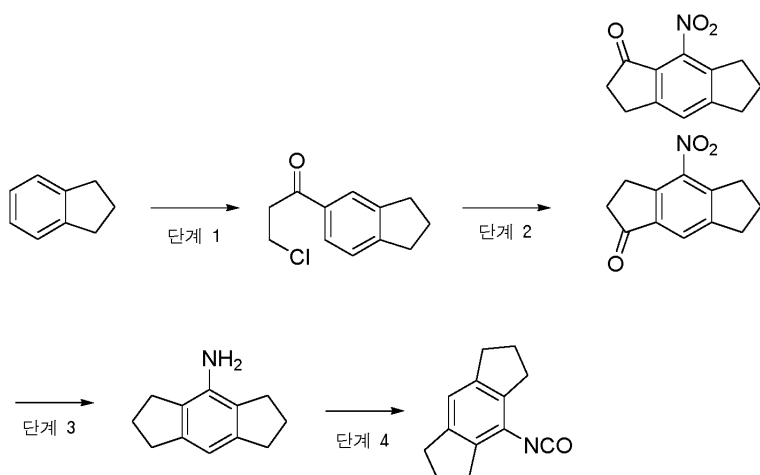
[0614] 일반적인 절차 E



카르복실산(1 eq.)을 알콜 R₃-OH 중에 용해시키고(6 ml/mmol의 산), 용액을 0℃로 Ar 하에서 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드(1.5 eq.)를 0℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 Ar 하에서 교반하였다. 그 후, 증발 건조시키고, 시클로헥산과 함께 동시증발시켰다(2회). 잔류물을 Et₂O/헥산 중의 분쇄에 의하여 또는 FCC(헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의하여 정제하였다.

[0617] 실시예 1. 중간체의 합성

[0618] 4-이소시아나토-1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센(중간체 A)



단계 1. 3-클로로-1-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)프로판-1-온. DCM(50 ml) 중의 염화알루미늄(12.4 g, 93 mmol, 1 eq.)의 현탁액을 아르곤 대기 하에서 -10℃로 격렬히 교반하면서 냉각시켰다. 이에 DCM(15 ml) 중의 3-클로로프로피오닐 클로라이드(11 g, 93 mmol 1 eq.) 및 인단(10 g, 85 mmol, 0.9 eq.)의 용액을 0.5 시간에 걸쳐 온도를 -15℃ 및 -5℃ 사이에서 유지하면서 적가하였다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 저온(0℃) 2 M HCl을 30 분에 걸쳐 0℃ 및 10℃ 사이의 온도를 유지하면서 적가하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(3×30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 순차적으로 세정하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 약 30 ml로 증발시켰다. 헥산(50 ml)을 첨가하고, 증발을 지속하고, 절차를 2회 반복하였다. 헥산(50 ml)을 추가로 첨가한 후, 슬러리를 여과하고, 건조시켜 3-클로로-1-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)프로판-1-온을 황갈색 고체로서 제공하였다. Y =

81%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 2H).

[0621]

단계 2. 8-니트로-1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-1-온 및 4-니트로-1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-1-온. 3-클로로-1-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)프로판-1-온(82 g, 0.39 mol, 1 eq.)을 진한 황산(71 ml, 1.34 mol, 3.4 eq.)에 일부분씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃로 2 일 동안 가열하였다. RM을 0℃로 냉각시키고, 질산(26 ml, 0.59 mol, 1.5 q.) 및 진한 황산(26 ml, 0.49 mol, 1.25 eq.)의 혼합물을 적가하였다. RM을 1 시간 동안 온도를 0℃ 및 5℃ 사이에서 유지하면서 교반하였다. RM을 물 및 DCM의 혼합물에 얼음 배쓰로 냉각하면서 서서히 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 및 포화 중탄산나트륨으로 순차적으로 세정하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 미정제 혼합물을 FCC(헥산/에틸 아세테이트)에 의하여 정제하였다. 원하는 생성물을 MeOH로부터 결정화에 의하여 추가로 정제하였다. **8-니트로-1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-1-온:** Y = 36%. MS ES^+ : 218. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (s, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.04 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 2H). **4-니트로-1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-1-온:** Y = 5%. MS ES^+ : 218. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (s, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 3H), 3.02 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 2H).

[0622]

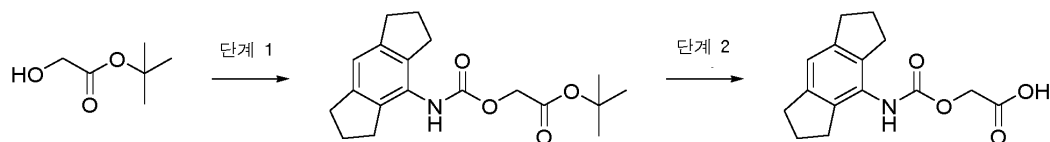
단계 3. 1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-아민. 8-니트로-1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-1-온 및 4-니트로-1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-1-온(7.00 g, 32 mmol, 1 eq.)의 혼합물을 MeOH(70 ml) 중에 현탁시켰다. 용액을 20% 탄소상 수산화팔라듐(50% 물에 적심, 1.72 g, 12 mmol, 0.4 eq.) 및 메탄술폰산(3.41 g, 35 mmol, 1.1 eq.)으로 처리하였다. 혼합물을 35 psi에서 5 시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의하여 셀라이트의 패드 상에서 제거하고, 여과층을 MeOH로 세정하였다. 여과액을 물(350 ml)로 희석하고, pH를 2 M NaOH로 11로 조절하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 미정제 고체를 MeOH/물(9:1)로부터 재결정화시켜 1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-아민을 무색 침상물로서 얻었다. Y = 73%. MS ES^+ : 174.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.35 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.72 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.00 - 1.93 (m, 4H).

[0623]

단계 4. 4-이소시아나토-1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센(중간체 A). THF(20 ml) 중의 1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-아민(1.1 g, 6.35 mmol, 1 eq.) 및 TEA(0.973 ml, 6.98 mmol, 1.1 eq.)의 교반된 용액에 트리포스젠(0.64 g, 2.16 mmol, 3 eq.)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 환류 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. THF를 증발시키고, 잔류물을 펜탄 중에서 취하고, 실리카 겔의 플러그를 통하여 여과하였다. 용매를 진공 하에서 증발시켜 4-이소시아나토-1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센을 백색 고체로서 얻었다. Y = 71%. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 6.96 (s, 1H), 2.94 - 2.89 (m, 8H), 2.22 - 2.03 (m, 4H).

[0624]

2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세트산(중간체 B)



[0625]

[0626]

단계 1: tert-부틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트

[0627]

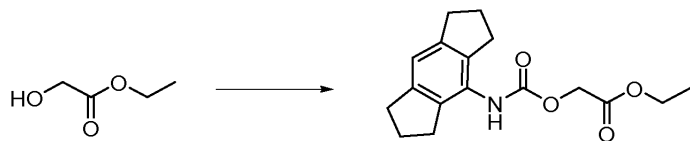
표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 tert-부틸 글리콜레이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 100% DCM)에 의하여 정제하였다. Y = 65%. MS ES^+ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 354.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.03 - 1.91 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

[0628]

단계 2: 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세트산. tert-부틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트(1.75 g, 5.28 mmol)를 DCM(100 ml) 중의 TFA의 20% 용액 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 시클로헥산과 함께 2회 동시증발시키고, 헥산으로 분쇄시켰다. 생성된 백색 분말을 여과하고, 헥산으로 세정하고, 진공 하에

서 건조시켰다. Y = 96%. MS ES⁺: 276.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.04 - 1.89 (m, 4H).

[0629] 실시예 2. 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트



[0630]

[0631] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시아세테이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 100% DCM)에 의하여 정제하였다. Y = 40%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 326.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.05 - 1.88 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0632] 실시예 3. 에틸 2-[(2,6-디플루오로페닐)카르바모일]옥시}아세테이트



[0633]

[0634] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시아세테이트 및 1,3-디플루오로-2-이소시아나토벤젠을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 100% DCM)에 의하여 정제하였다. Y = 28%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 282.0. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H).

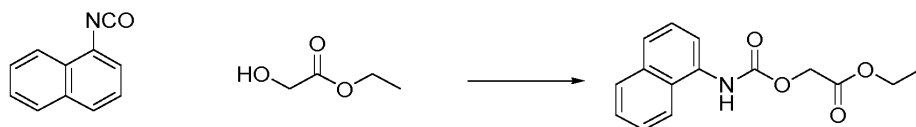
[0635] 실시예 4. 에틸 2-[(2,6-디클로로페닐)카르바모일]옥시}아세테이트



[0636]

[0637] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시아세테이트 및 1,3-디클로로-2-이소시아나토벤젠을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 25% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 65%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 314.5. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H).

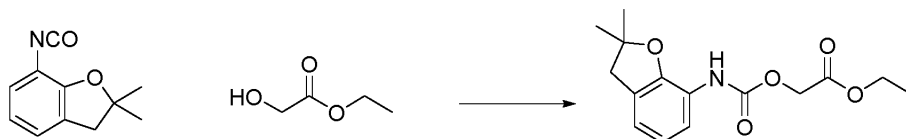
[0638] 실시예 5. 에틸 2-[(나프탈렌-1-일)카르바모일]옥시}아세테이트



[0639]

[0640] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시아세테이트 및 1-이소시아나토나프탈렌을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 25% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 96%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 296.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H).

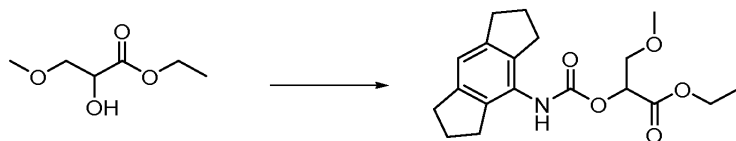
[0641] 실시예 6. 에틸 2-[[2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-일]카르바모일]옥시)아세테이트



[0642]

[0643] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시아세테이트 및 7-이소시아나토-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 74%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 316.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.75 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H).

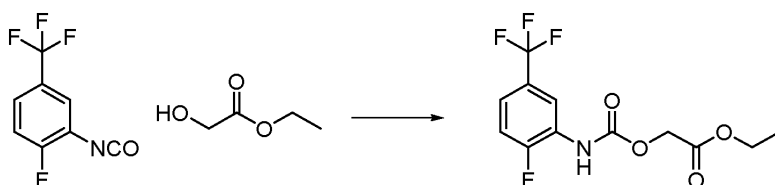
[0644] 실시예 7. 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시)-3-메톡시프로판오에이트



[0645]

[0646] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시-3-메톡시프로판오에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 25% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 54%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 370.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.15 - 5.00 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 2H), 3.87 - 3.62 (m, 2H), 3.31 (d, J = 4 Hz, 3H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H).

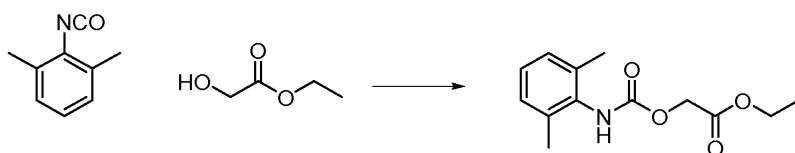
[0647] 실시예 8. 에틸 2-([2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)옥시)아세테이트



[0648]

[0649] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시아세테이트 및 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 TLC(헥산 중의 20% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 14%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 332.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.68 - 7.38 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H).

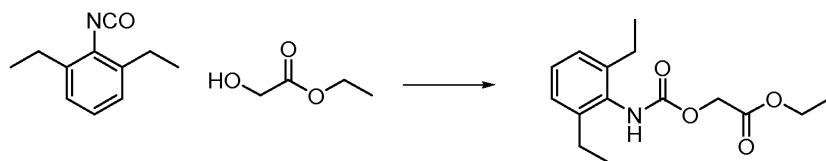
[0650] 실시예 9. 에틸 2-[(2,6-디메틸페닐)카르바모일]옥시)아세테이트



[0651]

[0652] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시아세테이트 및 2,6-디메틸페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 38%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 274.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.11 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H).

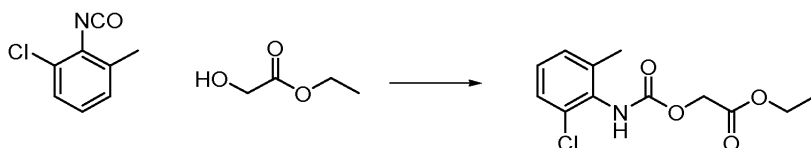
[0653] 실시예 10. 에틸 2-[(2,6-디에틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트



[0654]

[0655] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시아세테이트 및 2,6-디에틸페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 100% DCM)에 의하여 정제하였다. Y = 57%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 302.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 8 Hz, 6H).

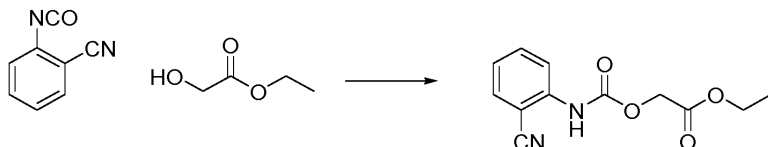
[0656] 실시예 11. 에틸 2-([2-(클로로-6-메틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트



[0657]

[0658] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시아세테이트 및 2-클로로-6-메틸페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 100% DCM)에 의하여 정제하였다. Y = 33%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 294.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 4H).

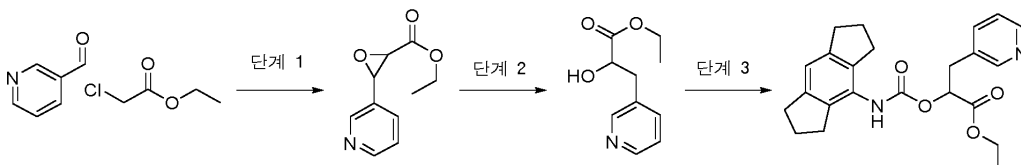
[0659] 실시예 12. 에틸 2-[(2-시아노페닐)카르바모일]옥시}아세테이트



[0660]

[0661] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시아세테이트 및 2-이소시아나토벤조니트릴을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 30% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 21%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 271.0. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0662] 실시예 13. 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리딘-3-일)프로파노에이트



[0663]

[0664] 단계 1: 에틸 3-(피리딘-3-일)옥시란-2-카르복실레이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 C에 따라 3-피리딘카르복스알데히드를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. Y = 41%. MS ES⁺: 194.1. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.67 - 8.59 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 4.16 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 2 Hz, 1H), 1.36 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0665] 단계 2: 에틸 2-히드록시-3-(피리딘-3-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 D에 따라 에틸 3-(피리딘-3-일)옥시란-2-카르복실레이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. Y = 70%. MS ES⁺: 196.2. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.50 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 1H), 4.52 - 4.39

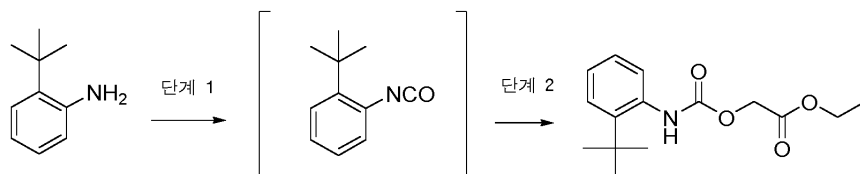
(m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0666]

단계 3: 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리딘-3-일)프로파노에이트
표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시-3-(피리딘-3-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 역상 정제용 HPLC에 의하여 정제하였다. Y = 5%. MS ES⁺: 395.4. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.31 - 5.05 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 2.09 - 1.78 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0667]

실시예 14. 에틸 2-[(2-tert-부틸페닐)카르바모일]옥시}아세테이트



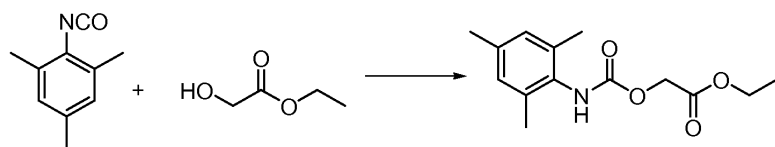
[0668]

[0669]

2-tert-부틸아닐린(200 mg, 1.34 mmol, 1 eq.)을 무수 THF(10 ml) 중에 용해시키고, TEA(0.224 ml, 1.61 mmol, 1.2 eq.)를 첨가하였다. 용액을 트리포스겐(0.159 mg, 0.54 mmol, 0.4 eq.)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 60 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 에틸 글리콜레이트(0.167 ml, 1.61 mmol, 1.2 eq.) 및 TEA(0.163 mg, 1.61 mmol, 1.2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통하여 여과하고, 여과층을 EtOAc로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 FCC(헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 47%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 302.6. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 6.97 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0670]

실시예 15. 에틸 2-((메틸카르바모일)옥시}아세테이트



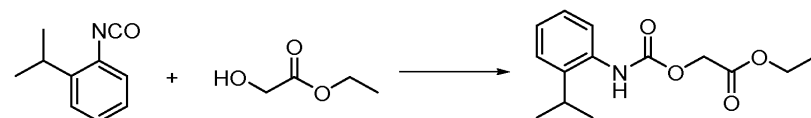
[0671]

[0672]

표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 글리콜레이트 및 2,4,6-트리메틸페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 TLC(헥산 중의 20% EtOAc) 및 FCC(헥산 중의 0 내지 100% DCM)에 의하여 정제하였다. Y = 57%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 288.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.92 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 2.29 (s, 9H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0673]

실시예 16. 에틸 2-(((2-이소프로필페닐)카르바모일)옥시}아세테이트

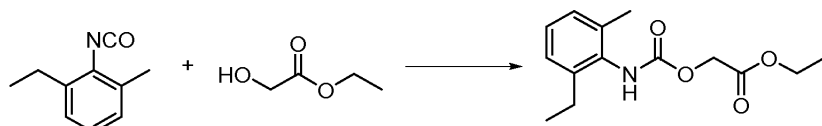


[0674]

[0675]

표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 글리콜레이트 및 2-이소프로필페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 49%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 288.2. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 7 Hz, 6H).

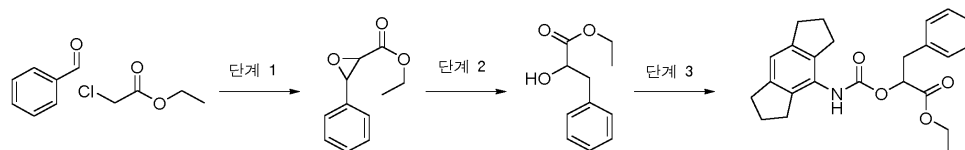
[0676] 실시예 17. 에틸 2-(((2-에틸-6-메틸페닐)카르바모일)옥시)아세테이트



[0677]

[0678] 표제 화합물을 일반적인 절차 A에 따라 에틸 글리콜레이트 및 2-에틸-6-메틸페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 이어서 정제용 TLC(100% DCM)에 의하여 정제하였다. Y = 35%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 288.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 주요 이형태체(conformer): δ 9.00 (s, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0679] 실시예 18. 에틸 2-(((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일)옥시)-3-페닐프로파노에이트



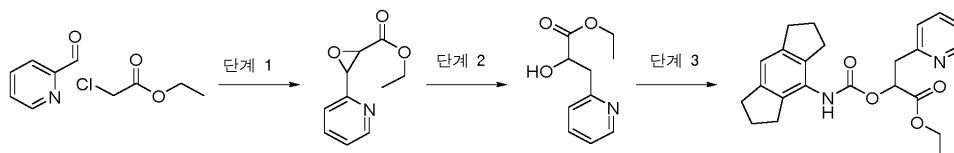
[0680]

[0681] 단계 1: 에틸 3-페닐옥시란-2-카르복실레이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 C에 따라 에틸 클로로아세테이트 및 벤즈알데히드를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 10% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 45%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 234.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38 (s, 5H), 4.24 - 4.18 (m, 2H), 4.16 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 2 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0682] 단계 2: 에틸 2-히드록시-3-페닐프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 D에 따라 에틸 3-페닐옥시란-2-카르복실레이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. Y = 96%. MS ES⁺: 195.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 3H), 5.53 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0683] 단계 3: 에틸 2-(((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일)옥시)-3-페닐프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시-3-페닐프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제물을 2회의 연속하는 FCC 정제(헥산 중의 0 내지 100% DCM 및 헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 21%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 416.8. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.40 - 7.03 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.26 - 5.09 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 3.28 - 3.09 (m, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 4H), 2.80 - 2.53 (m, 4H), 2.12 - 1.94 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0684] 실시예 19. 에틸 2-(((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일)옥시)-3-(피리딘-2-일)프로파노에이트



[0685]

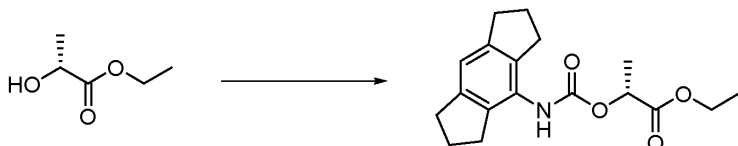
[0686] 단계 1: 에틸 3-(피리딘-2-일)옥시란-2-카르복실레이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 C에 따라 에틸 클로로아세테이트 및 2-피리딘 카르브알데히드를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 50% EtOAc 구배)에 의하여 정제하였다. Y = 67%, 부분입체이성질체의 혼합물(75/25). MS ES⁺: 194.1. 부분입체이성질체 1(주요): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 - 8.56 (m, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 3H), 3.98 - 3.96 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H). 부분입체이성질체 2 (소수): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 - 8.51 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.39

- 7.33 (m, 2H), 4.40 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0687] **단계 2: 에틸 2-히드록시-3-(피리딘-2-일)프로파노에이트.** 표제 화합물은 일반적인 절차 D에 따라 에틸 3-(피리딘-2-일)옥시란-2-카르복실레이트(두 부분입체이성질체의 혼합물)를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. Y = 85%. MS ES⁺: 196.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 - 8.46 (m, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 5.60 - 5.54 (m, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 3.10 - 3.05 (m, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0688] **단계 3: 에틸 2-(((1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일)옥시)-3-(피리딘-2-일)프로파노에이트** 표제 화합물을 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시-3-(피리딘-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 16%. MS ES⁺: 395.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 2.01 - 1.83 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H).

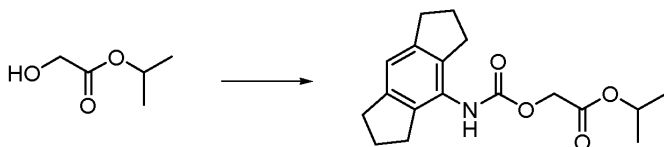
[0689] **실시예 20. 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시)-프로파노에이트**



[0690]

[0691] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 (2R)-2 히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 24%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 340.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.43 (d, J = 5 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H).

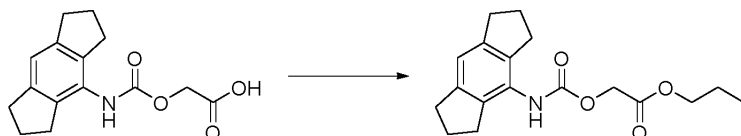
[0692] **실시예 21. 프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시)아세테이트**



[0693]

[0694] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 프로판-2-일 2-히드록시아세테이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 100% DCM)에 의하여 정제하였다. Y = 56%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 340.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.76 - 2.66 (m, 4H), 2.11 - 1.86 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6 Hz, 6H).

[0695] **실시예 22. 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시)아세테이트**

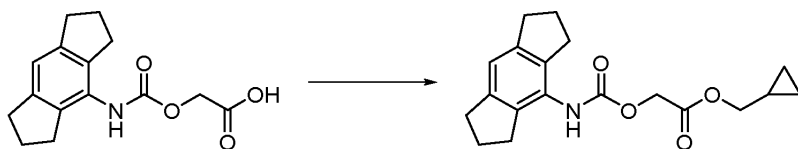


[0696]

[0697] 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시)아세트산(중간체 B, 200 mg, 0.73 mmol, 1 eq.)을 아세톤(2 ml) 중에 현탁시키고, TEA(152 μl, 1.09 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 1-요오도프로판(78 μl, 0.8 mmol, 1.1 eq.)을 생성된 용액에 첨가하고, RM을 실온에서 Ar 하에서 15 시간 동안 교반하였다. RM을 DCM으

로 희석하고, 용액을 1 M HCl로 세정하였다. 수성 층을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 헥산 중의 분쇄에 의하여 정제하여 표제 화합물을 얻었다. Y = 15%. MS ES^+ ($[M+Na]^+$): 340.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.06 - 1.89 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H).

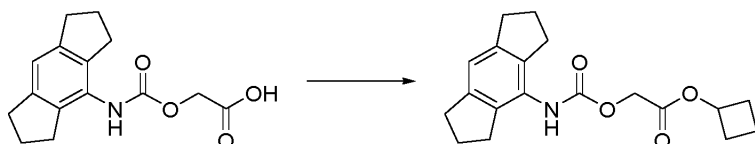
[0698] 실시예 23. 시클로프로필메틸 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]아세테이트



[0699]

[0700] 표제 화합물은 일반적인 절차 E에 따라 중간체 B 및 시클로프로필메탄올을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 Et_2O /헥산 중의 분쇄에 의하여 정제하였다. Y = 69%. MS ES^+ ($[M+Na]^+$): 352.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.95 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.77 - 2.66 (m, 4H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.16 - 1.03 (m, 1H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.32 - 0.26 (m, 2H).

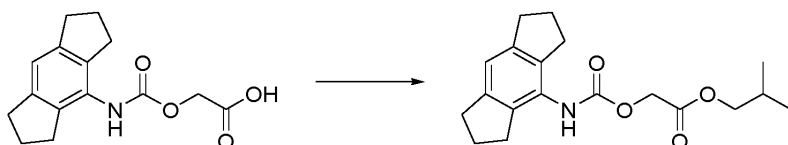
[0701] 실시예 24. 시클로부틸 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]아세테이트



[0702]

[0703] 표제 화합물은 일반적인 절차 E에 따라 중간체 B 및 시클로부탄올을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 Et_2O /헥산을 사용한 분쇄에 의하여 정제하였다. Y = 61%. MS ES^+ ($[M+Na]^+$): 352.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.04 - 4.92 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 4H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H).

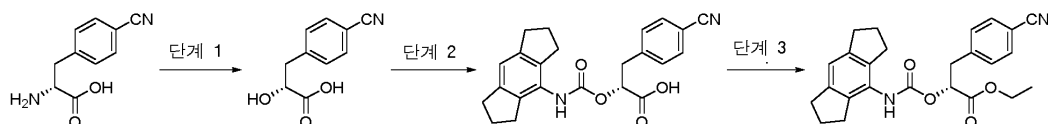
[0704] 실시예 25. 2-메틸프로필 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]아세테이트



[0705]

[0706] 표제 화합물은 일반적인 절차 E에 따라 중간체 B 및 2-메틸프로판-1-올을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 Et_2O /헥산을 사용한 분쇄에 의하여 정제하였다. Y = 56%. MS ES^+ ($[M+Na]^+$): 354.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.91 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.77 - 2.64 (m, 4H), 2.01 - 1.93 (m, 4H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 0.90 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0707] 실시예 26. 에틸(2R)-3-(4-시아노페닐)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]프로판오에이트



[0708]

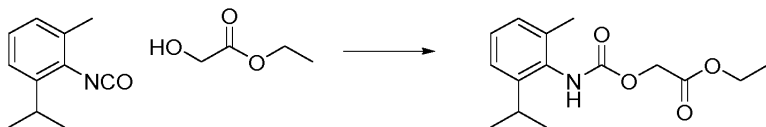
[0709] 단계 1: (2R)-3-(4-시아노페닐)-2-히드록시프로판산. (2R)-2-아미노-3-(4-시아노페닐)프로판산(500 mg, 2.63

mmol, 1eq.)을 4:1 탈이온수:아세트산(30 ml) 중에 용해시키고, 물(5 ml) 중의 아질산나트륨(544 mg, 7.89 mmol, 3 eq.)의 용액을 0℃에서 10 분의 기간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. RM을 실온으로 가온시키고, 15 시간 동안 교반하였다. 반응을 THF(2 ml) 중의 2 M 메틸아민으로 켄칭시키고, 생성된 혼합물을 감압 하에서 그의 부피의 약 1/3으로 증발시켰다. 이를 수성 포화 NaHCO₃로 pH 9로 염기화시키고, EtOAc로 세정하였다. 그 후, 수성 층을 2 M HCl로 pH 3으로 산성화시켰다. 혼합물을 DCM으로 4회 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 Et₂O/헥산을 사용한 분쇄에 의하여 정제하였다. Y = 43%. MS ES⁻: 190.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.60 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.88 (m, 1H).

[0710] **단계 2: (2R)-3-(4-시아노페닐)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로판산** 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 (2R)-3-(4-시아노페닐)-2-히드록시프로판산 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 Et₂O를 사용한 분쇄에 의하여 정제하였다. Y = 55%. MS ES⁺: 391.0.

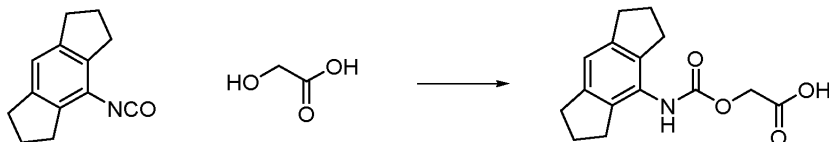
[0711] **단계 3: 에틸 (2R)-3-(4-시아노페닐)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로판노에이트.** (2R)-3-(4-시아노페닐)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로판산(200 mg, 0.51 mmol, 1 eq.)을 아세톤(2 ml) 중에 현탁시키고, TEA(107 μl, 0.77 mmol, 1.5 eq.)로 처리하였다. 에틸 요오다이드(49 μl, 0.61 mmol, 1.2 eq.)를 생성된 용액에 첨가하고, RM을 실온에서 Ar 하에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 용액을 1 M HCl로 세정하였다. 수성 층을 DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 22%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 442.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.90 - 7.70 (m, 2H), 7.62 - 7.42 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.31 - 5.11 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.66 - 2.57 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0712] **실시예 27. 에틸 2-([2-메틸-6-(프로판-2-일)페닐]카르바모일]옥시)아세테이트 - 5Z**



[0713] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 글리콜레이트 및 2-이소프로필-6-메틸페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 20% EtOAc 구배)에 의하여 정제하였다. Y = 66%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 302.3. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0715] **실시예 28. 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세트산**

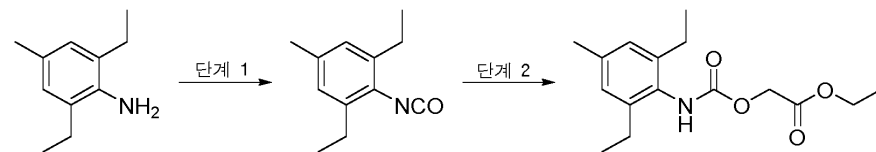


[0716] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 글리콜산 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(DCM 중의 0 내지 10% MeOH)에 의하여 정제하였다. Y = 17%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 298.3. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.04 - 1.89 (m, 4H).

[0718] 실시예 29. 에틸 2-[[2,6-디에틸-4-메틸페닐]카르바모일]옥시}아세테이트

[0719]

[0720]



[0721]

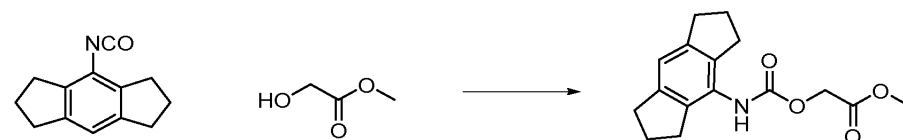
단계 1: 2,6-디에틸-4-메틸페닐 이소시아네이트. 무수 ACN(5 ml) 중의 디-tert-부틸 디카르보네이트(702 mg, 3.22 mmol, 1.5 eq.) 및 DMAP(131 mg, 0.11 mmol, 0.5 eq.)의 혼합물을 5 분 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 무수 ACN(2 ml) 중의 2,6-디에틸-4-메틸아닐린(350 mg, 2.14 mmol, 1 eq.)의 용액을 적가하였다. 실온에서 30 분 후 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 무수 헥산 중에 용해시키고, 실리카 겔의 플러그를 통하여 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다. Y = 40%. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.90 (s, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.26 (t, J = 8 Hz, 6H).

[0722]

단계 2: 에틸 2-[[2,6-디에틸-4-메틸페닐]카르바모일]옥시}아세테이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 글리콜레이트 및 2,6-디에틸-4-메틸페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 역상 정제용 HPLC(0.1% 포름산 완충액)에 의하여 정제하였다. Y = 50%. MS ES^+ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) : 316.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.86 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 2.60 - 2.44 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7 Hz, 6H).

[0723]

[0724]



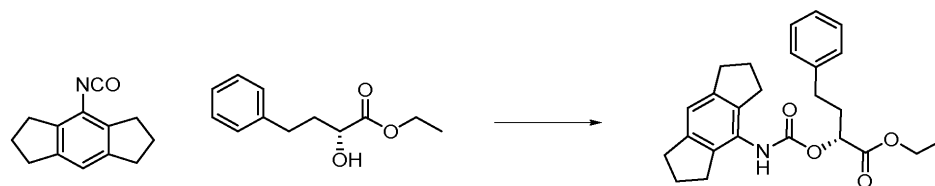
표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 메틸 글리콜레이트 및 중간체 A를 출발 물질로서 사용하고, THF를 반응 용매로서 사용하여 생성하였다. FCC(헥산 중의 0 내지 25% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 66%. MS ES^+ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 312.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 4H).

[0725]

실시예 31. 에틸 (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일]카르바모일]옥시}-4-페닐부타노에이트

[0726]

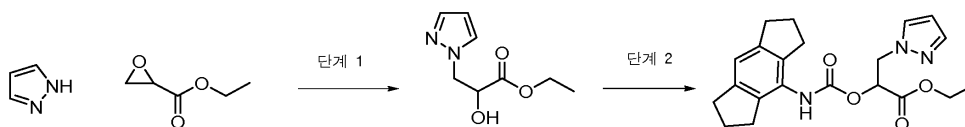
[0727]



표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 (R)-2-히드록시-4-페닐부티레이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하고, THF를 반응 용매로서 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 TLC(100% DCM)에 의하여 정제하였다. Y = 9%. MS ES^+ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) : 430.6. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.86 - 2.66 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 4H), 2.09 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0728]

실시예 32. 에틸 2-[[1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로판노에이트



[0729]

[0730]

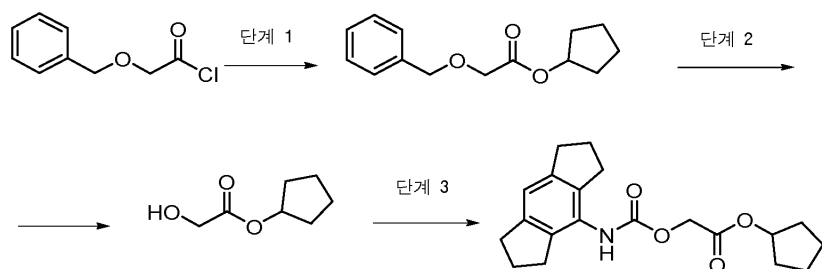
단계 1: 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트. 마이크로파 바이알에 피라졸(293 mg, 4.30 mmol, 2.5 eq.) 및 에틸 2,3-에폭시프로파노에이트(200 mg, 1.72 mmol, 1 eq.)를 넣었다. 기질을 무수 EtOH(3 ml) 중에 아르곤 대기 하에서 용해시키고, 바이알을 밀봉시켰다. 반응을 3 일 동안 90℃(오일 배쓰)에서 가열하고, TLC에 의하여 모니터링하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 FCC(헥산 중의 0 내지 15% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 96%. MS ES⁺: 185.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 6.21 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.85 - 5.81 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0731]

단계 2: **에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트** 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하고, THF를 반응 용매로서 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 TLC(DCM:EtOAc 9:1)에 의하여 정제하였다. Y = 18%. MS ES⁺: 384.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0732]

실시예 33. 시클로펜틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시)아세테이트



[0733]

[0734]

단계 1: 시클로펜틸 2-(벤질옥시)아세테이트. 시클로펜탄올(735 mg, 8.53 mmol, 1.05 eq.)을 무수 DCM(8 ml) 중에 아르곤 하에서 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 무수 피리딘(0.723 ml, 8.94 mmol, 1.1 eq.)을 첨가한 후, 벤질옥시아세틸 클로라이드(1.5 mg, 8.12 mmol, 1 eq.)를 적가하였다. 혼합물을 아르곤 하에서 실온에서 16 시간 동안 교반하면서 방치하였다. 반응을 물로 0℃에서 퀀칭시키고, 층을 분리하였다. 유기 층을 수성 포화 NaHCO₃로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC(헥산 중의 0 내지 10% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 97%. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.42 - 7.30 (m, 5H), 5.32 - 5.26 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 4H), 1.68 - 1.56 (m, 2H).

[0735]

단계 2: 시클로펜틸 2-히드록시아세테이트. 시클로펜틸 2-(벤질옥시)아세테이트(1.93 g, 8.25 mmol, 1 eq.)를 무수 MeOH(40 ml) 중에 용해시켰다. 공기를 진공 펌프를 사용하여 제거하고, 플라스크를 아르곤으로 퍼징시켰다. Pd/C(10% w/w, 190 mg)를 첨가하고, 아르곤 대기를 H₂ 대기로 대체하였다. 반응을 실온 및 대기압에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 여과층을 MeOH로 세정하고, 여과액을 진공 하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다. Y = 57%. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.34 - 5.27 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.68 (m, 4H), 1.68 - 1.53 (m, 2H).

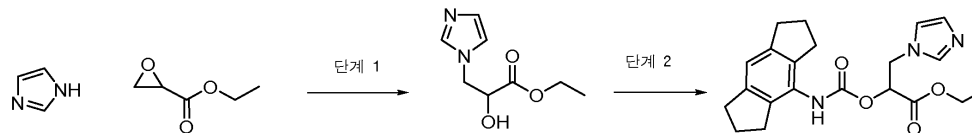
[0736]

단계 3: 시클로펜틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시)아세테이트 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 시클로펜틸 2-히드록시아세테이트 및 중간체 A를 출발 물질로서 사용하고, THF를 반응 용매로서 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 80% DCM)에 의하여 정제하였다. Y =

24%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 366.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.76 - 2.66 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.70 - 1.49 (m, 6H).

[0737]

실시예 34. 에틸 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트



[0738]

[0739]

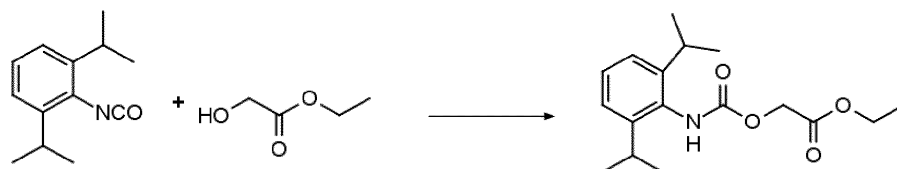
단계 1: 에틸 2-히드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트. 마이크로파 바이알에 1H-이미다졸(176 mg, 2.58 mmol, 1 eq.) 및 에틸 2,3-에폭시프로파노에이트(300 mg, 2.58 mmol, 1 eq.)를 넣고, 기질을 무수 EtOH(3 ml) 중에 Ar 하에서 용해시켰다. 시험관을 밀봉시키고, 혼합물을 90℃(오일 배쓰)에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 FCC(DCM 중의 0 내지 10% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 얻었다. Y = 33%. MS ES⁺ : 185.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.94 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0740]

단계 2: 에틸 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로서 사용하고, THF를 반응 용매로서 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 역상 정제용 HPLC(0.1% 포름산 완충액)에 의하여 정제하였다. Y = 26%. MS ES⁺ : 384.4. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.72 - 2.60 (m, 4H), 2.03 - 1.90 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0741]

실시예 35. 에틸 2-([2,6-비스(프로판-2-일)페닐]카르바모일)옥시)아세테이트



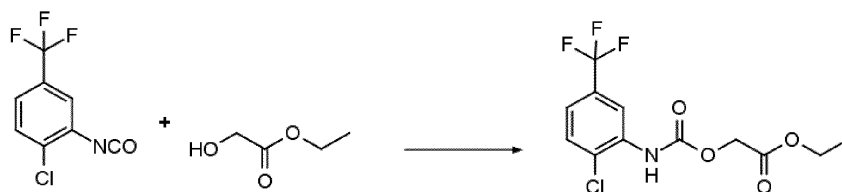
[0742]

[0743]

표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 글리콜레이트 및 2,6-디이소프로필페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(4:1 헥산/EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 42%. MS ES⁺ : 308.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 1.23 - 1.20 (m, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 12H).

[0744]

실시예 36. 에틸 2-([2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)옥시)아세테이트



[0745]

[0746]

표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 글리콜레이트 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산/DCM)에 의하여 2회 정제하였다. Y = 6%. MS ES⁺ : 348.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H),

7.57 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

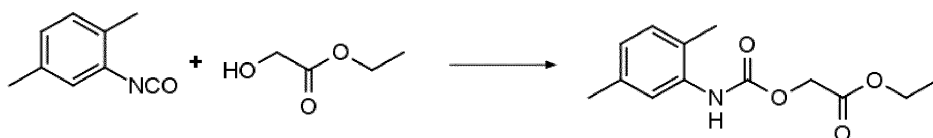
[0747] 실시예 37. 에틸 2-[[2-tert-부틸-6-메틸페닐]카르바모일]옥시]아세테이트



[0748]

[0749] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 글리콜레이트 및 2-tert-부틸-6-메틸페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(4:1 헥산/EtOAc)에 의하여 정제하였다. $Y = 22\%$. MS ES^+ 316.2 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.28 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

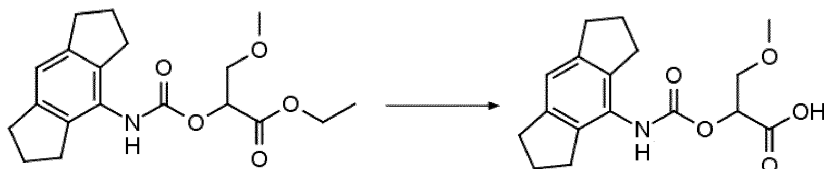
[0750] 실시예 38. 에틸 2-[[2,5-디메틸페닐]카르바모일]옥시]아세테이트



[0751]

[0752] 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 글리콜레이트 및 2,5-디메틸페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산/EtOAc에 이어서 헥산/DCM)에 의하여 2회 정제하였다. $Y = 22\%$. MS ES^+ 274.2 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.62 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.29 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

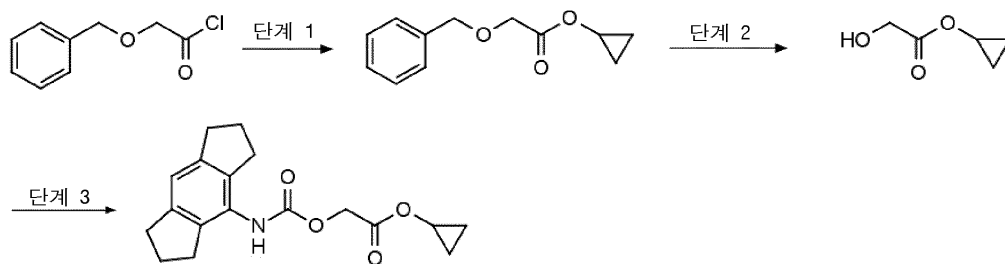
[0753] 실시예 39. 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-메톡시프로판산



[0754]

[0755] 에틸 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-메톡시프로판오에이트(실시예 5F)(51 mg, 0.15 mmol)를 1:1 THF/물(1.5 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 수산화리튬 일수화물(7 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고, 반응을 30 분 동안 교반하였다. THF를 진공 하에서 제거하였다. RM을 1M HCl로 pH 3으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 침전물이 나타났으며, 이를 여과하고, 9:1 DCM/MeOH로 용출시키는 정제용 TLC에 의하여 정제하였다. 생성물 스폿을 THF로 추출하고, 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. $Y = 60\%$. MS ES^+ : 320. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 2.72 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 2.00 - 1.88 (m, 4H).

[0756] 실시예 40. 시클로프로필 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트



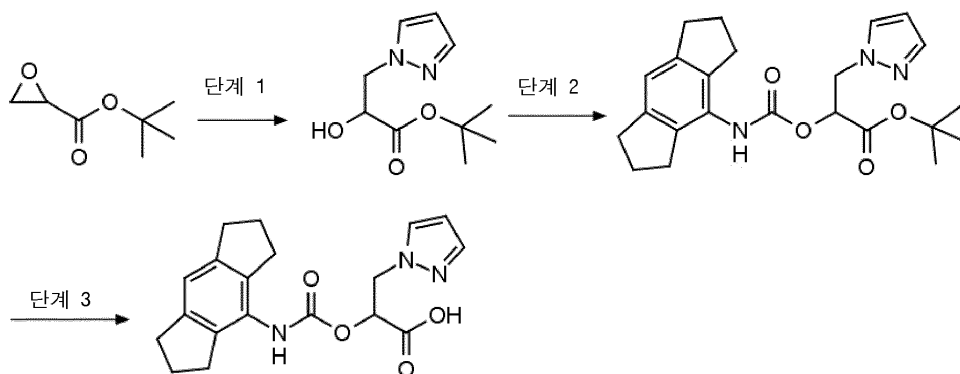
[0757]

[0758] **단계 1: 시클로프로필 2-(벤질옥시)아세테이트.** 시클로프로판올(108 μl , 1.71 mmol)을 무수 DCM(8 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민(294 μl , 2.11 mmol)을 첨가한 후, 2-벤질옥시아세틸 클로라이드(256 μl , 1.62 mmol)를 적가하였다. RM을 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 침전물을 여과하고, 여과액을 증발 건조시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 100%. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.41 - 7.30 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 0.81 - 0.70 (m, 4H).

[0759] **단계 2: 시클로프로필 2-히드록시아세테이트.** 시클로프로필 2-(벤질옥시)아세테이트(0.375 g, 1.82 mmol)를 THF(18 mL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 퍼징시켰다. 10% Pd/C(40 mg)를 첨가하고, RM을 퍼징시키고(아르곤/진공 사이클), 그 후 수소 대기 하에서 18 시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트를 통하여 여과하고, ACN으로 세정하고, 증발 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. Y = 67%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.32 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.97 (d, J = 7 Hz, 2H), 0.74 - 0.56 (m, 4H).

[0760] **단계 3: 시클로프로필 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}아세테이트** 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 시클로프로필 2-(벤질옥시)아세테이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 15% EtOAc)에 이어서 정제용 TLC(실리카, 100% DCM)에 의하여 정제하였다. Y = 2%. MS ES⁺: 315.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 8 Hz, 4H), 1.98 (q, J = 7 Hz, 4H), 0.76 - 0.61 (m, 4H).

[0761] 실시예 41. 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산



[0762]

[0763] **단계 1: tert-부틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트.** tert-부틸 옥시란-2-카르복실레이트(10 g, 69.4 mmol)를 무수 EtOH(210 mL) 중에 용해시켰다. 피라졸(11.8 g, 174.4 mmol)을 첨가하고, 반응을 80°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응을 진공 하에서 농축시키고, 톨루엔과 함께 2회 동시증발시켰다. 미정제물을 FCC(DCM 중의 0-40% EtOAc)에 이어서 역상 FCC(C18, H₂O 중의 5-90% ACN)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 19%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.69 - 5.65 (m, 1H), 4.37 - 4.18 (m, 3H), 1.39 (s, 9H).

[0764] **단계 2: tert-부틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트.** 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 tert-부틸 옥시란-2-카르복실레이트 및 중간체 A를 출발 물질로

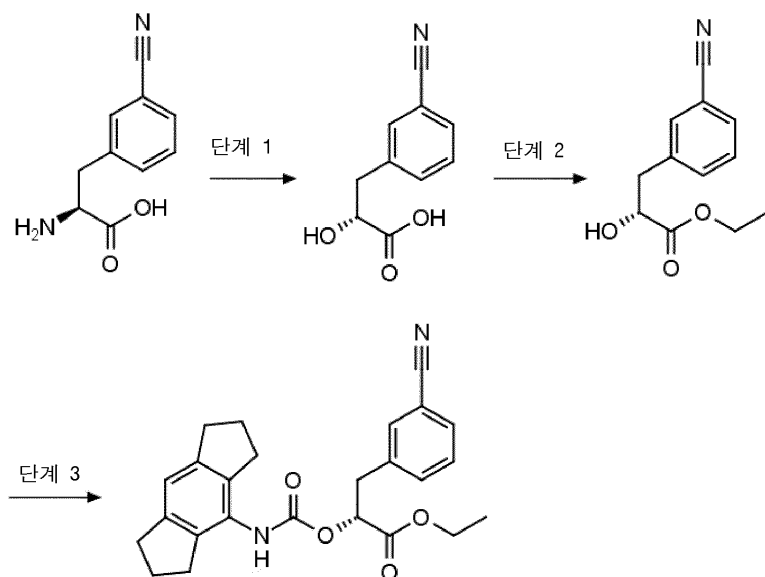
사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 22%. MS ES⁺: 412.

[0765]

단계 3: 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 tert-부틸 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(30 mg, 0.073 mmol)를 무수 1,4-디옥산(0.3 ml) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 4M HCl(0.5 ml, 2 mmol)을 첨가하고, RM을 0℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되지 않았으므로, 용매를 진공 하에서 제거하고, DCM(0.7 ml) 중의 20% TFA를 첨가하고, 반응을 0℃에서 16 시간 동안 교반하였다. RM을 농축시키고, 헥산과 함께 동시증발시킨 후, Et₂O와 함께 3회 동시증발시켰다. 생성된 고체를 여과하고, Et₂O로 세정하고, 건조시켜 표제 생성물을 회색 고체로서 얻었다. Y = 46%. MS ES⁺: 356. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.26 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.22 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.63 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.03 - 1.86 (m, 4H).

[0766]

실시예 41. 에틸 (2R)-3-(3-시아노페닐)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]프로파노에이트



[0767]

단계 1: (2R)-3-(3-시아노페닐)-2-히드록시프로판산. D-3-시아노페닐알라닌(0.30 g, 1.58 mmol)의 용액을 물(1.6 ml) 및 AcOH(0.4 ml) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이에 1M 아질산나트륨(aq.)(2.4 ml, 3.16 mmol)을 서서히 첨가하였다. RM을 실온으로 가온되도록 하고, 16 시간 동안 교반하였다. 메틸아민(H₂O 중의 40%, 0.285 ml, 4.73 mmol)을 첨가하여 반응을 켜치킨 후, 1M HCl을 사용하여 pH ~3으로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 상을 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켜 오렌지색 액체를 얻었다. 물 중의 60% ACN(+0.1% TFA)을 첨가하고, 혼합물을 동결건조시켜 표제 생성물을 얻었다. Y = 29%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 14, 4 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H). OH 양성자는 보이지 않음.

[0769]

단계 2: 에틸 (2R)-3-(3-시아노페닐)-2-히드록시프로파노에이트. 0℃로 냉각시킨 EtOH(16 ml) 중의 (2R)-3-(3-시아노페닐)-2-히드록시프로판산(0.22 g, 1.15 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드(48 μl, 1.38 mmol)를 적가하였다. RM을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 진공 하에 증발시켰다. 미정제물을 FCC(실리카, 헥산/EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일로서 얻었다. Y = 59%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 5.63 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.08 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 14, 5 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H).

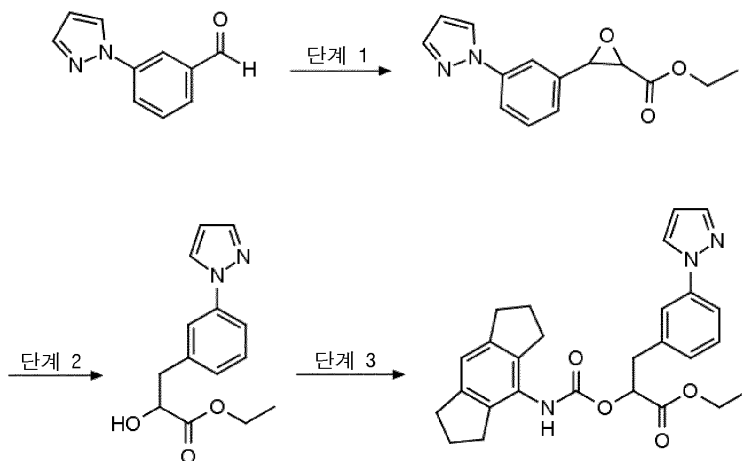
[0770]

단계 3: 에틸 (2R)-3-(3-시아노페닐)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 (2R)-3-(3-시아노페닐)-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체

A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 EtOAc)에 이어서 정제용 HPLC에 의하여 정제하였다. Y = 30%. MS ES⁺: 419. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.87 - 7.62 (m, 3H), 7.62 - 7.29 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.21 - 5.17 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 2.83 - 2.78 (m, 4H), 2.73 - 2.51 (m, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0771]

실시예 42. 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로파노에이트



[0772]

[0773]

단계 1: 에틸 3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]옥시란-2-카르복실레이트. 3-(1H-피라졸-1-일)벤즈알데히드(0.50 g, 2.90 mmol) 및 에틸 클로로아세테이트(0.31 ml, 2.90 mmol)를 무수 THF(12 ml) 중에서 Ar 하에서 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 이에 THF 중의 1.0 M 소듐 헥사메틸디실라잔(2.90 ml, 2.90 mmol)을 적가하였다. RM을 -78°C에서 30 분 동안 교반한 후, 0°C로 가온시키고, 물로 켄칭시켰다. RM을 농축시키고, 물 및 Et₂O 사이에 분배시키고, 분리시켰다. 유기 상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. Y = 39%. MS ES⁺: 259.1.

[0774]

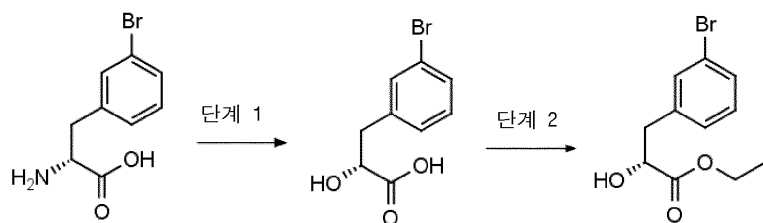
단계 2: 에틸 2-히드록시-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로파노에이트. 수소화 플라스크 내에서 EtOAc(15 ml) 중의 에틸 3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]옥시란-2-카르복실레이트(0.35 g, 1.36 mmol)의 용액을 10% 탄소상 Pd(14 mg)로 처리하였다. RM을 퍼징한 후, 수소 대기 하에서 16 시간 동안 실온 상압에서 교반하였다. RM을 셀라이트를 통하여 여과하고, EtOAc로 세정하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 83%. MS ES⁺: 261.1.

[0775]

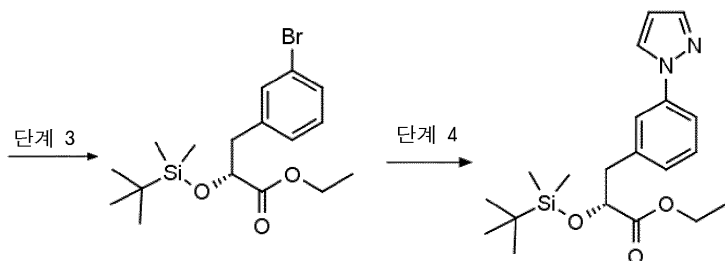
단계 3: 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 48%. MS ES⁺: 460.6. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 - 7.63 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.65 - 6.44 (m, 1H), 5.23 - 5.18 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 4H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 1.94 - 1.88 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0776]

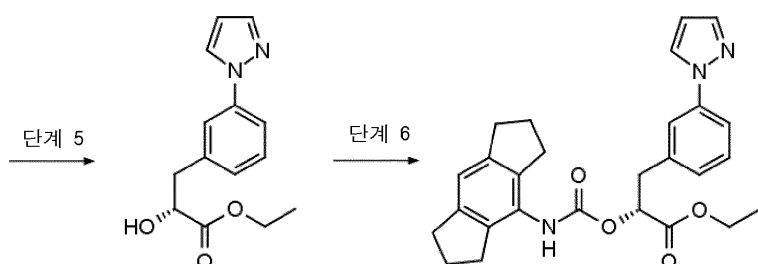
실시예 43. 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로파노에이트



[0777]



[0778]



[0779]

[0780]

단계 1: (2R)-3-(3-브로모페닐)-2-히드록시프로판산. (2R)-2-아미노-3-(3-브로모페닐)프로판산(1.0 g, 4.10 mmol)을 4:1 물/AcOH(40 ml) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이에 1 M 아질산나트륨(8.2 ml, 8.2 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 40% 수성 메틸아민(0.48 ml, 12.3 mmol)으로 처리하고, 추가의 10 분 동안 교반하였다. 반응을 1 M HCl로 pH 3으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 54%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.16 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.16 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 14, 4 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H). CO₂H 양성자는 보이지 않았음.

[0781]

단계 2: 에틸 (2R)-3-(3-브로모페닐)-2-히드록시프로판노에이트. EtOH(16 ml) 중의 (2R)-3-(3-브로모페닐)-2-히드록시프로판산(0.93 g, 3.80 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 티오닐 클로라이드(0.16 ml, 4.55 mmol)로 적하 처리하였다. RM을 실온으로 가온되도록 하고, 1 시간 동안 교반한 후, 증발 건조시켰다. 미정제물을 FCC(헥산 중의 EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일로서 얻었다. Y = 75%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 14, 5 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0782]

단계 3: 에틸 (2R)-3-(3-브로모페닐)-2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]프로판노에이트. DMF(16 ml) 중의 에틸 (2R)-3-(3-브로모페닐)-2-히드록시프로판노에이트(0.75 g, 3.06 mmol) 및 이미다졸(0.42 g, 6.12 mmol)의 용액을 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(0.55 g, 3.67 mmol)로 처리하였다. RM을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 FCC(헥산 중의 EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 98%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 9, 4 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.02 (dd, J = 13, 4 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13, 9 Hz, 1H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.76 (s, 9H), -0.10 (s, 3H), -0.23 (s, 3H).

[0783]

단계 4: 에틸 (2R)-2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로판노에이트 1,4-디옥산(15 ml) 중의 에틸 (2R)-3-(3-브로모페닐)-2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]프로판노에이트(0.30 g, 0.77 mmol), 피

라졸(79 mg, 1.16 mmol), 요오드화구리(I)(15 mg, 0.077 mmol), (S,S)-(+)–N,N'–디메틸–1,2–시클로헥산디아민(22 mg, 0.16 mmol) 및 탄산칼륨(225 mg, 1.63 mmol)을 넣은 밀봉된 용기를 탈기시키고, 아르곤으로 역충전시켰다. 반응을 100℃에서 16 시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트를 통하여 여과하고, EtOAc로 세정하고, 농축시켰다. 잔류물을 물 및 EtOAc 사이에 분배시킨 후, 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 미정제 물을 FCC(EtOAc/헥산)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 14%. MS ES^+ : 375.1.

[0784]

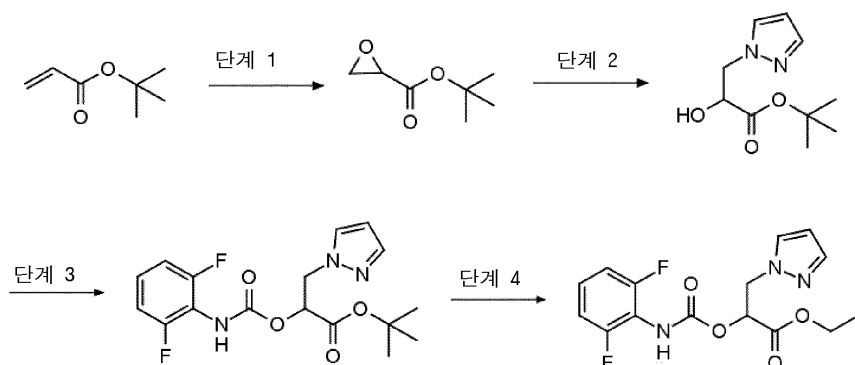
단계 5: 에틸 (2R)-2-히드록시-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로파노에이트. 무수 THF(1 ml) 중의 에틸 (2R)-2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로파노에이트(0.10 g, 0.27 mmol)의 용액에 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드(0.52 ml, 3.2 mmol)를 첨가하였다. RM을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 묶은 중탄산나트륨 용액으로 세정하였다. 수성 상을 EtAOc로 추출하고, 합한 유기상을 물 및 염수로 순차적으로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 57%. MS ES^+ : 261.3.

[0785]

단계 6: 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 (2R)-2-히드록시-3-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 12%. MS ES^+ : 460.6. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6-d_6$) δ 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.88 – 7.63 (m, 3H), 7.50 – 7.34 (m, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.65 – 6.44 (m, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 4H), 2.64 – 2.58 (m, 4H), 1.99 – 1.81 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0786]

실시예 44. 에틸 2-[(2,6-디플루오로페닐)카르바모일]옥시}-3-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0787]

[0788]

단계 1: tert-부틸 옥시란-2-카르복실레이트. tert-부틸 아크릴레이트(30 g, 234 mmol)를 DCM(300 ml) 중에 용해시켰다. DCM(420 ml) 중의 메타-클로로퍼옥시벤조산(50.5 g, 293 mmol)의 일부를 첨가하고, RM을 2 일 동안 환류 가열하였다. 메타-클로로퍼옥시벤조산(67 g, 388 mmol)을 더 첨가하고, 반응을 추가의 4 일 동안 환류 가열하였다. RM을 여과하였다. 여과액을 빙수 배쓰 상에서 냉각시키고, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 을 조심스럽게 첨가하였다. 층을 분리하였다. 유기 상을 여과하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세정하고, 다시 여과하였다. 유기 상을 염수로 세정하고, 여과하였다. 여과액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 중에 현탁시키고, 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 47%. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.34 (dd, J = 4, 3 Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

[0789]

단계 2: tert-부틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트. tert-부틸 옥시란-2-카르복실레이트(10.0 g, 69.4 mmol)를 무수 EtOH(210 ml) 중에 용해시키고, 피라졸(11.8 g, 173 mmol)로 처리하였다. RM을 80℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에서 제거한 후, 톨루엔과 함께 동시증발시켰다. FCC(DCM 중의 0-40% EtOAc)에 이어서 역상 FCC(C_{18} , H_2O 중의 5-90% ACN)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 19%. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6-d_6$) δ 7.66 (dd, J = 2, 1 Hz), 7.43 (dd, J = 2, 1 Hz), 6.21 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.69 – 5.65 (m, 1H), 4.37 – 4.18 (m, 3H), 1.39 (s, 9H).

[0790]

단계 3: tert-부틸 2-[(2,6-디플루오로페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 표제 화합물

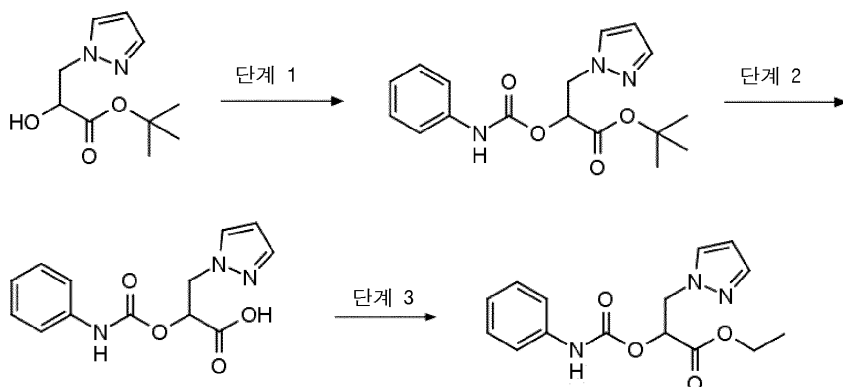
은 일반적인 절차 A에 따라 tert-부틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 및 2,6-디플루오로페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(DCM 중의 0 내지 10% MeOH)에 의하여 정제하였다. Y = 69%. MS ES⁺: 368.

[0791]

단계 4: 에틸 2-[(2,6-디플루오로페닐)카르바모일]옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 EtOH(2.0 ml) 중의 tert-부틸 2-[(2,6-디플루오로페닐)카르바모일]옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(0.10 g, 0.27 mmol)의 용액을 디옥산 중의 4 M HCl(0.10 ml, 0.4 mmol)로 처리하고, 3 시간 동안 환류 가열하였다. RM을 증발 건조시키고, FCC(DCM 중의 0-10% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 22%. MS ES⁺: 340.3. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0792]

실시예 45. 에틸 2-[(페닐카르바모일)옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0793]

[0794]

단계 1: tert-부틸 2-[(페닐카르바모일)옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 tert-부틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 및 페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 65%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.28 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

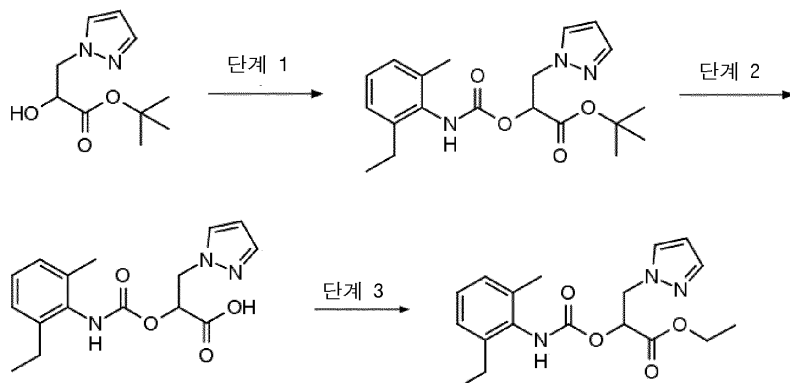
[0795]

단계 2: 2-[(페닐카르바모일)옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 4:1 DCM/TFA(5 ml) 중의 tert-부틸 2-[(페닐카르바모일)옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(218 mg, 0.66 mmol)의 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. RM을 증발시키고, 헥산과 함께 동시증발시킨 후, 역상 HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 얻었다. Y = 14%. MS ES⁺: 276.1.

[0796]

단계 3: 에틸 2-[(페닐카르바모일)옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 표제 화합물을 일반적인 절차 E에 따라 2-[(페닐카르바모일)옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 및 EtOH를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제물을 FCC(헥산 중의 0-40% EtOAc)에 이어서 정제용 TLC(헥산 중의 40% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 18%. MS ES⁺: 304.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 5.37 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0797] 실시예 46. 에틸 2-[[2-에틸-6-메틸페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0798]

[0799] 단계 1: tert-부틸 2-[[2-에틸-6-메틸페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 tert-부틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 및 1-에틸-2-이소시아나토-3-메틸벤젠을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 50%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 3H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.40 - 1.36 (m, 11H), 1.07 (t, J = 8 Hz, 3H).

[0800]

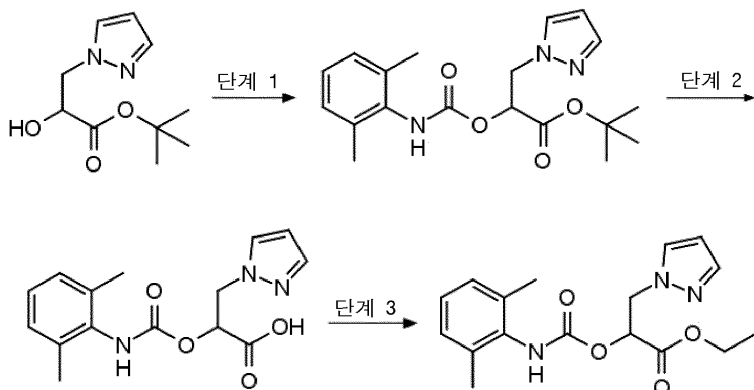
단계 2: 2-[[2-에틸-6-메틸페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 4:1 DCM/TFA(5 ml) 중의 tert-부틸 2-[[2-에틸-6-메틸페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(0.22 g, 0.59 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. RM을 증발시키고, 헥산과 함께 동시증발시킨 후, 역상 HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물을 희백색 고체로서 얻었다. Y = 11%. MS ES $^+$: 318.4.

[0801]

단계 3: 에틸 2-[[2-에틸-6-메틸페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 표제 화합물을 일반적인 절차 E에 따라 2-[[2-에틸-6-메틸페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 및 EtOH를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0-40% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 25%. MS ES $^+$: 346.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 3H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 8 Hz, 3H).

[0802]

실시예 47. 에틸 2-[[2,6-디메틸페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0803]

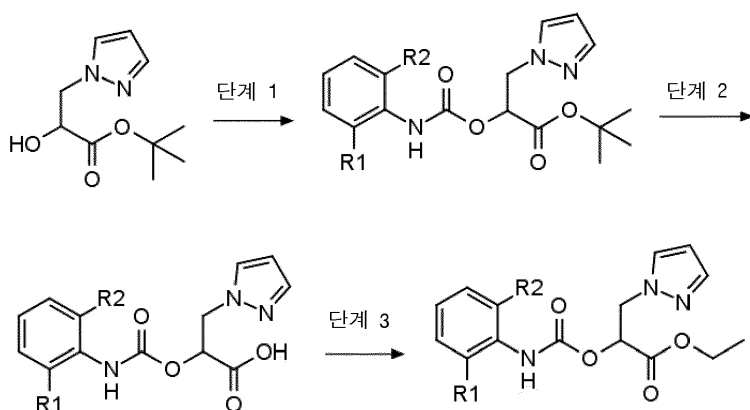
[0804] 단계 1: tert-부틸 2-[[2,6-디메틸페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 tert-부틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 및 2,6-디메틸페닐이소시아나이드를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 56%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 3H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.13

(s, 6H), 1.38 (s, 9H).

[0805] **단계 2: 2-[(2,6-디메틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산** 4:1 DCM/TFA(5 ml) 중의 tert-부틸 2-[(2,6-디메틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(0.36 g, 1.00 mmol)의 용액을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. RM을 증발시키고, 핵산과 함께 3회 동시증발시킨 후, 정제용 TLC(10% MeOH, 2% AcOH, 88% DCM)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 희백색 고체로서 얻었다. Y = 7%. MS ES⁺: 304.2.

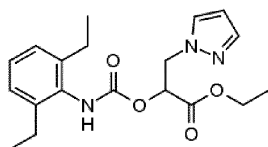
[0806] **단계 3: 에틸 2-[(2,6-디메틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트** 표제 화합물을 일반적인 절차 E에 따라 2-[(2,6-디메틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 및 EtOH를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제물을 FCC(핵산 중의 0-40% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 34%. MS ES⁺: 332.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 3H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0807] **실시예 48. 하기 화합물은 하기 반응식에 따라 실시예 47과 유사한 합성 경로를 사용하여 합성하였다:**



[0808]

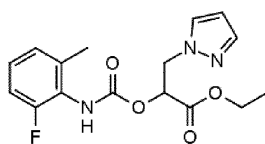
[0809] **에틸 2-[(2,6-디에틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트**



[0810]

[0811] MS ES⁺: 360.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 6.30 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 4H), 2.12 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 6H).

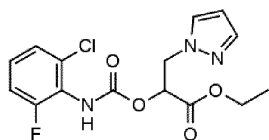
[0812] **에틸 2-[(2-플루오로-6-메틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트**



[0813]

[0814] MS ES⁺: 336.5. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 6.97 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.38 - 5.20 (m, 1H), 4.75 - 4.52 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H).

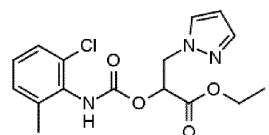
[0815] 에틸 2-[[2-(2-클로로-6-플루오로페닐)카르바모일]옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0816]

[0817] MS ES⁺: 356.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H).

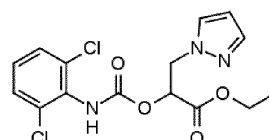
[0818] 에틸 2-[[2-(2-클로로-6-메틸페닐)카르바모일]옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0819]

[0820] MS ES⁺: 352.5. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.32 - 6.26 (m, 1H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H).

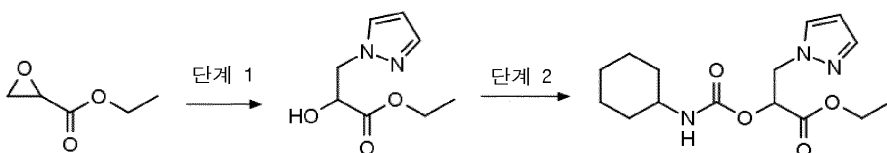
[0821] 에틸 2-[[2-(2,6-디클로로페닐)카르바모일]옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0822]

[0823] MS ES⁺: 372.8. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.54 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 2H), 4.27 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0824] 실시예 49. 에틸 2-[(시클로헥실카르바모일)옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



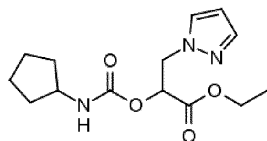
[0825]

[0826] 단계 1: 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트. 에탄올(20 ml) 중의 에틸-2,3-에폭시 프로파노에이트(2 g, 17.2 mmol)의 교반된 용액에 피라졸(1.17 g, 17.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 미정제물을 물(100 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(3×70 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물(5×70 ml)로 세정하여 과잉의 피라졸을 제거하였다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. Y = 35%. MS ES⁺: 185.2.

[0827] 단계 2: 에틸 2-[(시클로헥실카르바모일)옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트. DMF(1.5 ml) 중의 시클로헥실 이소시아네이트(0.067 g, 0.54 mmol)의 용액에 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(0.1 g, 0.54 mmol) 및 염화구리(I)(0.058 g 5.90 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(2×30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 저온수(5×30 ml)에 이어서 염수(30 ml)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 FCC(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 액체로서 얻었다. Y = 55%. MS ES⁺: 310.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 - 7.72 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 6.25 (t, J =

4 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 5H), 1.28 - 1.19 (m, 8H).

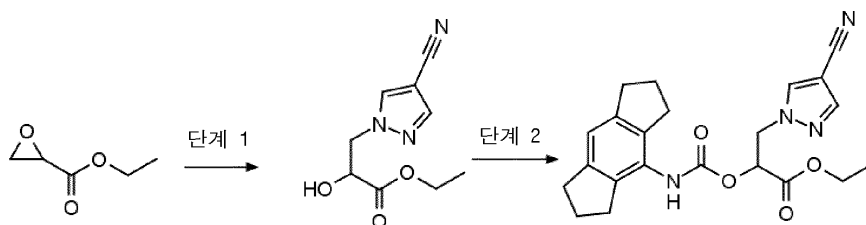
[0828] 실시예 50. 에틸 2-[(시클로펜틸카르바모일)옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0829]

[0830] 실시예 49와 유사한 합성 경로를 사용하여 합성하였다. MS ES⁺: 296.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 6.25 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 4H), 1.30 - 1.26 (m, 3H).

[0831] 실시예 51. 에틸 3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[[1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일]카르바모일]옥시} 프로파노에이트

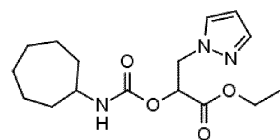


[0832]

[0833] 단계 1: 에틸 3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트. 무수 EtOH(5 ml) 중의 에틸-2,3-에폭시 프로파노에이트(0.75 g, 6.45 mmol)의 용액에 4-시아노피라졸(0.30 g, 3.22 mmol)을 첨가하였다. RM을 90℃에서 밀폐된 시험관 내에서 16 시간 동안 가열하였다. RM을 증발시켜 표제 화합물을 황색 액체로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS ES⁺: 210.1

[0834] 단계 2: 에틸 3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[[1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일]카르바모일]옥시} 프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0-30% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 10%. MS ES⁺: 409.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 4.71 (br. s, 2H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 4H), 2.73 - 2.58 (m, 4H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

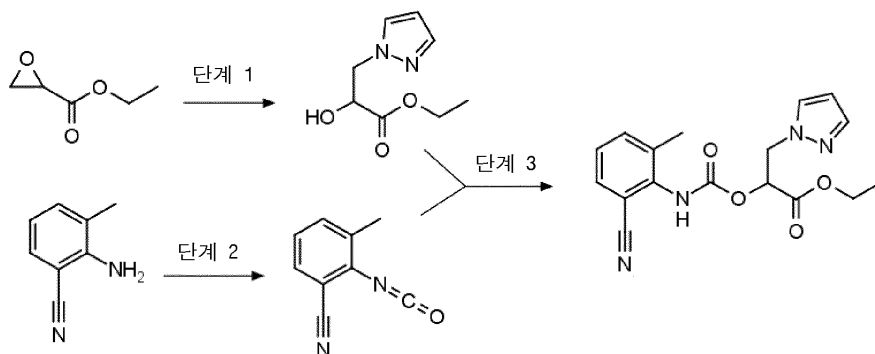
[0835] 실시예 52. 에틸 2-[(시클로헥틸카르바모일)옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0836]

[0837] 실시예 49와 유사한 합성 경로를 사용하여 합성하였다. MS ES⁺: 324.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 6.25 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.52 - 4.51 (m, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 1.74 - 1.72 (m, 2H), 1.59 - 1.24 (m, 9 H), 1.17 - 1.13 (m, 3H).

[0838] 실시예 53. 에틸 2-[[2-시아노-6-메틸페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



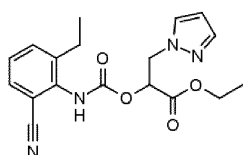
[0839]

[0840] **단계 1: 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트.** 무수 EtOH(190 ml) 중의 에틸-2,3-에폭시 프로파노에이트(11 g, 94.7 mmol)의 용액에 피라졸(16.1 g, 236 mmol)을 첨가하였다. RM을 90℃에서 밀봉된 반응기 내에서 3 일 동안 가열하였다. RM을 증발시켰다. 미정제물을 FCC(헥산 중의 0-100% DCM에 이어서 DCM 중의 0-30% EtOAc)에 이어서 증발(55℃, <4 mbar)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 31%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 3H), 4.10 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0841] **단계 2: 2-이소시아나토-3-메틸벤조니트릴.** THF(17 ml) 중의 2-아미노-3-메틸벤조니트릴(0.85 g, 6.4 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.99 ml, 7.1 mmol)에 이어서 포스겐(톨루엔 중의 20%, 3.41 ml, 6.4 mmol)을 첨가하였다. RM을 4 시간 동안 환류 가열한 후 RT로 냉각되도록 하였다. THF를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 저온 펜탄으로 침전시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 74%. MS ES⁺: 232.0(화합물은 디에틸 우레아를 생성하기 위하여 디에틸아민 중에서 분석함).

[0842] **단계 3: 에틸 2-[[2-시아노-6-메틸페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트** 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 및 2-이소시아나토-3-메틸벤조니트릴을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 60% EtOAc)에 이어서 정제용 HPLC에 의하여 정제하였다. Y = 14%. MS ES⁺: 343. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.58 - 7.46 (m, 4H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).

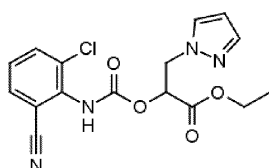
[0843] 실시예 54. 에틸 2-[[2-시아노-6-에틸페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0844]

[0845] 실시예 53과 유사한 합성 경로를 사용하여 합성하였다. MS ES⁺: 357

[0846] 실시예 55. 에틸 2-[[2-클로로-6-시아노페닐]카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0847]

[0848] 실시예 53과 유사한 합성 경로를 사용하여 합성하였다. MS ES⁺: 363.0. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.69 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m 1H), 7.34 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.31 - 6.24 (m, 1H), 5.52 (dd, J = 6, 5 Hz, 1H), 4.76 - 4.71 (m,

2H), 4.36 - 4.19 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0849]

실시예 56. 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로파노에이트

[0850]

[0851]

단계 1: 에틸 2-옥소-3-(피라진-2-일)프로파노에이트. 불활성 대기 하에서 -78℃로 냉각시킨 무수 THF(5 mL) 중의 THF/헥산/에틸벤젠의 2M LDA의 용액(4.3 mL, 8.60 mmol)에 메틸피라진(0.40 g, 4.25 mmol)을 첨가하였다. RM을 15 분 동안 교반한 후, 에틸 2,2,2-트리에톡시아세테이트(1.03 mL, 4.68 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 16 시간 동안 교반하였다. RM을 1M HCl에 붓고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 미정제물을 FCC(DCM 중의 0-90% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 얻었다. Y = 87%. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 13.01 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.45 - 8.41 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0852]

단계 2: 에틸 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로파노에이트. EtOH(40 mL) 중의 에틸 2-옥소-3-(피라진-2-일)프로파노에이트(0.20 g, 1.03 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, NaBH₄(0.16 g, 4.1 mmol)로 처리하였다. RM을 1 시간 동안 -78℃에서 교반한 후, 실온으로 가온되도록 하고, 추가의 1 시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 상에 붓고, 1M HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 FCC(헥산 중의 EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 30%. MS ES⁺: 197.

[0853]

단계 3: 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 60% EtOAc)에 이어서 정제용 HPLC에 의하여 정제하였다. Y = 7%. MS ES⁺: 396.1. ¹H NMR (300 MHz, 아세토니트릴-d₃) δ 8.60 - 8.48 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 8, 5 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.40 - 3.30 (br. s, 2H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.74 - 2.63 (m 4H), 2.09 - 2.01 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0854]

실시예 57. (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산

[0855]

[0856]

단계 1: (2S)-2-브로모-3-히드록시프로판산. L-세린(52.5 g, 0.50 mol) 및 브롬화칼륨(202 g, 1.70 mol)을 물(400 mL) 중에 용해시켰다. 브롬화수소산(48%, 123 mL, 1.0 mol)을 첨가하고, RM을 -13℃로 Ar 대기 하에서 냉각시켰다. 아질산나트륨(43 g, 0.63 mol)을 일부분씩 서서히 첨가하였다(약 15 분마다 5 g). 각각의 첨가 후, RM이 갈변된 후, 서서히 색이 흐려졌으나, 용액이 완전히 탈색되지는 않았다. 첨가 완료 후(약 2.5 시간) 용액을 0℃로 가온시키고, Ar 퍼징을 중지하고, RM을 6 시간 동안 교반하였다. Ar을 혼합물을 통하여 1 시간 동안 버블링시켜 과잉의 질소 옥시드를 제거하였다. 용액을 디에틸 에테르(6×300 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 0.5 L로 진공 하에서 농축시키고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물을 담황색 오일로서 얻고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다. Y = 88%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.25 - 4.22,

(dd, $J = 8, 6$ Hz, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (dd, $J = 11, 6$ Hz, 1H).

[0857]

단계 2: 포타슘 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트. (2S)-2-브로모-3-히드록시프로판산(74.5 g, 0.45 mol)을 무수 에탄올(300 ml) 중에 용해시키고, -20°C 로 질소 하에서 냉각시켰다. 무수 에탄올(300 ml) 중의 KOH(50 g, 0.89 mol)의 여과된 용액을 서서히 첨가하였다. 2 시간 후, 혼합물을 0°C 로 가온되도록 하고, 상기 온도에서 14 시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 여과액을 대략 부피 절반으로 추가로 농축시켰다. 혼합물을 다시 여과하였다. 합한 여과된 고체를 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. $Y = 95\%$. ^1H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.34 - 3.33 (dd, $J = 5, 3$ Hz, 1H), 2.93 - 2.90 (dd, $J = 6, 5$ Hz, 1H), 2.76 - 2.74 (dd, $J = 6, 3$ Hz, 1H).

[0858]

단계 3: 벤질 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트. 디클로로메탄(230 ml) 중의 포타슘 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(4.0 g, 32 mmol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(7.3 g, 32 mmol) 및 벤질 브로마이드(11.4 ml, 96 mmol)의 현탁액을 16 시간 동안 환류 가열하였다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 생성된 고체를 디에틸 에테르로 3회 분쇄하였다. 합한 에테르 추출액을 여과하고, 건조시키고(MgSO_4), 진공 하에서 증발시켰다. 미정제물을 FCC(10-50% EtOAc/석유 에테르)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $Y = 46\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.32 (m, 5H), 5.28 - 5.18 (m, 2H), 3.49 - 3.48 (dd, $J = 4, 2$ Hz, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 2H).

[0859]

단계 4: 벤질 (2R)-2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트. 벤질 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(3.00 g, 16.8 mmol)를 무수 에탄올(32 ml) 중에 용해시키고, 생성된 용액을 피라졸(2.87 g, 42 mmol)로 처리하였다. RM을 90°C 에서 16 시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 FCC(0-70% EtOAc/헥산)에 의하여 정제한 후 고 진공(<3 mbar, 63°C) 하에서 건조시켜 잔류 피라졸을 제거하였다. 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. $Y = 60\%$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 5 H), 6.21 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H).

[0860]

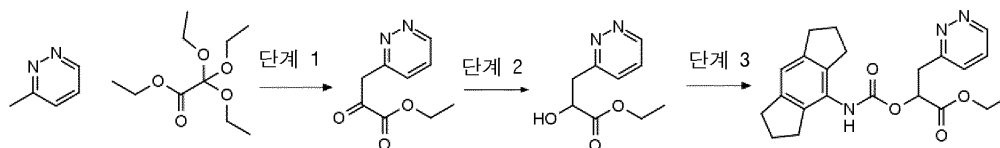
단계 5: 벤질 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 벤질 (2R)-2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 의하여 정제하였다. $Y = 78\%$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.78 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.01 - 1.84 (m, 4H).

[0861]

단계 6: (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 벤질 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(1.4 g, 3.14 mmol), 10% Pd/C(163 mg, 0.14 mmol) 및 THF(3 ml)의 혼합물을 퍼징시킨 후, 수소 대기 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 용액을 퀴드라실(Quadrasil) 플러그를 통하여 여과하였다. 여과된 고체를 아세토니트릴, 에탄올 및 헥산 세정액으로 순차적으로 추출하였다. 합한 여과액을 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. $Y = 99\%$. MS ES⁺: 356.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.22 (s, 1 H), 4.59 (s, 2H), 2.79 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 2.65 (d, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 4H).

[0862]

실시예 58. 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리다진-3-일)프로파노에이트



[0863]

[0864]

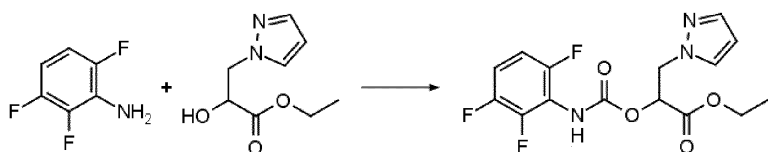
단계 1: 에틸 2-옥소-3-(피리다진-3-일)프로파노에이트. 불활성 대기 하에서 -78°C 로 냉각된 무수 THF(2.5 ml) 중의 THF/헥산/에틸벤젠 중의 2M LDA의 용액(2.2 ml, 4.4 mmol)에 2-메틸피리다진(0.20 g, 2.1 mmol)을 첨가하

였다. RM을 15 분 동안 교반한 후, 에틸 2,2,2-트리에톡시아세테이트(0.51 ml, 2.3 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 16 시간 동안 교반하였다. RM을 1M HCl에 붓고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 미정제물을 FCC(DCM 중의 0-90% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 녹색 고체로서 얻었다. Y = 51%. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 15.03 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4, 2 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0865] **단계 2: 에틸 2-히드록시-3-(피리다진-3-일)프로파노에이트.** EtOH(40 ml) 중의 에틸 2-옥소-3-(피리다진-3-일)프로파노에이트(0.22 g, 1.12 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, NaBH₄(0.17 g, 4.48 mmol)로 처리하였다. RM을 1 시간 동안 -78℃에서 교반한 후, 실온으로 가온되도록 하고, 추가의 1.5 시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 상에 붓고, 1M HCl로 pH 2로 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 FCC(DCM 중의 MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 11%. MS ES⁺: 197.

[0866] **단계 3: 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리다진-3-일)프로파노에이트** 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시-3-(피리다진-3-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC에 의하여 정제하였다. Y = 10%. MS ES⁺: 396.1. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 9.13 (s, 1H), 7.59 - 7.36 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.54 - 6.19 (m, 1H), 5.65 - 5.47 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.79 - 3.46 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 - 2.66 (m, 4H), 2.11 - 2.00 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H).

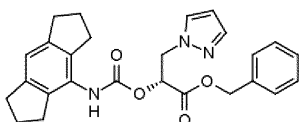
[0867] **실시예 59. 에틸 3-(1H-피라졸-1-일)-2-[(2,3,6-트리플루오로페닐)카르바모일]옥시}-프로파노에이트**



[0868]

[0869] 2,3,6-트리플루오로페닐아닐린(0.072 ml, 0.68 mmol) 및 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 (0.15 g, 0.82 mmol)(합성은 실시예 49를 참조함)를 THF(8 ml) 중에 용해시키고, 트리에틸아민(0.11 ml, 0.82 mmol)으로 처리하였다. 용액을 트리포스겐으로 처리하고, 생성된 혼합물을 60℃에서 4 시간 동안 교반하였다. RM을 증발시킨 후, DCM과 함께 3회 동시증발시켰다. 미정제물을 FCC(DCM 중의 0-5% MeOH)에 이어서 정제용 HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 24%. MS ES⁺: 358.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.85 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H).

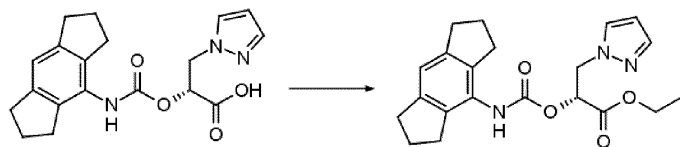
[0870] **실시예 60. 벤질 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트**



[0871]

[0872] 표제 화합물은 실시예 57에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0873] **실시예 61. 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트**



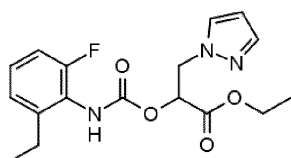
[0874]

[0875]

(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산(0.20 g, 0.56 mmol)(합성은 실시예 57을 참조함)을 EtOH(5 ml) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드(82 μ l, 1.13 mmol)를 첨가하고, RM을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. RM을 진공 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 고체를 헥산 중에 현탁시키고, 여과하고, 헥산으로 충분히 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 66%. MS ES⁺: 384.3. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.18 - 1.98 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0876]

실시예 62. 에틸 2-[[[(2-에틸-6-플루오로페닐)카르바모일]옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로판노에이트



[0877]

[0878]

실시예 53과 유사한 합성 경로를 사용하여 합성하였다.

[0879]

Y = 63%

[0880]

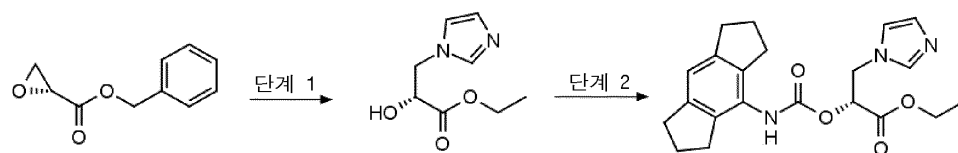
MS ES⁺: 350

[0881]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0882]

실시예 63. 에틸 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판노에이트



[0883]

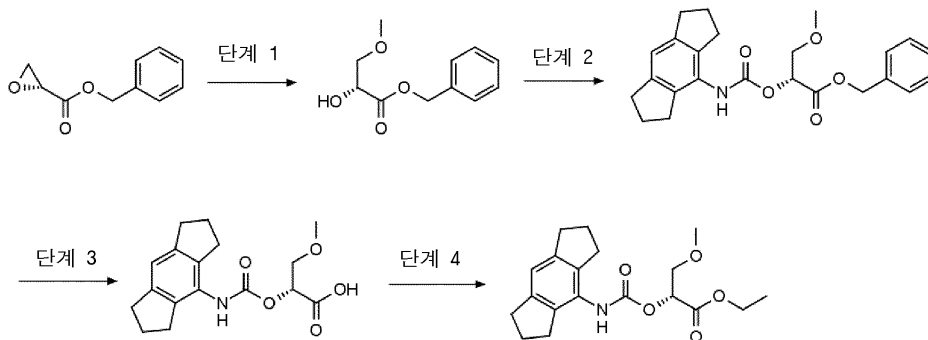
[0884]

단계 1: 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판노에이트. 벤질 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(3.00 g, 16.8 mmol)(합성은 실시예 5A를 참조함), 이미다졸(2.87 g, 42.1 mmol) 및 에탄올(32 ml)의 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. RM을 진공 하에서 농축시키고, FCC(DCM 중의 0-10% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 31%. MS ES⁺: 185.

[0885]

단계 2: 에틸 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 100%(95:5 EtOAc/EtOH))에 의하여 정제하였다. Y = 32%. MS ES⁺: 384.3. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.55 (s, 1H), 7.22 - 6.85 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.16 - 2.02 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0886] 실시예 64. 에틸 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-메톡시프로판노에이트



[0887]

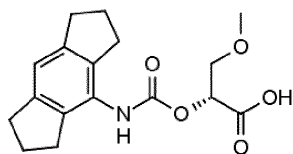
[0888] 단계 1: 벤질 (2R)-2-히드록시-3-메톡시프로판노에이트. 벤질 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(1.36 g, 7.6 mmol)(합성은 실시예 5AJ를 참조함), 과염소산마그네슘(0.43 g, 1.9 mmol) 및 메탄올(0.37 ml, 9.2 mmol)의 혼합물을 -10℃에서 10 분 동안 교반한 후, 45℃에서 20 시간 동안 가열하였다. RM을 FCC(헥산 중의 20-50% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 60%. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.43 - 7.35 (m, 5H), 5.36 - 5.21 (m, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 3, 2 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.06 (d, J = 3, 2 Hz, 1H).

[0889] 단계 2: 벤질 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-메톡시프로판노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 벤질 (2R)-2-히드록시-3-메톡시프로판노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 64%. MS ES⁺: 410.1.

[0890] 단계 3: (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-메톡시프로판산. 벤질 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-메톡시프로판노에이트(0.89 g, 2.17 mmol), 10% Pd/C(0.1 g) 및 THF(50 ml)의 혼합물을 퍼징한 후, 수소 대기 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 용액을 셀라이트를 통하여 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 EtOAc로 희석하고, 1M NaOH로 추출하였다. 수성 상을 pH 5로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. Y = 63%. MS ES⁺: 342.1 [M+Na]⁺.

[0891] 단계 4: 에틸 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-메톡시프로판노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 E에 따라 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-메톡시프로판산 및 에탄올을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 71%. MS ES⁺: 348.2. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.03 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.32 - 5.27 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 8H), 2.15 - 2.03 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0892] 실시예 65. (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-메톡시프로판산

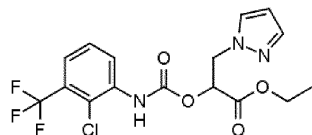


[0893]

[0894] 표제 화합물은 실시예 64에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0895] 실시예 66. 에틸 2-({[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

[0896]



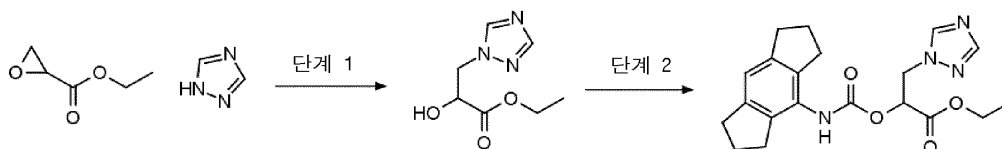
[0897]

실시예 59와 유사한 합성 경로를 사용하여 합성하였다. Y = 45%. MS ES⁺: 406.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 3H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 6.27 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0898]

실시예 67. 에틸 2-{{[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트

[0899]



[0900]

단계 1: 에틸 2-히드록시-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. 무수 DMF(1 ml) 중의 1,2,4-트리아졸 (0.10 g, 1.45 mmol)의 용액을 NaH(미네랄 오일 중의 60%, 58 mg, 1.45 mmol)로 처리하였다. 이에 DMF(1 ml) 중의 에틸 옥시란-2-카르복실레이트의 용액을 첨가하였다. RM을 60℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하여 용액을 얻고, 이를 포화 NH₄Cl 용액으로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 미정제물을 FCC(DCM 중의 0-5% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다. Y = 30%. MS ES⁺: 185.8. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.97 - 5.92 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H).

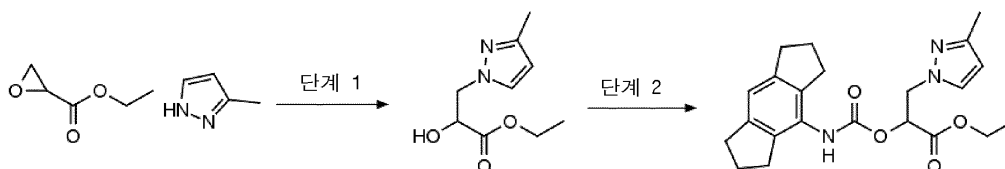
[0901]

단계 2: 에틸 2-{{[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC에 의하여 정제하였다. Y = 41%. MS ES⁺: 385.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0902]

실시예 68. 에틸 2-{{[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

[0903]



[0904]

단계 1: 에틸 2-히드록시-3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트. 밀봉된 시험관에 3-메틸-1H-피라졸(0.50 g, 6.09 mmol), 에틸 옥시란-2-카르복실레이트(1.41 g, 12.2 mmol) 및 무수 에탄올(6 ml)을 넣었다. RM을 90℃에서 16 시간 동안 가열한 후, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 FCC(헥산 중의 0-100% DCM)에 의하여 정제하여 원하는 생성물을 에틸 2-히드록시-3-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트와 함께 2:1 비로 얻었다. 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다. Y = 98%. MS ES⁺: 199.4.

[0905]

단계 2: 에틸 2-{{[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC에 이어서 결정화(헥산 및 디에

틸 에테르)에 의하여 정제하였다. Y = 13%. MS ES⁺: 398.1. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.03 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.68 - 4.42 (m, 2H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 2.90 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.36 - 1.26 (m, 3H).

[0906] 실시예 69. 에틸 3-(1H-피라졸-1-일)-2-[(2,4,6-트리플루오로페닐)카르바모일]옥시}-프로파노에이트

[0907]

[0908] 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 및 1,3,5-트리플루오로-2-이소시아나토벤젠을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(DCM 중의 0-5% MeOH)에 이어서 정제용 HPLC에 의하여 정제하였다. Y = 2%. MS ES⁺: 358.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0909] 실시예 70. 에틸 2-([2-메틸-6-(프로판-2-일)페닐]카르바모일)옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

[0910]

[0911] 단계 1: tert-부틸 옥시란-2-카르복실레이트. tert-부틸 아크릴레이트(34.3 ml, 234 mmol)를 DCM(300 ml) 중에 용해시켰다. DCM(420 ml) 중의 mCPBA(50.5 g, 293 mmol)의 용액을 첨가하고, RM을 2 일 동안 환류 가열하였다. mCPBA(67 g, 375 mmol)를 더 첨가하고, RM을 추가의 4 일 동안 환류 가열하였다. RM을 여과하고, 여과액을 0°C로 냉각시켰다. 포화 Na₂S₂O₃을 적가한 후, 층을 분리하였다. 유기 상을 여과하고, 포화 중탄산나트륨으로 세정하고, 여과하고, 염수로 세정하고, 여과하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 저온 헥산으로 분쇄시키고, 여과하고, 여과액을 증발 건조시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 47%. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 3.34 (dd, J = 4, 3 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

[0912] 단계 2: tert-부틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트. 무수 EtOH(100 ml) 중의 tert-부틸 옥시란-2-카르복실레이트(4.80 g, 33 mmol)의 용액에 피라졸(5.67 g, 83 mmol)을 첨가하였다. RM을 80°C에서 18 시간 동안 가열하고, 농축시키고, 톨루엔과 함께 동시증발시켰다. 미정제물을 FCC(헥산 중의 0-30% EtOAc)에 이어서 역상 FCC(H₂O 중의 5-40% MeCN)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 64%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.72 - 5.61 (m, 1H), 4.37 - 4.16 (m, 3H), 1.39 (s, 9H).

[0913] 단계 3: tert-부틸 2-([2-메틸-6-(프로판-2-일)페닐]카르바모일)옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 tert-부틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 및 2-이소시아나토-1-메틸-3-(프로판-2-일)벤젠을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 의하여 정제하였다. Y = 78%. MS ES⁺: 388.3.

[0914] 단계 4: 2-([2-메틸-6-(프로판-2-일)페닐]카르바모일)옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 tert-부틸 2-([2-메틸-6-(프로판-2-일)페닐]카르바모일)옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(0.36 g, 0.92 mmol)를 1:4 TFA/DCM(10 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. RM을 농축시키고, 헥산과 함께 동시

증발시켰다. 미정제 생성물을 물 중에 현탁시키고, NaHCO₃로 염기화시키고, EtOAc로 세정하였다. 수성 상을 1M HCl로 pH 5로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 FCC((헥산+1% AcOH) 중의 0-20% EtOAc)에 이어서 정제용 HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 23%. MS ES⁺: 332.3.

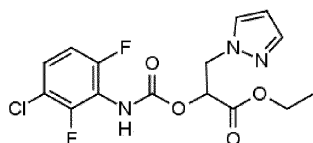
[0915]

단계 5: 에틸 2-({[2-메틸-6-(프로판-2-일)페닐]카르바모일}옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 E에 따라 2-({[2-메틸-6-(프로판-2-일)페닐]카르바모일}옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로판 산 및 에탄올을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC에 의하여 정제하였다. Y = 18%. MS ES⁺: 360.0. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 4.72 - 4.56 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0916]

실시예 71. 에틸 2-({[3-클로로-2,6-디플루오로페닐]카르바모일}옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

[0917]



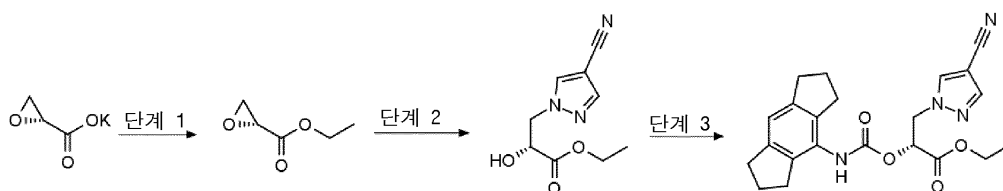
[0918]

실시예 59와 유사한 합성 경로를 사용하여 합성하였다. Y = 2%. MS ES⁺: 373.9. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.38 - 6.28 (m, 1H), 5.38 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0919]

실시예 72. 에틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-({[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일}옥시]프로파노에이트

[0920]



[0921]

단계 1: 에틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트 디클로로메탄(250 ml) 중의 포타슘 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트 (50.0 g, 396 mmol)(합성은 실시예 5A를 참조함)의 혼합물에 브로모에탄(172 g, 1.59 mol) 및 벤질(트리에틸)암모늄 클로라이드(90.2 g, 396 mmol)를 한번에 25℃에서 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 H₂O(300 ml)에 붓고, 5 분 동안 교반하였다. 수성 상을 디클로로메탄(150 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(100 ml)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 FCC(석유 에테르 중의 0-50% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 9%. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.23 - 4.28 (m, 2H), 3.42 - 3.44 (m, 1H), 2.93 - 2.98 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0922]

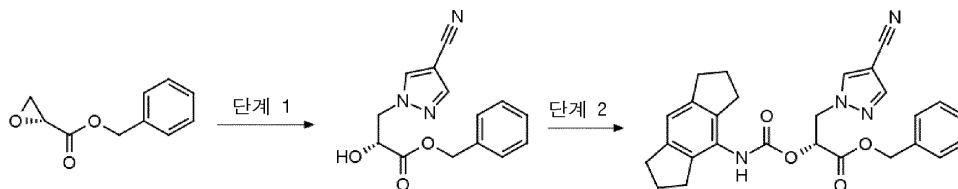
단계 2: 에틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트 밀폐된 시험관 내에서 1H-피라졸-4-카르보니트릴(2.00 g, 21.5 mmol) 및 에틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(1.00 g, 8.61 mmol)를 EtOH(7 ml) 중에 용해시켰다. RM을 마이크로파 방사를 사용하여 100℃에서 180 분 동안 가열하였다. RM을 감압 하에서 농축시키고, 정제용 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18 250*50 mm*10 μm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 10%-40%, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 42%. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.50 - 4.54 (m, 3H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0923]

단계 3: 에틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-({[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일}옥시]프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트

트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18 250*50 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 50%-80%, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 18%. MS ES⁺: 409.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 8H), 1.94 - 1.99 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0924] 실시예 73. 벤질 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트

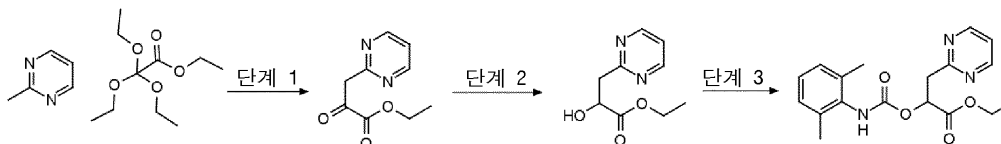


[0925]

[0926] 단계 1: 벤질 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트. 밀폐된 시험관 내에서 EtOH(1 ml) 중의 벤질 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(0.50 g, 2.81 mmol) 및 4-시아노피라졸(0.52 g, 5.62 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 120°C에서 1 시간 동안 가열하였다. RM을 농축시키고, FCC(헥산 중의 EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 얻었다. Y = 20%. MS ES⁺: 272.2.

[0927] 단계 2: 벤질 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 벤질 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 50%. MS ES⁺: 471. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.78 (s, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.30 - 5.16 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 4H), 2.80 - 2.68 (m, 4H), 2.12 - 2.02 (m, 4H).

[0928] 실시예 74. 에틸 2-[(2,6-디메틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트



[0929]

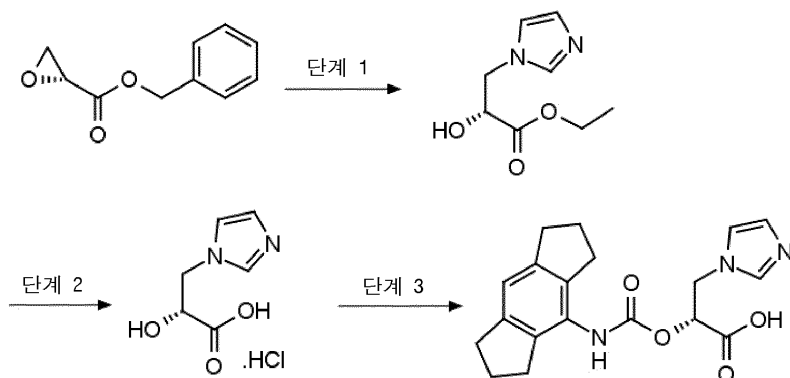
[0930] 단계 1: 에틸 2-옥소-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트. 불활성 대기 하에서 -78°C로 냉각된 무수 THF(15 ml) 중의 THF/헥산/에틸벤젠 중의 2M LDA의 용액(6.4 ml, 12.8 mmol)에 2-메틸피리미딘(0.60 g, 6.4 mmol)을 첨가하였다. RM을 1 시간 동안 교반한 후, 에틸 2,2,2-트리에톡시아세테이트(1.31 ml, 7.0 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 3 일 동안 교반하였다. RM을 1M HCl에 붓고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 미정제물을 FCC(헥산 중의 0-50% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. Y = 35%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0931] 단계 2: 에틸 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트. EtOH(20 ml) 중의 에틸 2-옥소-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트(0.42 g, 2.16 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, NaBH₄(0.33 g, 8.65 mmol)로 처리하였다. RM을 1 시간 동안 -78°C에서 교반한 후, 실온으로 가온되도록 하고, 추가의 1.5 시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 상에 붓고, 1M HCl로 pH 2로 산성화시키고, EtOAc, nBuOH 및 4:1 iPrOH/DCM으로 순차적으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 41%. MS ES⁺: 197.0.

[0932] 단계 3: 에틸 2-[(2,6-디메틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적

인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트 및 2,6-디메틸페닐 이소시아네이트를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(DCM 중의 0-20% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 2%. MS ES⁺: 344.0. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.78 (d, J = 5 Hz, 2H), 8.74 - 8.61 (m, 1H), 7.41 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 3H), 5.73 - 5.63 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0933] 실시예 75. (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판산



[0934]

[0935] 단계 1: 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트. 벤질 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(3.00 g, 16.8 mmol)(합성은 실시예 5AJ를 참조함)를 EtOH(32 ml) 중에 용해시켰다. 이미다졸(2.87 g, 42.1 mmol)을 첨가하고, RM을 밀폐된 시험관 내에서 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. RM을 농축시키고, FCC(0 - 10% MeOH/DCM)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 31%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 1 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 1 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 4.05 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0936]

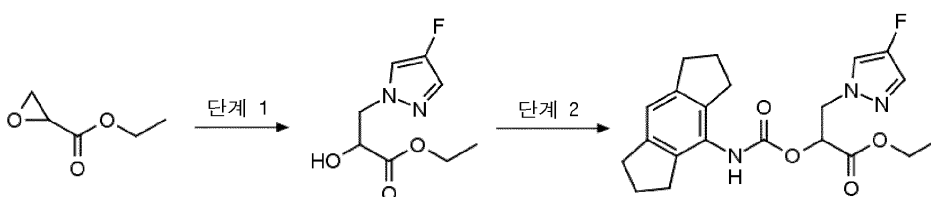
단계 2: (2R)-2-히드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판산 히드록로라이드. 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트(0.97 g, 5.3 mmol)를 1:1 THF/물(20 ml) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 수산화리튬 일수화물(0.23 g, 5.5 mmol)을 첨가하고, RM을 0℃에서 30 분 동안 교반한 후, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. THF를 진공 하에서 제거하고, RM을 2M HCl로 pH ~3으로 산성화시켰다. 용액을 EtOAc로 세정한 후, 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 93%. MS ES⁺: 157.

[0937]

단계 3: (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판산 (2R)-2-히드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판산 히드록로라이드(96 mg, 0.50 mmol), 트리에틸아민(0.154 ml, 0.11 mmol) 및 DMSO(3 ml)의 용액을 중간체 A(0.10 g, 0.50 mmol)로 처리하고, 16 시간 동안 교반하였다. 미정제물을 정제용 HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 17%. MS ES⁺: 356. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.22 - 5.12 (m, 1H), 4.56 - 4.35 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.69 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.02 - 1.89 (m, 4H).

[0938]

실시예 76. 에틸 3-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트



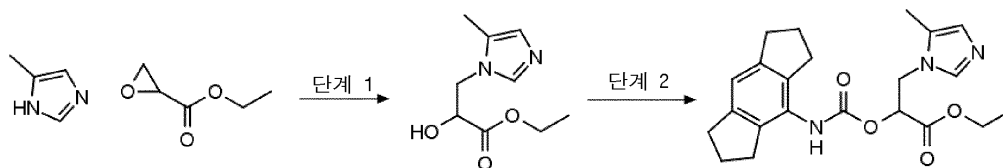
[0939]

[0940] 단계 1: 에틸 3-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트. 에틸 옥시란-2-카르복실레이트(0.15 g, 1.3 mmol)를 EtOH(3 ml) 중에 용해시켰다. 피라졸(0.28 g, 3.2 mmol)을 첨가하고, RM을 밀폐된 시험관 내에서 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. RM을 저압에서 증발시켜 과잉의 피라졸을 제거하고, 표제 화합물을 얻었다.

다. MS ES⁺: 203.1.

[0941] 단계 2: 에틸 3-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 3-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 34%. MS ES⁺: 402. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H) 7.94 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.32 - 5.21 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.73 - 2.59 (m, 4H), 2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0942] 실시예 77. 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(5-메틸-1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트

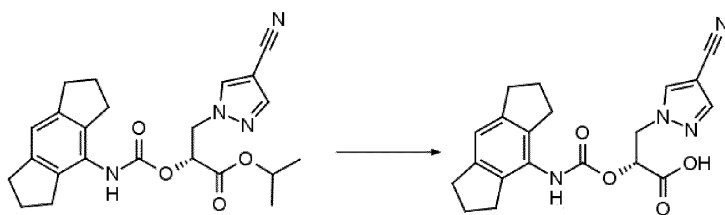


[0943]

[0944] 단계 1: 에틸 2-히드록시-3-(5-메틸-1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트. 에틸 옥시란-2-카르복실레이트(0.10 g, 0.86 mmol)를 EtOH(1 ml) 중에 용해시켰다. 5-메틸-1H-이미다졸(71 mg, 0.86 mmol)을 첨가하고, RM을 마이크로 파 반응기 내에서 120℃에서 1 시간 동안 가열하였다. RM을 증발 건조시키고, EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 FCC(DCM 중의 0-7% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 52%. MS ES⁺: 199.

[0945] 단계 2: 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(5-메틸-1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 2-히드록시-3-(5-메틸-1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(DCM 중의 0-7% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 23%. MS ES⁺: 398.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H) 7.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 - 6.63 (m, 1H), 5.33 - 5.13 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6 Hz, 4H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

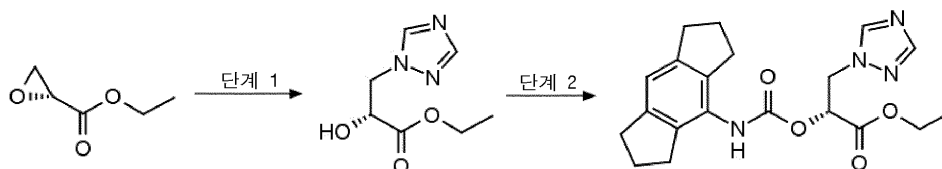
[0946] 실시예 78. (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로판산



[0947]

[0948] 디옥산(5 ml) 중의 프로판-2-일 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트(400 mg, 0.95 mmol)(합성은 실시예 5CI를 참조함)의 혼합물에 6 M HCl(5 ml)을 한번에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 48 시간 동안 교반하였다. RM을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC: (컬럼: 페도메텍스 루나 C18 250*50 mm*10 μm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 45%-80%, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 28%. MS ES⁺: 381.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.40 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 8H), 1.98 - 1.91 (m, 4H).

[0949] 실시예 79. 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트



[0950]

[0951]

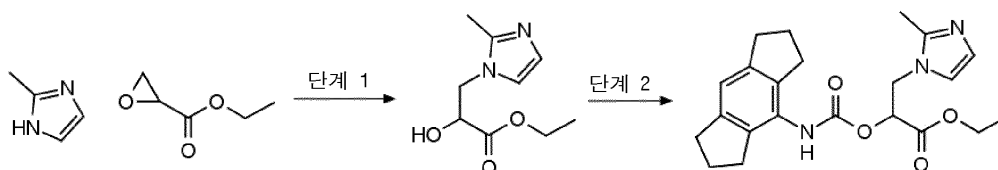
단계 1: 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. 밀폐된 시험관 내에서 에틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(1.00 g, 8.61 mmol)(합성은 실시예 5A를 참조함) 및 1,2,4-트리아졸(1.49 g, 21.5 mmol)을 EtOH(10 ml) 중에 용해시켰다. RM을 마이크로파 반응기 내에서 100℃에서 3 시간 동안 가열하였다. RM을 진공 하에서 농축시키고, 정제용 HPLC(컬럼: 아겔라 이노발(Agela Innoval) ODS-2 250*80 mm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 0%-20%, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 27%. MS ES⁺: 186.1. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 3H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0952]

단계 2: 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC(컬럼: 페노메닉스 루나 C18 250*50 mm*10 μm; 이동상: [물(0.225% TFA)-ACN]; B%: 25-55%, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 26%. MS ES⁺: 385.3. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.86 - 4.81 (m, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 8H), 2.07 - 1.99 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0953]

실시예 80. 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트



[0954]

[0955]

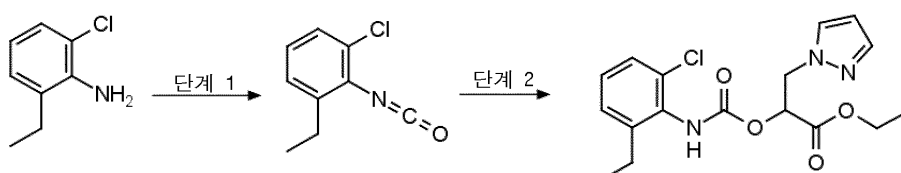
단계 1: 에틸 2-히드록시-3-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트. 밀폐된 시험관 내에서 에틸 에틸 옥시란-2-카르복실레이트(212 mg, 1.83 mmol) 및 2-메틸이미다졸(150 mg, 1.83 mmol)을 EtOH(1 ml) 중에 용해시켰다. RM을 마이크로파 반응기 내에서 120℃에서 1 시간 동안 가열하였다. RM을 진공 하에서 농축시키고, FCC(DCM 중의 0-10% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다. Y = 58%. MS ES⁺: 199.2.

[0956]

단계 2: 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(DCM 중의 0-10% MeOH)에 의하여 정제한 후, 정제용 HPLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. MS ES⁺: 398.6. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.75 - 2.55 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0957]

실시예 81. 에틸 2-[(2-클로로-6-에틸페닐)카르바모일]옥시}-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

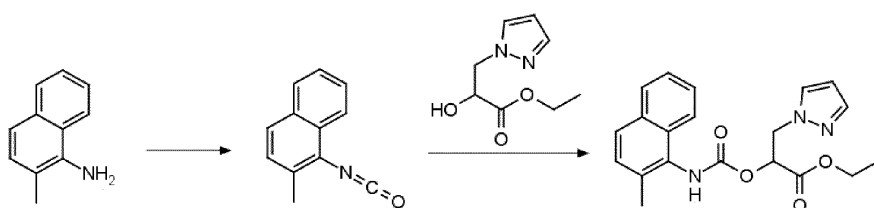


[0958]

[0959] **단계 1: 1-클로로-3-에틸-2-이소시아나토벤젠.** THF(10 ml) 중의 2-클로로-6-에틸아닐린(0.25 g, 1.61 mmol)의 용액에 tri에틸아민(0.246 ml, 1.77 mmol)에 이어서 포스젠(톨루엔 중의 20%, 0.85 ml, 1.61 mmol)을 첨가하였다. RM을 60℃에서 4 시간 동안 가열한 후, RT로 냉각되도록 하였다. THF를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 저온 펜탄으로 침전시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켜 표제 화합물을 적색 오일로서 얻었다. Y = 93%. MS ES⁺: 227(화합물은 디에틸 우레아를 생성하기 위하여 디에틸아민 중에서 분석함).

[0960] **단계 2: 에틸 2-([(2-클로로-6-에틸페닐)카르바모일]옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트** 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(합성은 실시예 49를 참조함) 및 1-클로로-3-에틸-2-이소시아나토벤젠을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(DCM 중의 0-10% MeOH)에 의하여 정제한 후, 정제용 TLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물을 희백색 고체로서 얻었다. MS ES⁺: 366. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 8 Hz, 3H).

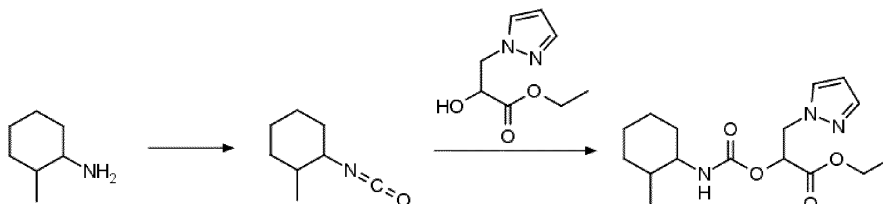
[0961] **실시예 82. 에틸 2-([(2-메틸나프탈렌-1-일)카르바모일]옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트**



[0962] **단계 1: 1-이소시아나토-2-메틸나프탈렌.** THF(6 ml) 중의 1-아미노-2-메틸 나프탈렌(0.5 g, 3.18 mmol) 및 tri에틸아민(0.353 g, 3.49 mmol)의 혼합물에 트리포스젠(0.47 g, 1.59 mmol)을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 여과하고, 펜탄(25 ml)으로 세정하였다. 여과액을 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 황색 액체로서 얻었다. 이 물질을 임의의 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. Y = 89%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).

[0964] **단계 2: 에틸 2-([(2-메틸나프탈렌-1-일)카르바모일]옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트** 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(합성은 실시예 49를 참조함) 및 1-이소시아나토-2-메틸나프탈렌을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0-30% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. MS ES⁺: 368.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 4H), 7.52 - 7.40 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 5.35 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 3H), 1.22 - 1.18 (m, 3H).

[0965] **실시예 83. 에틸 2-([(2-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트**

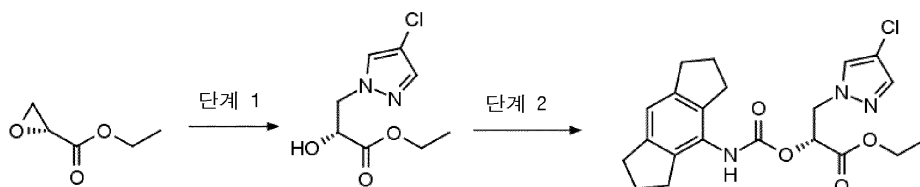


[0966] **단계 1: 1-이소시아나토-2-메틸시클로헥산.** 톨루엔(3 ml) 중의 2-메틸시클로헥산-1-아민(0.2 g, 1.77 mmol)의 용액에 톨루엔 중의 20% 포스젠(1 ml, 2.12 mmol)을 0℃에서 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻고, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다. Y = 100%.

[0968] **단계 2: 에틸 2-([(2-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트** 표제 화합물은 일반

적인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(합성은 실시예 49를 참조함) 및 1-이소시아나토-2-메틸시클로헥산을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0-25% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 10%. MS ES⁺: 324.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 6.26 - 6.24 (m, 1H), 5.18 - 5.15 (m, 1H), 4.54 - 4.56 (m, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 4H), 1.45 - 1.09 (m, 8H), 0.98 - 0.81 (m, 3H).

[0969] 실시예 84. 에틸 (2R)-3-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트

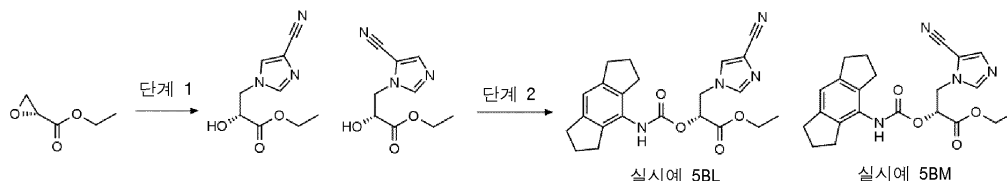


[0970]

[0971] 단계 1: 에틸 (2R)-3-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트. EtOH(5 ml) 중의 에틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(0.5 g, 4.31 mmol)(합성은 실시예 5AY를 참조함)의 용액에 4-클로로-1H-피라졸(1.10 g, 10.77 mmol)을 한번에 80°C에서 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 FCC(석유 에테르 중의 30% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 21%. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.41 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 3H).

[0972] 단계 2: 에틸 (2R)-3-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 (2R)-3-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 TLC(1:2 EtOAc/헥산)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 18%. MS ES⁺: 418.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.52 - 7.38 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.99 - 2.65 (m, 8H), 2.10 - 2.03 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0973] 실시예 85. 에틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트 및 에틸 (2R)-3-(5-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트



[0974]

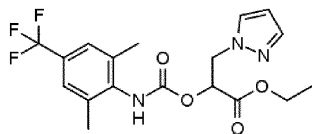
[0975] 단계 1: 에틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트 및 에틸 (2R)-3-(5-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트의 혼합물. EtOH(10 ml) 중의 4H-이미다졸-5-카르보닐리(2.00 g, 21.53 mmol)의 용액에 에틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(1 g, 8.61 mmol)(합성은 실시예 5AY를 참조함)를 일부분씩 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 95°C에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 FCC(1:2 EtOAc/석유 에테르)에 의하여 정제하여 (R)-에틸 3-(4-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트(28% 수율) 및 (R)-에틸 3-(5-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트(28% 수율)의 혼합물을 황색 오일로서 얻었다.

[0976] 단계 2: 에틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥

시)프로파노에이트 및 에틸 (2R)-3-(5-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트. 에틸 (2S)-3-(4-시아노이미다졸-1-일)-2-히드록시-프로파노에이트 및 에틸 (2R)-3-(5-시아노이미다졸-1-일)-2-히드록시-프로파노에이트(200 mg, 0.96 mmol)의 혼합물을 무수 THF(2 ml) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. CuCl(47 mg, 478 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 4-이소시아나토-1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센(200 mg, 1.00 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 교반을 10 시간 동안 지속하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 ml)로 희석하고, EtOAc(3×5 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제용 TLC(1:2 EtOAc/석유 에테르)에 의하여 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 얻었다. 이 혼합물을 SFC(컬럼: OD (250 mm*30 mm*5 μm); 이동상: EtOH; B%: 35%, 12 min)에 의하여 추가로 분리하였다. 화합물 에틸 (2R)-3-(5-시아노이미다졸-1-일)-2-(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일옥시}프로파노에이트(5 mg, 2% 수율) 및 에틸 (2R)-3-(4-시아노이미다졸-1-일)-2-(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일옥시}프로파노에이트(5 mg, 2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. **에틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트 분석:** MS ES⁺: 409.1. ¹H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 2.87 (s, 4H), 2.73 (s, 4H), 2.04 - 1.93 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H). **에틸 (2R)-3-(5-시아노-1H-이미다졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트 분석:** MS ES⁺: 409.1. ¹H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.06 - 1.98 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0977]

실시예 86. 에틸 2-([2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



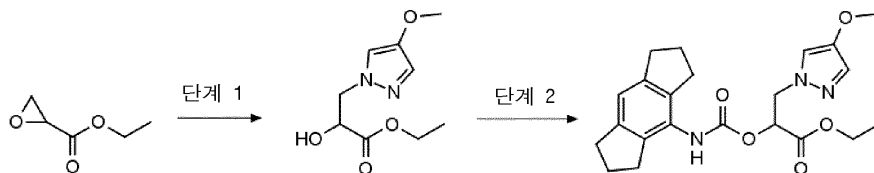
[0978]

[0979]

실시예 59와 유사한 합성 경로를 사용하고, 2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린 및 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(합성은 실시예 49를 참조함)를 사용하여 합성하였다. Y = 26%. MS ES⁺: 400.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.38 - 5.15 (m, 1H), 4.70 - 4.32 (m, 2H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.27 - 2.03 (m, 6H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0980]

실시예 87. 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시)-3-(4-메톡시-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[0981]

[0982]

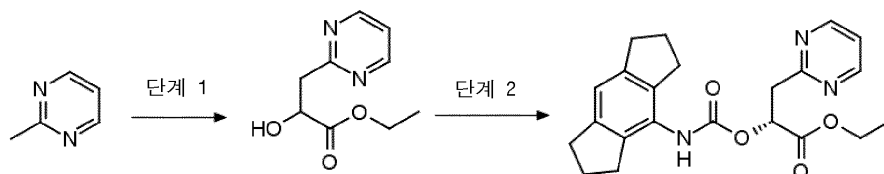
단계 1: 에틸 2-히드록시-3-(4-메톡시-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트. 밀폐된 시험관 내에서 EtOH(1 ml) 중의 4-메톡시-1H-피라졸(0.150 g, 1.53 mmol) 및 에틸 옥시란-2-카르복실레이트(0.178 g, 1.53 mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 120℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 추가의 등가의 에틸 옥시란-2-카르복실레이트(0.178 g, 1.53 mmol)를 첨가하고, RM을 마이크로파 반응기 내에서 120℃에서 1 시간 동안 가열하였다. RM을 증발 건조시키고, FCC(DCM 중의 0-10% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 96%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0983]

단계 2: 에틸 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시)-3-(4-메톡시-1H-피라졸-1-일)프로

파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-(4-메톡시-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(EtOAc/헥산)에 의하여 정제한 후, 정제용 HPLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. Y = 1%. MS ES⁺: 414.5. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.14 - 2.04 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0984] **실시예 88. 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트**

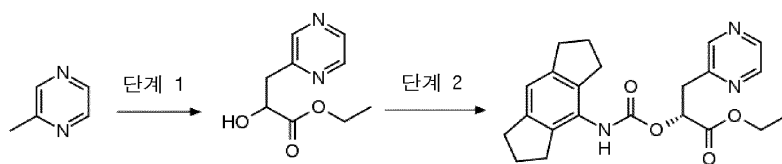


[0985]

[0986] **단계 1: 에틸 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트.** 1,4-디옥산(290 ml) 중의 2-메틸피리미딘(42.0 g, 446 mmol) 및 에틸 2-옥소아세테이트(118 g, 580 mmol)의 용액에 디아세톡시철(3.88 g, 22 mmol)을 한번에 10 내지 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 101℃로 가온시키고, 48 시간 동안 교반하였다. RM을 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 FCC(0-50% EtOAc/석유 에테르)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. Y = 74%. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.77 - 5.44 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.47 - 3.56 (m, 1H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0987] **단계 2: 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트.** 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 FCC(0 - 60% EtOAc/헥산)에 의하여 정제하여 라세미 생성물을 백색 고체로서 얻었다. 이를 키랄 SFC(컬럼: 다이셀 키랄팩(DAICEL CHIRALPAK) IC(250 mm*30 mm, 5 μm); 이동상: EtOH; B%: 22%, 3.9 min)에 의하여 분리하였다. 피크 1은 표제 화합물을 함유하였다. Y = 9%. MS ES⁺: 396.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.27 (br. s, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 4H), 2.79 - 2.74 (m, 4H), 2.09 - 1.99 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0988] **실시예 89. 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로파노에이트**



[0989]

[0990] **단계 1: 에틸 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로파노에이트.** 1,4-디옥산(140 ml) 중의 2-메틸피라진(20.0 g, 212 mmol)의 용액에 에틸 2-옥소아세테이트(56.4 g, 276 mmol) 및 디아세톡시철(0.99 g, 6.4 mmol)을 N₂ 하에서 첨가하였다. 반응을 140℃에서 48 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 FCC(0-10% EtOAc/석유 에테르)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 얻었다. Y = 30%. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 - 8.48 (m, 3H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.26 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H).

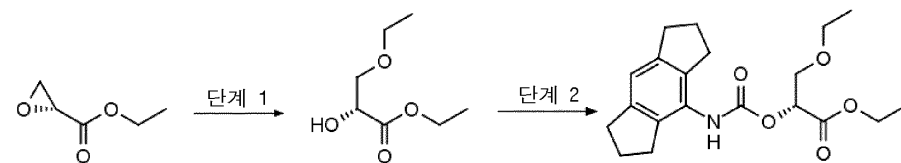
[0991] **단계 2: 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로파노에이트.** 표제 화합물(라세미 혼합물로서)은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 FCC(0-50% EtOAc/헥산)에 의하여 정제하여 라세미 생성물을 백색 고체로서 얻었다. 이를 키랄 SFC(컬럼: 다이셀 키랄팩 AD-H(250 mm*30 mm, 5 μm); 이

동상: EtOH; B%: 24%, 5.5 min)에 의하여 분리하였다. 피크 2는 표제 화합물을 함유한다. Y = 34%. MS ES⁺: 396.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 - 9.15 (br. s, 1H), 8.68 - 8.55 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 4H), 2.69 - 2.55 (m, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 4H), 1.16 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0992] 실시예 90. 에틸 (2R)-3-에톡시-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트

[0993]

[0994]



단계 1: 에틸 (2R)-3-에톡시-2-히드록시프로파노에이트. EtOAc(1 ml) 중의 에틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.86 mmol)(합성은 실시예 5AY를 참조함)의 용액에 에탄올(0.35 ml, 6.0 mmol)에 이어서 마그네슘 트리플루오로메탄술포네이트(444 mg, 1.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 FCC(석유 에테르 중의 5-20% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 72%. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.36 - 4.20 (m, 3H), 3.73 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.64 - 3.46 (m, 2H), 3.05 (d, J = 6 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0995]

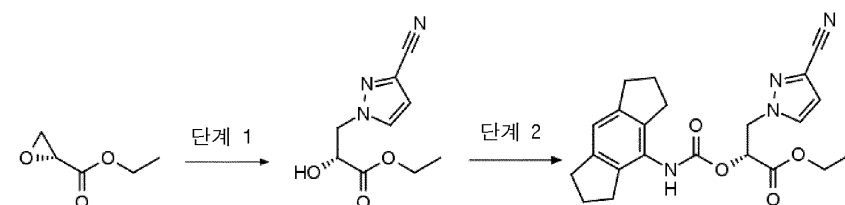
단계 2: 에틸 (2R)-3-에톡시-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 (2R)-3-에톡시-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(25% EtOAc/헥산)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 10%. MS ES⁺: 362.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.01 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.43 - 4.13 (m, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 3.01 - 2.76 (m, 8H), 2.17 - 1.98 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 3H).

[0996]

실시예 91. 에틸 (2R)-3-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트

[0997]

[0998]



단계 1: 에틸 (2R)-3-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트. EtOH(3 ml) 중의 1H-피라졸-3-카르보나이트릴(2.00 g, 21.5 mmol)의 용액에 에틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(1.0 g, 8.61 mmol)(합성은 실시예 5AY를 참조함)를 일부분씩 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 90℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 FCC(1:2 EtOAc/석유)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 14%. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.59 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 3H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 1.35 - 1.29 (m, 3H).

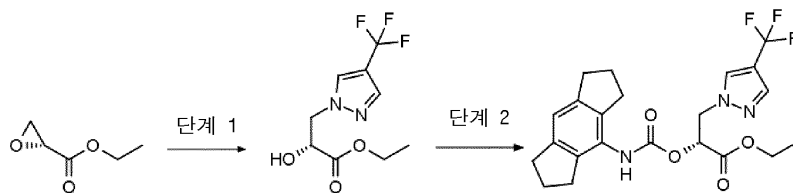
[0999]

단계 2: 에틸 (2R)-3-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 (2R)-3-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(33% EtOAc/헥산)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 10%. MS ES⁺: 409.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 4H), 2.02 - 1.89 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7Hz, 3H).

[1000]

실시예 92. 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-[4-(트리플루오로메

틸)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트



[1001]

[1002]

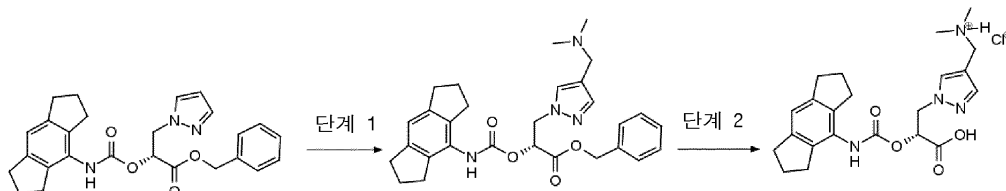
단계 1: 에틸 (2R)-2-히드록시-3-[4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트. EtOH(2 ml) 중의 에틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(0.20 g, 1.72 mmol)(합성은 실시예 5AY를 참조함)의 용액에 4-트리플루오로메틸 피라졸(586 mg, 4.31 mmol)을 첨가하였다. 용액을 90℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, H₂O(20 ml)로 희석하고, EtOAc(3×15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 FCC(DCM 중의 0-9% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 58%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.65 - 13.55 (br. s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.94 (d, J = 6 Hz, 1 H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1003]

단계 2: 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시-3-[4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 (2R)-2-히드록시-3-[4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(33% EtOAc/헥산)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 12%. MS ES⁺: 452.2. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 4H), 2.82 - 2.72 (m, 4H), 2.11 - 2.03 (m, 4H), 1.30 (m, 3H).

[1004]

실시예 93. (2R)-3-{4-[(디메틸아미노)메틸]-1H-피라졸-1-일}-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로판산 히드록로라이드



[1005]

[1006]

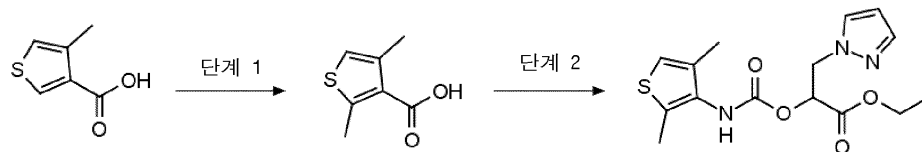
단계 1: 벤질 (2R)-3-{4-[(디메틸아미노)메틸]-1H-피라졸-1-일}-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트. 아세트니트릴(2 ml) 및 DMF(1 ml) 중의 벤질 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(0.20 g, 0.45 mmol)(합성은 실시예 5AM을 참조함)의 용액에 N,N-디메틸메틸리덴암모늄 요오다이드(0.33 g, 1.80 mmol)를 첨가하였다. RM을 아르곤으로 퍼징하고, 시험관 내에 밀봉시켰다. RM을 90℃에서 16 시간 동안 가열한 후, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 FCC(헥산 중의 40% EtOAc에 이어서 DCM 중의 0-10% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 녹색 고체로서 얻었다. Y = 20%. MS ES⁺: 504.

[1007]

단계 2: (2R)-3-{4-[(디메틸아미노)메틸]-1H-피라졸-1-일}-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로판산 히드록로라이드. 벤질 (2R)-3-{4-[(디메틸아미노)메틸]-1H-피라졸-1-일}-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트(31 mg, 0.06 mmol)를 MeOH(5 ml) 중에 파아(Parr) 반응기 내에서 용해시켰다. 1,1,2-트리클로로에탄(6 μl, 0.07 mmol) 및 탄소상 팔라듐(10%, 0.05 g)을 첨가하였다. RM을 수소 대기 하에서 16 시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트를 통하여 여과하고, MeOH로 세정하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 최소 부피의 MeOH 중에 용해시키고, 디에틸 에테르로 침전시키고, 생성된 고체를 여과하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. MS ES⁺: 413. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.91 (s, 1H),

5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 4H), 2.74 - 2.62 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.00 - 1.86 (m, 4H).

[1008] 실시예 94. 에틸 2-[(2,4-디메틸티오펜-3-일)카르바모일]옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[1009]

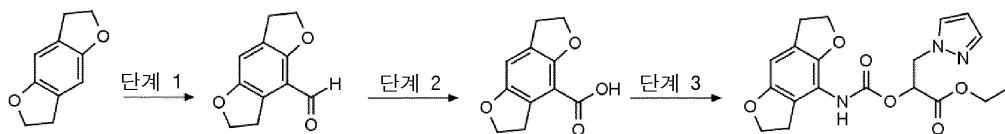
[1010] 단계 1: 2,4-디메틸티오펜-3-카르복실산. THF(20 ml) 중의 4-메틸티오펜-3-카르복실산(0.5 g, 3.5 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중의 1.6 M, 5 ml, 8.0 mmol)을 -78℃에서 N₂ 대기 하에서 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 교반하였다. THF(20 ml) 중의 요오도메탄(0.24 ml, 3.8 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 교반한 후, 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄(50 ml)에 붓고, 생성된 용액/현탁액을 진공 하에서 농축시켰다. 수성 층을 DCM(70 ml)으로 추출하고, 감압 하에서 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 디에틸 에테르(2×20 ml)를 사용한 분쇄에 의하여 정제한 후, 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 얻었다. Y = 74%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

[1011]

단계 2: 에틸 2-[(2,4-디메틸티오펜-3-일)카르바모일]옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 톨루엔(10 ml) 중의 2,4-디메틸티오펜-3-카르복실산(0.2 g, 1.28 mmol)의 용액에 디페닐포스포릴 아지드(0.38 g, 1.41 mmol)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.20 g, 1.53 mmol)을 0℃에서 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. RM을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 톨루엔(5 ml) 중의 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(0.20 g, 1.28 mmol)(합성은 실시예 49를 참조함)를 첨가하였다. 1-(이소시아나토메틸)-2-메틸벤젠(0.94 g, 5.12 mmol)을 0℃에서 첨가하고, RM을 120℃에서 5 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각되도록 하였다. RM을 진공 하에서 농축시키고, 디에틸 에테르(2×20 ml)로 분쇄시키고, 생성된 고체를 여과하였다. 이를 정제용 HPLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. Y = 9%. MS ES⁺: 338.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1012]

실시예 95. 에틸 2-[(4,10-디옥사트리시클로[7.3.0.0^{3,7}]도데카-1(9),2,7-트리엔-2-일)-카르바모일]옥시)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트



[1013]

[1014] 단계 1: 4,10-디옥사트리시클로[7.3.0.0^{3,7}]도데카-1(9),2,7-트리엔-2-카르브알데히드. 무수 DCM(11.5 ml) 중의 4,10-디옥사트리시클로[7.3.0.0^{3,7}]도데카-1,3(7),8-트리엔(0.55 g, 3.39 mmol)의 교반된 용액에 염화주석(IV)(1.11 g, 4.27 mmol)을 첨가하고, RM을 5 분 동안 교반하였다. DCM(0.6 ml) 중의 디클로로메틸 메틸 에테르(0.39 g, 3.39 mmol)를 N₂ 대기 하에서 0℃에서 첨가하였다. RM을 15 분 동안 0℃에서 교반한 후, 물(25 ml)에 부었다. 수성층을 DCM(2×30 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 3M HCl(15 ml)로 세정하였다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 FCC(헥산 중의 0.5% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. Y = 49%. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.31 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.70 (t, J = 9 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 9 Hz, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 2H).

[1015]

단계 2: 4,10-디옥사트리시클로[7.3.0.0^{3,7}]도데카-1(9),2,7-트리엔-2-카르복실산. 아세톤(3 ml) 중의 4,10-디옥

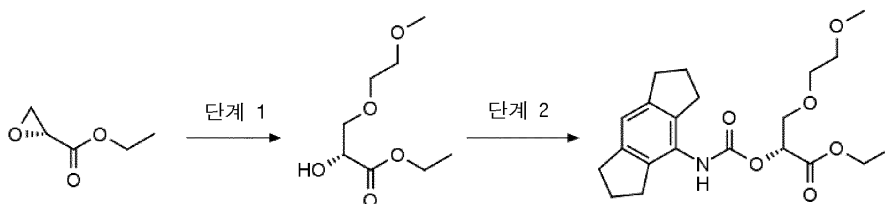
사트리시클로[7.3.0.0^{3,7}]도데카-1(9),2,7-트리엔-2-카르브알데히드(0.32 g, 1.68 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 술폰산(0.245 g, 2.52 mmol)을 첨가하였다. 물(0.5 ml) 중의 아염소산나트륨(0.196 g, 2.17 mmol)의 용액을 적가하고, RM을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. RM을 저온수(20 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(3×30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 미정제 생성물을 펜탄(3×30 ml)으로 분쇄하고, 여과하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다. Y = 77%. MS ES⁺: 207.0.

[1016]

단계 3: 에틸 2-[(4,10-디옥사트리시클로[7.3.0.0^{3,7}]도데카-1(9),2,7-트리엔-2-일)카르바모일]옥시]-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트. 톨루엔(5 ml) 중의 4,10-디옥사트리시클로[7.3.0.0^{3,7}]도데카-1(9),2,7-트리엔-2-카르복실산(0.280 g, 1.35 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(0.50 ml, 4.07 mmol) 및 에틸 2-히드록시-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트(0.250 g, 1.35 mmol)(합성은 실시예 49를 참조함)를 첨가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 디페닐 포스포릴아지드(1.11 g, 4.07 mmol)를 첨가하고, RM을 마이크로파 반응기 내에서 100℃에서 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 저온수(25 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(3×30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 FCC(헥산 중의 50% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하고, 정제용 HPLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 얻었다. Y = 2%. MS ES⁺: 388.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 - 7.13 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 3H). 2H는 용매 피크에 의하여 모호함.

[1017]

실시예 96. 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(2-메톡시에톡시)프로파노에이트



[1018]

[1019]

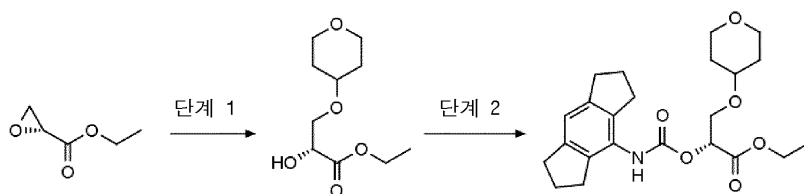
단계 1: 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(2-메톡시에톡시)프로파노에이트. EtOAc(1 ml) 중의 에틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(100 mg, 0.86 mmol)(합성은 실시예 5AY를 참조함)의 용액에 2-메톡시에탄올(475 μl, 6.0 mmol) 및 마그네슘 트리플루오로메탄-술포네이트(444 mg, 1.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 FCC(석유 중의 9-25% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 42%. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.32 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1020]

단계 2: 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(2-메톡시에톡시)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(2-메톡시에톡시)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(33% EtOAc/헥산)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 17%. MS ES⁺: 392.1. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.01 (s, 1H), 6.50 - 6.42 (br. s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.78 - 3.51 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 8H), 2.08 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1021]

실시예 97. 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(옥산-4-일옥시)프로파노에이트



[1022]

[1023]

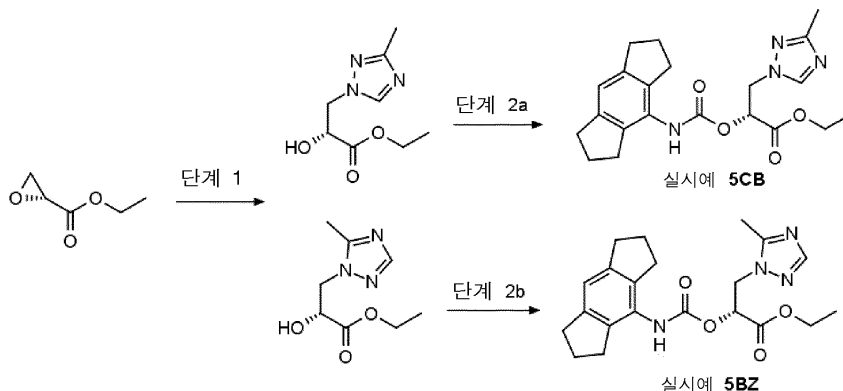
단계 1: 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(옥산-4-일옥시)프로파노에이트. EtOAc(1 ml) 중의 에틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(150 mg, 1.29 mmol)(합성은 실시예 5AY를 참조함)의 용액에 테트라히드로피란-4-올(155 μ l, 1.55 mmol) 및 마그네슘 트리플루오로메탄-술포네이트(666 mg, 2.07 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 36 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 FCC(석유 중의 5-10% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 14%. ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.34 - 4.18 (m, 3H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.05 (d, J = 7 Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1024]

단계 2: 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(옥산-4-일옥시)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(옥산-4-일옥시)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(50% EtOAc/헥산)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 10%. MS ES⁺: 418.3. ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.01 (s, 1H), 6.50 - 6.46 (br. s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 4.02 - 3.83 (m, 4H), 3.65 - 3.33 (m, 3H), 2.93 - 2.80 (m, 8H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1025]

실시예 98. 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트 및 에틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트



[1026]

[1027]

단계 1: 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트 및 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. EtOH(15 ml) 중의 에틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(1.50 g, 12.9 mmol)(합성은 실시예 5AY를 참조함)의 용액에 5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(2.68 g, 32.3 mmol) 및 DIPEA(5.40 ml, 31.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 미정제물을 정제용 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18 250*50 mm*10 μ m; 액체 상: [A - TFA/H₂O = 0.075% v/v; B-ACN] B%: 1%-20%, 20 min)에 의하여 정제하여 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트(12% 수율)를 황색 오일로서 및 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트(10% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. **에틸 (2R)-2-히드록시-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트 분석:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 5.70 - 5.30 (br. s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 4.13 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H). **에틸 (2R)-2-히드록시-3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트 분석:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 6.45 - 6.10 (br. s, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 3H), 4.11 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1028]

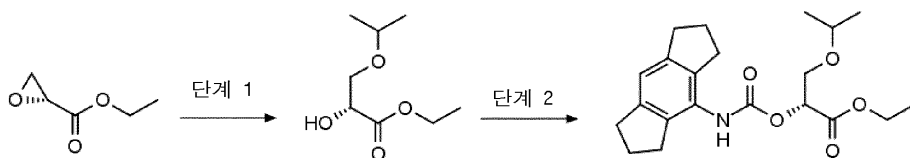
단계 2a: 에틸 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 FCC(0-17% EtOAc/헥산)에 이어서 정제용 HPLC(컬럼: 아겔라 두라셀(Agela Durashell) C18 150*25, 5 μ m; 액체 상: [A-H₂O 중의 10 mM NH₄HCO₃; B-ACN] B%: 39%-69%, 10 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 1%. MS ES⁺: 399.2. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.26 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 4H), 2.83 - 2.74 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1029]

단계 2b: 에틸 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(9% MeOH/DCM)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 얻었다. Y = 1%. MS ES⁺: 399.2. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.73 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 4H), 2.73 - 2.63 (br. s, 4H), 2.02 - 1.95 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1030]

실시예 99. 에틸 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(프로판-2-일옥시)프로파노에이트



[1031]

[1032]

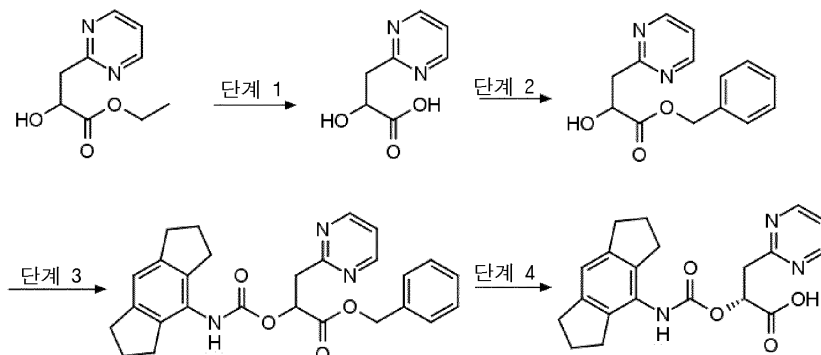
단계 1: 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(프로판-2-일옥시)프로파노에이트. EtOAc(1 ml) 중의 에틸 (2R)-옥시란-2-카복실레이트(100 mg, 0.86 mmol)(합성은 실시예 5A를 참조함)의 용액에 프로판-2-올(462 μ l, 6.03 mmol) 및 마그네슘 트리플루오로메탄술포네이트(444 mg, 1.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 FCC(석유 중의 5-17% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 69%. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.35 - 4.16 (m, 3H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 6H).

[1033]

단계 2: 에틸 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(프로판-2-일옥시)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 에틸 (2R)-2-히드록시-3-(프로판-2-일옥시)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(석유 중의 25% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 10%. MS ES⁺: 376.3. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.00 (s, 1H), 6.50 - 6.42 (br. s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 8H), 2.12 - 2.01 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.21 - 1.12 (br. s, 6H).

[1034]

실시예 100. (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(피리미딘-2-일)프로판산



[1035]

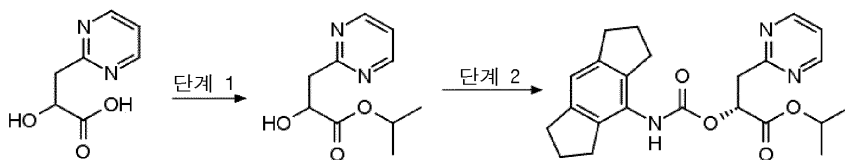
[1036] **단계 1: 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로판산**. THF(180 ml) 및 H₂O(180 ml) 중의 에틸 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트(26.0 g, 133 mmol)(합성은 실시예 5BP를 참조함)의 혼합물에 LiOH·H₂O(7.31 g, 174 mmol)를 한번에 10 내지 20℃에서 첨가하였다. RM을 10 및 20℃ 사이에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 THF를 제거하고, 수성 용액을 얻었다. 이를 EtOAc(3×40 ml)로 세정하였다. 수성 층을 1M HCl로 pH ~3으로 산성화한 후, 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. Y = 정량적. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.31 (dd, J = 14, 4 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14, 10 Hz, 1H). 교환 가능한 양성자는 보이지 않았음.

[1037] **단계 2: 벤질 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트**. 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로판산(10.0 g, 59 mmol) 및 벤질 알콜(70 ml)의 혼합물에 H₂SO₄(317 μl, 5.9 mmol)를 한번에 10 및 20℃ 사이에서 첨가하였다. RM을 45℃로 가온시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, FCC(석유 에테르 중의 0-60% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 19%. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.62 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.15 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H).

[1038] **단계 3: 벤질 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트** 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 벤질 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 FCC(석유 중의 0-60% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 27%. MS ES⁺: 458.1. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.64 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.34 (s, 4H), 7.15 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.85 (t, J = 6 Hz, 1H), 5.30 - 5.17 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 4H), 2.11 - 1.93 (m, 4H).

[1039] **단계 4: (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로판산** MeOH(20 ml) 중의 벤질 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트(790 mg, 1.73 mmol)의 용액에 10% Pd/C(1.73 mmol)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 혼합물을 H₂(15 psi) 하에서 15℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(컬럼: 워터스 엑스브릿지(Waters Xbridge)(150*25, 5 μm; 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 14%-44%, 12 min)에 의하여 정제하여 라세미 생성물을 얻었다. 이를 키랄 SFC(컬럼: 다이셀 키랄팩 IC (250 mm*30 mm, 5 μm); 이동상: [EtOH 중의 0.1% NH₃·H₂O]; B%: 45%, 6 min)에 의하여 분리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 원하는 (R)-거울상이성질체는 피크 1이다. Y = 15%. MS ES⁺: 368.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.52 - 5.45 (m, 1H), 3.58 - 3.38 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 4H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 1.97 - 1.85 (m, 4H). CO₂H는 보이지 않았음.

[1040] **실시예 101. 프로판-2-일 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트**



[1041]

[1042] **단계 1: 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트**. 이소프로판올(70 ml) 중의 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로판산(10.0 g, 59.5 mmol)(합성은 실시예 5CC를 참조함)의 혼합물에 H₂SO₄(317 μl, 5.95 mmol)를 한번에 10 및 20℃ 사이에서 첨가하였다. RM을 45℃에서 16 시간 동안 가열하였다. RM을 수성 NaHCO₃로 pH ~8로 염기화한 후, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 수성 용액/현탁액을 EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 FCC(0-50% EtOAc/석유 에테르)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 23%. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) 8.68 (d, J = 5 Hz, 2H),

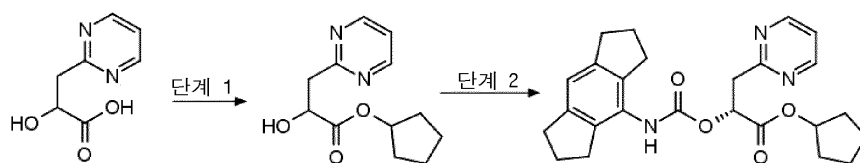
7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.14 - 5.03 (m, 1H), 4.71 (br. s, 1H), 4.27 (br. s, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6 Hz, 3H).

[1043]

단계 2: 프로판-2-일 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 FCC(석유 중의 0-60% EtOAc)에 의하여 정제하여 상기 생성물의 라세미 혼합물을 백색 고체로서 얻었다. 거울상이성질체를 키랄 SFC(컬럼: 다이셀 키랄팩 AY-H(250 mm*30 mm, 5 μ m); 이동상: EtOH; B%: 45%, 8 min)에 의하여 분리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 원하는 (R)-거울상이성질체는 피크 1이다. Y = 8%. MS ES⁺: 410.2. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) 8.70 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.26 (br. s, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 3.56 (br. s, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 4H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.10 - 1.98 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6 Hz, 3H).

[1044]

실시예 102. 시클로펜틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트



[1045]

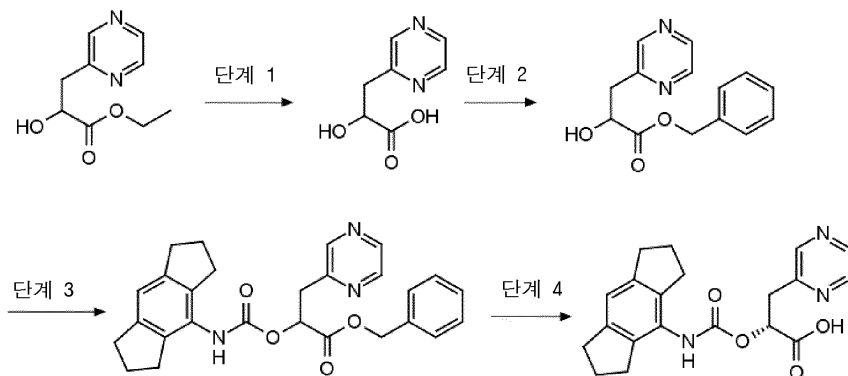
[1046]

단계 1: 시클로펜틸 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트. 시클로펜탄올(70 ml) 중의 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로판산(10.0 g, 59.5 mmol)(합성은 실시예 5CC를 참조함)의 혼합물에 H₂SO₄(317 μ l, 5.95 mmol)를 한번에 10 및 20°C 사이에서 첨가하였다. RM을 45°C에서 16 시간 동안 가열하였다. RM을 수성 NaHCO₃로 pH ~8로 염기화시킨 후, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 수성 용액/현탁액을 EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 FCC(0-60% EtOAc/석유 에테르)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 15%. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 4.41 - 4.11 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.46 (m, 6H).

[1047]

단계 2: 시클로펜틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 시클로펜틸 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 FCC(석유 중의 0-60% EtOAc)에 의하여 정제하여 생성물의 라세미 혼합물을 백색 고체로서 얻었다. 거울상이성질체를 키랄 SFC(컬럼: 다이셀 키랄팩 AY-H(250 mm*30 mm, 5 μ m); 이동상: IPA; B%: 45%, 20 min)에 의하여 분리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 원하는 (R)-거울상이성질체는 피크 1이다. Y = 5%. MS ES⁺: 436.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (br. s, 1H), 8.77 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.54 - 5.44 (m, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 3.40 (br. s, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 4H), 2.62 (br. s, 4H), 1.93 (br. s, 4H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.44 (m, 6H).

[1048] 실시예 103. (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(피라진-2-일)프로판산



[1049]

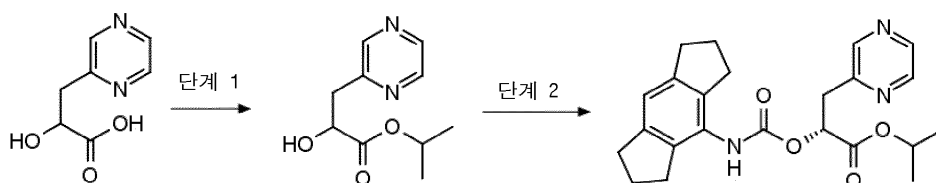
[1050] **단계 1: 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로판산.** EtOH(42 ml) 중의 에틸 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로파노에이트(6.00 g, 30.5 mmol)(합성은 실시예 5BQ를 참조함)의 용액에 2M NaOH(18.3 ml, 36.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 진공 하에서 농축시켜 수성 용액을 얻었다. 이를 에틸 아세테이트(2×20 ml)로 세정하고, 수성 상을 pH ~2로 조절하고, 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었으며, 정제하지 않고 사용하였다. Y = 정량적. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.54 - 8.53 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H). 교환 가능한 양성자는 보이지 않았음.

[1051] **단계 2: 벤질 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로파노에이트.** 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로판산(10.0 g, 59 mmol) 및 벤질 알코올(70 ml)의 혼합물에 H₂SO₄(317 μl, 5.9 mmol)를 한번에 10 및 20℃ 사이에서 첨가하였다. RM을 45℃로 가온시키고, 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, FCC(석유 에테르 중의 0-60% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1052] **단계 3: 벤질 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(피라진-2-일)프로파노에이트** 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 벤질 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 FCC(석유 중의 0-50% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 22%. MS ES⁺: 458.1. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.50 - 8.42 (m, 3H), 7.35 (s, 5H), 7.00 (s, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 5.29 - 5.16 (m, 2H), 3.42 (br. s, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 4H). NH는 보이지 않았음.

[1053] **단계 4: (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(피라진-2-일)프로판산** MeOH(8 ml) 중의 벤질 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(피라진-2-일)프로파노에이트(400 mg, 0.87 mmol)의 용액에 10% Pd/C(0.87 mmol)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 대기 하에서 실온에서 25 분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 라세미 생성물을 얻었다. 이를 키랄 SFC(컬럼: 다이셀 키랄팩 IC(250 mm×30 mm, 5 μm); 이동상: [EtOH 중의 0.1% NH₃·H₂O]; B%: 35%, 8 min)에 의하여 분리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 원하는 (R)-거울상이성질체는 피크 2이다. Y = 45%. MS ES⁺: 368.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (br. s, 1H), 8.65 - 8.50 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 3.34 - 3.21 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 4H), 2.65 - 2.52 (m, 4H), 1.97 - 1.82 (m, 4H).

[1054] 실시예 104. 프로판-2-일 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(피라진-2-일)프로파노에이트

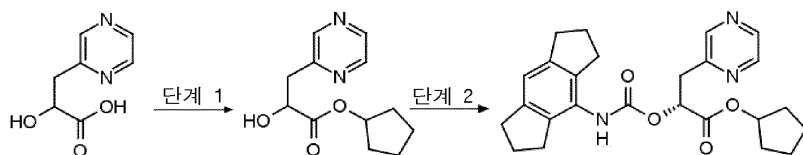


[1055]

[1056] **단계 1: 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로파노에이트.** 이소프로판올(28 ml) 중의 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로판산(4.00 g, 23.8 mmol, 1.0 eq)(합성은 실시예 5CF를 참조함)의 용액에 4-(디메틸아미노)피리딘(290 mg, 2.38 mmol)를 첨가한 후, 옥살릴 클로라이드(2.29 ml, 26.2 mmol)를 적가하였다. RM을 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 FCC(0 내지 15% EtOAc/석유 에테르)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다. Y = 24%. ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.53 - 8.49 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 1.27 - 1.20 (m, 6H).

[1057] **단계 2: 프로판-2-일 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로파노에이트.** 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 FCC(석유 중의 0-50% EtOAc)에 의하여 정제하여 생성물의 라세미 혼합물을 백색 고체로서 얻었다. 거울상이성질체를 키랄 SFC(컬럼: 다이셀 키랄팩 AD-H(250 mm *30 mm, 5 μm); 이동상: EtOH; B%: 30%, 6 min)에 의하여 분리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 원하는 (R)-거울상이성질체는 피크 1이다. Y = 31%. MS ES⁺: 410.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (br. s, 1H), 8.72 - 8.51 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 4.98 - 4.85 (m, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 4H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 4H), 1.16 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6 Hz, 3H).

[1058] **실시예 105. 시클로펜틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로파노에이트**

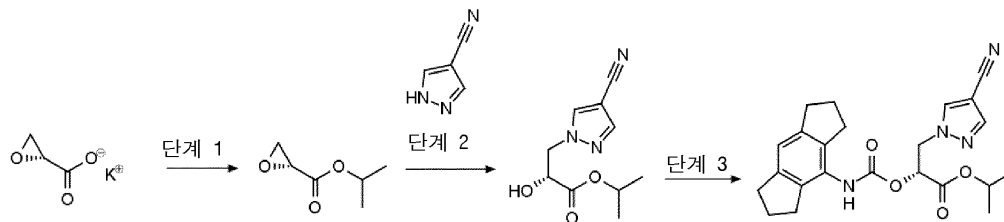


[1059]

[1060] **단계 1: 시클로펜틸 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로파노에이트.** 시클로펜탄올(28 ml) 중의 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로판산(4.00 g, 23.7 mmol)(합성은 실시예 5CF를 참조함)의 용액에 DMAP(290 mg, 2.38 mmol)를 첨가한 후, 옥살릴 클로라이드(2.29 ml, 26.1 mmol)를 적가하였다. RM을 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 FCC(0 내지 15% EtOAc/석유 에테르)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다. Y = 28%. ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.52 - 8.50 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.30 - 5.23 (m, 1H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 3.39 - 3.26 (m, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 1.90 - 1.55 (m, 8H).

[1061] **단계 2: 시클로펜틸 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피라진-2-일)프로파노에이트.** 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 시클로펜틸 2-히드록시-3-(피라진-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 FCC(석유 중의 0-50% EtOAc)에 의하여 정제하여 생성물의 라세미 혼합물을 백색 고체로서 얻었다. 거울상이성질체를 키랄 SFC(컬럼: 다이셀 키랄팩 AD-H(250 mm *30 mm, 5 μm); 이동상: [0.1% NH₃ · H₂O/MeOH]; B%: 26%, 20 min)에 의하여 분리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 원하는 (R)-거울상이성질체는 피크 2이다. Y = 35%. MS ES⁺: 436.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 - 9.06 (br. s, 1H), 8.73 - 8.66 (br. s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 4H), 2.66 - 2.59 (m, 4H), 2.00 - 1.88 (m, 4H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 6H).

[1062] **실시예 108. 프로판-2-일 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트**



[1063]

[1064]

단계 1: 프로판-2-일 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트. DCM(150 ml) 중의 포타슘 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트 (30.0 g, 237 mmol)(합성은 실시예 5AJ를 참조함)의 혼합물에 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(54.2 g, 238 mmol) 및 2-브로모프로판(117 g, 951 mmol)을 한번에 실온에서 N₂ 하에서 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 16 시간 동안 교반하였다. RM을 냉각되도록 하고, H₂O(500 ml)에 붓고, 5 분 동안 교반하였다. 수성 상을 디클로로메탄(100 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 염수(200 ml)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 FCC(0 내지 50% EtOAc/석유)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.16 - 5.04 (m, 1H), 3.39 - 3.37 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 6H).

[1065]

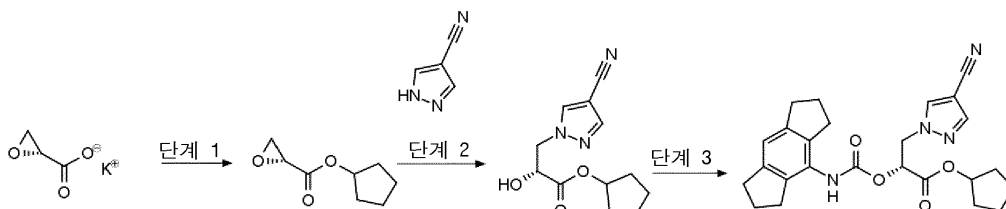
단계 2: 프로판-2-일 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트. 마이크로파 시험관 내에서 프로판-2-일 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(2.00 g, 15.4 mmol) 및 4-시아노피라졸(3.58 g, 38.4 mmol)을 이소프로판올(10 ml) 중에 용해시켰다. RM을 마이크로파 반응기 내에서 100℃에서 3 시간 동안 가열하였다. RM을 진공 하에서 농축시킨 후, 정제용 HPLC(컬럼: 아겔라 이노발 ODS-2 100 mm*350 mm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 5%-25%, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. MS ES⁺: 224.2. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.13 - 5.06 (m, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 6H).

[1066]

단계 3: 프로판-2-일 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 프로판-2-일 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18 250*50 mm*10 μm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 50%-80%, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 26%. MS ES⁺: 423.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 4H), 2.74 - 2.60 (m, 4H), 1.99 - 1.92 (m, 4H), 1.23 - 1.16 (m, 6H).

[1067]

실시예 109. 시클로펜틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트



[1068]

[1069]

단계 1: 시클로펜틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트. 디클로로메탄(250 ml) 중의 포타슘 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(50.0 g, 396 mmol)(합성은 실시예 5AJ를 참조함) 및 시클로프로필 브로마이드(236 g, 1.59 mol)의 혼합물에 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(90.3 g, 396 mmol)를 한번에 실온에서 N₂ 하에서 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, 물(1,500 ml)에 붓고, 5 분 동안 교반하였다. 수성 상을 디클로로메탄(200 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 염수(200 ml)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 FCC(0 내지 50% EtOAc/석유)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 22%. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.29 - 5.22 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H),

2.95 - 2.85 (m, 2H), 1.89 - 1.58 (m, 8H).

[1070]

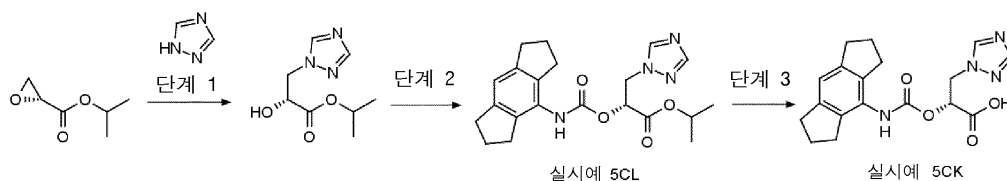
단계 2: 시클로펜틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트. 마이크로파 시험관 내에서 시클로펜틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(1.50 g, 9.60 mmol) 및 4-시아노피라졸(2.24 g, 24.0 mmol)을 시클로펜탄올(10 ml) 중에 용해시켰다. RM을 마이크로파 반응기 내에서 100℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC(컬럼: 아겔라 이노발 ODS-2 250*80 mm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 12%-42%, 30 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. MS ES⁺: 250.2. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 1.95 - 1.55 (m, 8H).

[1071]

단계 3: 시클로펜틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 시클로펜틸 (2R)-3-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18 250*50 mm*10 μm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 50%-80%, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 5%. MS ES⁺: 449.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 2H), 4.73 - 4.67 (m, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 4H), 1.99 - 1.94 (m, 4H), 1.77 - 1.54 (m, 8H).

[1072]

실시예 110. (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로판산 및 프로판-2-일 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트



[1073]

[1074]

단계 1: 프로판-2-일 (2R)-2-히드록시-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. 마이크로파 시험관 내에서 프로판-2-일 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(2.00 g, 15.4 mmol)(합성은 실시예 5CI를 참조함) 및 1H-1,2,4-트리아졸(2.65 g, 38.4 mmol)을 이소프로판올(10 ml) 중에 용해시켰다. RM을 마이크로파 반응기 내에서 100℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC(컬럼: 아겔라 이노발 ODS-2 250*80 mm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 0%-21%, 30 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. MS ES⁺: 200.1. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 6H).

[1075]

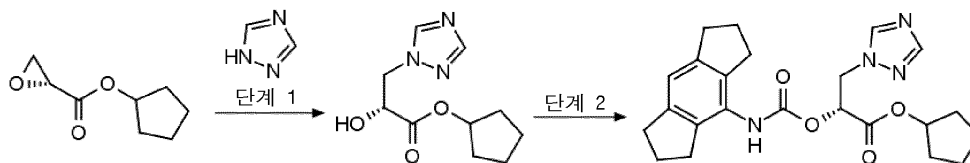
단계 2: 프로판-2-일 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 프로판-2-일 (2R)-2-히드록시-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18 250*50 mm*10 μm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 45%-75%, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 25%. MS ES⁺: 399.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 4H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.00 - 1.90 (m, 4H), 1.24 - 1.17 (m, 6H).

[1076]

단계 3: (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로판산. 1,4-디옥산(5 ml) 중의 프로판-2-일 (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트(400 mg, 1.00 mmol)의 혼합물에 4M HCl(5 ml)을 한번에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. RM을 감압 하에서 농축시키고, 정제용 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18 200*40 mm*10 μm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 20%-55%, 10 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 28%. MS ES⁺: 357.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.46 - 13.28 (br. s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.74 - 4.66

(m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 4H), 2.82 - 2.78 (m, 4H), 1.98 - 1.92 (m, 4H).

[1077] 실시예 111. 시클로펜틸 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트

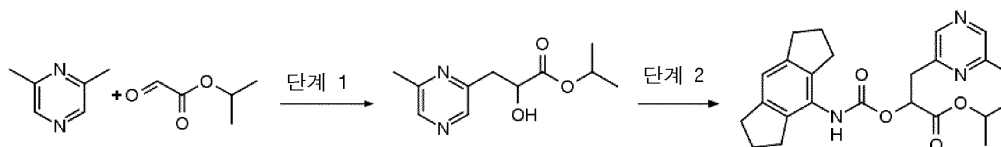


[1078]

[1079] 단계 1: 시클로펜틸 (2R)-2-히드록시-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. 마이크로파 시험관 내에서 시클로펜틸 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(1.00 g, 6.40 mmol)(합성은 실시예 5CJ를 참조함) 및 1H-1,2,4-트리아졸(1.11 g, 16.0 mmol)을 시클로펜탄올(7 ml) 중에 용해시켰다. RM을 마이크로파 반응기 내에서 100℃에서 3 시간 동안 가열하였다. RM을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제용 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18 250*50 mm*10 μm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 10%-40%, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 46%. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 1.89 - 1.61 (m, 8H).

[1080] 단계 2: 시클로펜틸 (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 A에 따라 시클로펜틸 (2R)-2-히드록시-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18 250*50 mm*10 μm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 50%-80%, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 5%. MS ES⁺: 425.1. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.25 - 5.20 (m, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 4H), 2.80 - 2.71 (m, 4H), 2.06 - 2.00 (m, 4H), 1.87 - 1.61 (m, 8H).

[1081] 실시예 112. 프로판-2-일 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(6-메틸피라진-2-일)프로파노에이트



[1082]

[1083] 단계 1: 프로판-2-일 2-히드록시-3-(6-메틸피라진-2-일)프로파노에이트. 디옥산(8 ml) 중의 이소프로필 2-옥소아세테이트(1.13 g, 9.71 mmol)의 용액에 2,6-디메틸피라진(1.0 g, 9.25 mmol) 및 디아세톡시철(80 mg, 462 μmol)을 N₂ 하에서 첨가하였다. RM을 120℃에서 42 시간 동안 가열하였다. 반응을 진공 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 FCC(0-10% MeOH/DCM)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다. Y = 9%. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.18 - 4.99 (m, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 1H), 3.82 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.27 - 1.24 (m, 6H).

[1084] 단계 2: 프로판-2-일 2-[[[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(6-메틸피라진-2-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(6-메틸피라진-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(석유 중의 50% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 14%. MS ES⁺: 424.4. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.38 - 8.30 (br. s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.29 - 6.19 (br. s, 1H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 2 H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 - 2.70 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 4H), 1.29 - 1.25 (m, 6H).

[1085] 실시예 113. 프로판-2-일 2-[[3-(3-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시]-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트

[1086]

[1087]

[1088]

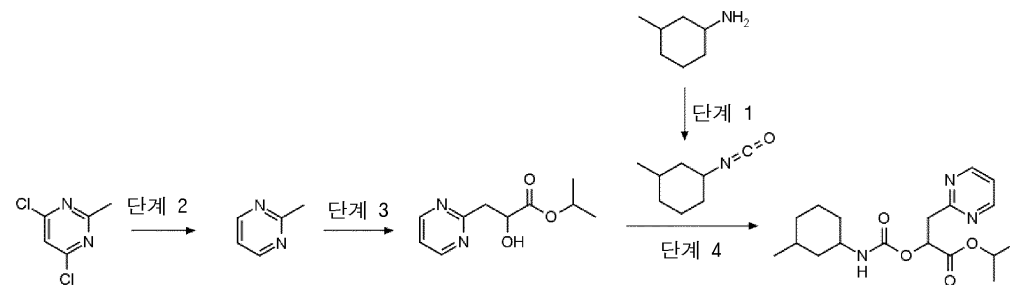
[1089]

[1090]

[1091]

[1092]

[1093]



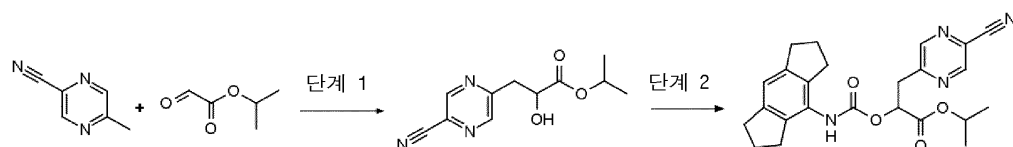
단계 1: 1-이소시아나토-3-메틸시클로헥산. DCM(3 ml) 중의 트리포스젠(655 mg, 2.21 mmol)의 용액에 3-메틸시클로헥산아민(250 mg, 2.21 mmol) 및 트리에틸아민(655 μ l, 4.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. 이 화합물을 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

단계 2: 2-메틸피리미딘. 메탄올(1.32 l) 및 H₂O(1.10 l) 중의 4,6-디클로로-2-메틸-피리미딘(240 g, 1.47 mol)의 용액에 10% Pd/C(240 g) 및 MgO(240 g, 5.95 mol)를 첨가하였다. RM을 실온에서 H₂ 대기(30 psi) 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 DCM(4×1 l)로 추출하였다. 합한 유기 상을 증류시켜 DCM을 39℃에서 및 메탄올을 65℃에서 1 atm의 대기 하에서 제거하여 표제 화합물을 갈색 액체로서 얻었다. Y = 28%. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.66 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 5 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H).

단계 3: 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트. 디옥산(100 ml) 중의 2-메틸피리미딘(10 g, 106 mmol) 및 이소프로필 2-옥소아세테이트(24.7 g, 212 mmol)의 용액에 디아세톡시철(924 mg, 5.3 mmol)을 한 번에 10 및 20℃ 사이에서 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 48 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 이를 FCC(석유 중의 10 내지 50% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. Y = 22%. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 5 Hz, 1H) 5.20 - 5.07 (m, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6 Hz, 3H).

단계 4: 프로판-2-일 2-[[3-(3-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시]-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트 및 1-이소시아나토-3-메틸시클로헥산을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(2:1 EtOAc/석유, R_f = 0.3)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 52%. MS ES⁺: 350.2. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.69 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 5 Hz, 1H) 5.68 - 5.58 (m, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 2.06 - 1.83 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.31 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 1H), 0.88 (d, J = 3 Hz, 3H), 0.87 - 0.69 (m, 2H).

실시예 114. 프로판-2-일 3-(5-시아노피라진-2-일)-2-[[3-(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]프로파노에이트



단계 1: 프로판-2-일 3-(5-시아노피라진-2-일)-2-히드록시프로파노에이트. 디옥산(7 ml) 중의 5-메틸피라진-2-카르보니트릴(1.0 g, 8.39 mmol)의 용액에 이소프로필 2-옥소아세테이트(1.17 g, 10.07 mmol) 및 디아세톡시철(73 mg, 419 μ mol)을 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. RM을 120℃에서 48 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC(컬럼: 페노메닉스 루나 C18 250×50 mm×10 μ m; 이동상: [물(0.1% TFA)-

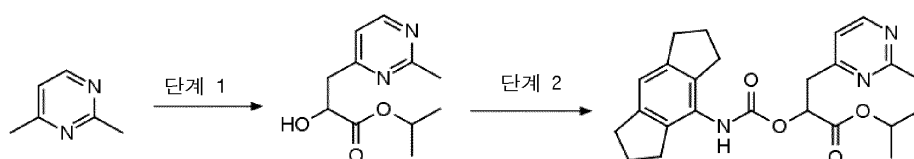
ACN]; B%: 5-35, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일로서 얻었다. Y = 23%. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 1.29 (t, J = 6 Hz, 6H).

[1094]

단계 2: 프로판-2-일 3-(5-시아노피라진-2-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 3-(5-시아노피라진-2-일)-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 HPLC(컬럼: 나노-마이크로 유니실(Nano-Micro Unisil) 8-120 C18 울트라 플러스(Ultra Plus) 250*50 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 47-70, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. Y = 8%. MS ES^+ : 435.3. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.29 - 1.23 (m, 6H).

[1095]

실시예 115. 프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로파노에이트



[1096]

[1097]

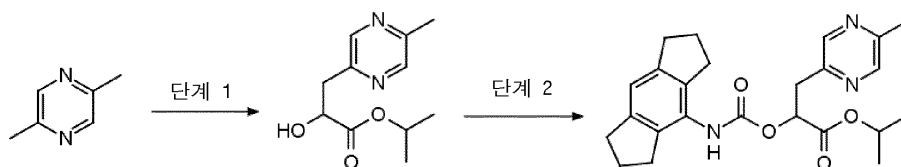
단계 1: 프로판-2-일 2-히드록시-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로파노에이트. 디옥산(7 ml) 중의 2,4-디메틸피리미딘(1.00 g, 9.25 mmol)의 용액에 이소프로필 2-옥소아세테이트(1.18 g, 10.17 mmol) 및 디아세톡시철(80 mg, 0.46 mmol)을 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 48 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 FCC(33-100% EtOAc/석유)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 담갈색 오일로서 얻었다. Y = 14%. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.53 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5 Hz, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 3.27 - 3.04 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 6H).

[1098]

단계 2: 프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(2-메틸피리미딘-4-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 HPLC(컬럼: 엑스티메이트(Xtimate) C18 10 μ 250 mm*50 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40-60, 25 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 2%. MS ES^+ : 424.3. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.58 (br. s, 1H), 7.32 (br. s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.45 (br. s, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 4H), 2.77 - 2.61 (m, 9H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.27 - 1.23 (m, 6H).

[1099]

실시예 116. 프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(5-메틸피라진-2-일)프로파노에이트



[1100]

[1101]

단계 1: 프로판-2-일 2-히드록시-3-(5-메틸피라진-2-일)프로파노에이트. 디옥산(5 ml) 중의 이소프로필 2-옥소아세테이트(564 mg, 4.85 mmol)의 용액에 2,5-디메틸피라진(0.50 g, 4.62 mmol) 및 디아세톡시철(24 mg, 0.14 mmol)을 N_2 하에서 첨가하였다. 반응을 140°C에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시킨 후, 정제용 HPLC에 이어서 FCC(DCM 중의 9% MeOH)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. Y = 17%. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 4.61 -

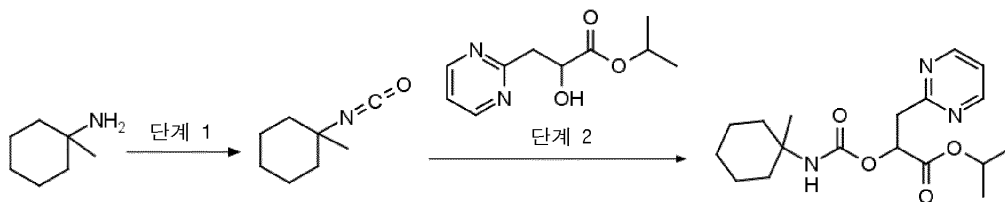
4.56 (m, 1H), 3.67 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.35 - 3.09 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.27 - 1.24 (m, 6H).

[1102]

단계 2: 프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(5-메틸피라진-2-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(5-메틸피라진-2-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(1:1 EtOAc/석유)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 18%. MS ES⁺: 424.2. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.43 (br. s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.27 (br. s, 1H) 5.50 - 5.42 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 4H), 2.75 - 2.62 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.14 - 1.94 (m, 4H), 1.28 - 1.24 (m, 6H).

[1103]

실시예 117. 프로판-2-일 2-[(1-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트



[1104]

[1105]

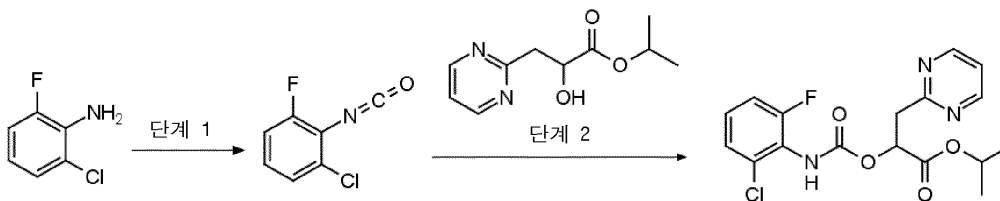
단계 1: 1-이소시아나토-1-메틸시클로헥산. 0℃로 질소 하에서 냉각시킨 DCM(2 ml) 중의 트리포스젠(393 mg, 1.33 mmol)의 혼합물에 1-메틸시클로헥산아민(150 mg, 1.33 mmol) 및 트리에틸아민(369 μl, 2.65 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었으며, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다. Y = 100%.

[1106]

단계 2: 프로판-2-일 2-[(1-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트(합성은 실시예 5C0를 참조함) 및 1-이소시아나토-1-메틸시클로헥산을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(2:1 EtOAc/석유)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 점으로서 얻었다. Y = 9%. MS ES⁺: 350.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.69 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 8H), 1.29 - 1.25 (m, 6H), 1.22 (d, J = 6 Hz, 3H).

[1107]

실시예 118. 프로판-2-일 2-[(2-클로로-6-플루오로페닐)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트



[1108]

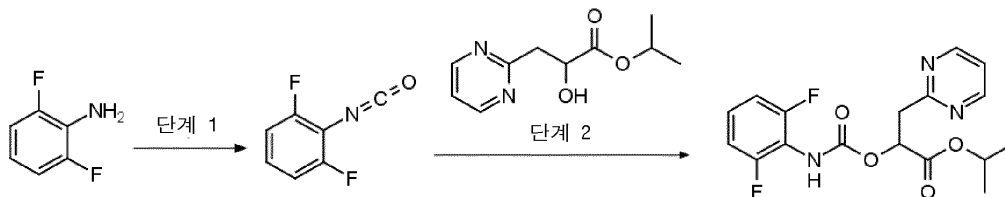
[1109]

단계 1: 1-클로로-3-플루오로-2-이소시아나토벤젠. DCM(3 ml) 중의 트리포스젠(408 mg, 1.37 mmol)의 용액에 2-클로로-6-플루오로-아닐린(200 mg, 1.37 mmol)을 첨가하였다. RM을 0℃로 냉각시키고, 트리에틸아민(402 μl, 2.89 mmol)으로 처리하였다. RM을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 얻고, 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS ES⁺: 204.2(메탄올 중에서).

[1110]

단계 2: 프로판-2-일 2-[(2-클로로-6-플루오로페닐)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트(합성은 실시예 5C0를 참조함) 및 1-클로로-3-플루오로-2-이소시아나토벤젠을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(1:1 EtOAc/석유, R_f = 0.4)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 점으로서 얻었다. Y = 28%. MS ES⁺: 382.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.79 - 5.75 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H).

[1111] 실시예 119. 프로판-2-일 2-[[2,6-디플루오로페닐]카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트



[1112]

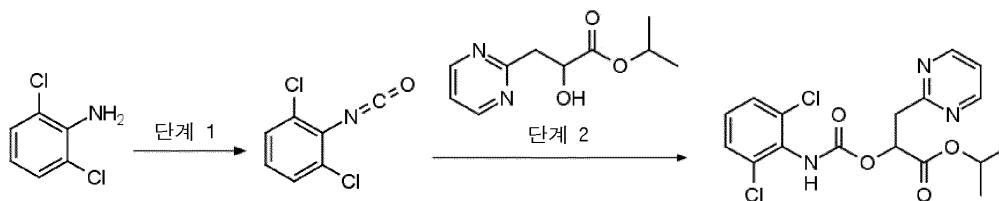
[1113] 단계 1: 1,3-디플루오로-2-이소시아나토벤젠. DCM(3 ml) 중의 트리포스젠(460 mg, 1.55 mmol)의 용액에 2,6-디플루오로-아닐린(200 mg, 1.55 mmol)을 첨가하였다. RM을 0℃로 냉각시키고, 트리에틸아민(453 μ l, 3.25 mmol)으로 처리하였다. RM을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 얻고, 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS ES⁺: 188.3(메탄올 중에서).

[1114]

단계 2: 프로판-2-일 2-[[2,6-디플루오로페닐]카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트(합성은 실시예 5C0를 참조함) 및 1,3-디플루오로-2-이소시아나토벤젠을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(1:1 EtOAc/석유, R_f = 0.4)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 겔로서 얻었다. Y = 12%. MS ES⁺: 366.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H).

[1115]

실시예 120. 프로판-2-일 2-[[2,6-디클로로페닐]카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트



[1116]

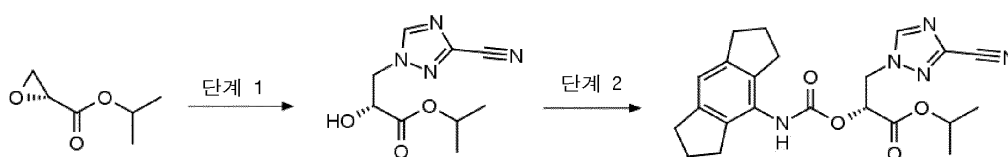
[1117] 단계 1: 1,3-디클로로-2-이소시아나토벤젠. DCM(3 ml) 중의 트리포스젠(366 mg, 1.23 mmol)의 용액에 2,6-디클로로-아닐린(200 mg, 1.23 mmol)을 첨가하였다. RM을 0℃로 냉각시키고, 트리에틸아민(361 μ l, 2.59 mmol)으로 처리하였다. RM을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 얻고, 이를 그 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS ES⁺: 220.2(메탄올 중에서).

[1118]

단계 2: 프로판-2-일 2-[[2,6-디클로로페닐]카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트(합성은 실시예 5C0를 참조함) 및 1,3-디클로로-2-이소시아나토벤젠을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(1:1 EtOAc/석유, R_f = 0.4)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 겔로서 얻었다. Y = 28%. MS ES⁺: 398.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.48 - 6.35 (br. s, 1H), 5.82 - 5.76 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 3.70 - 3.43 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H).

[1119]

실시예 121. 프로판-2-일 (2R)-3-(3-시아노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[[1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일]카르바모일]옥시}프로파노에이트



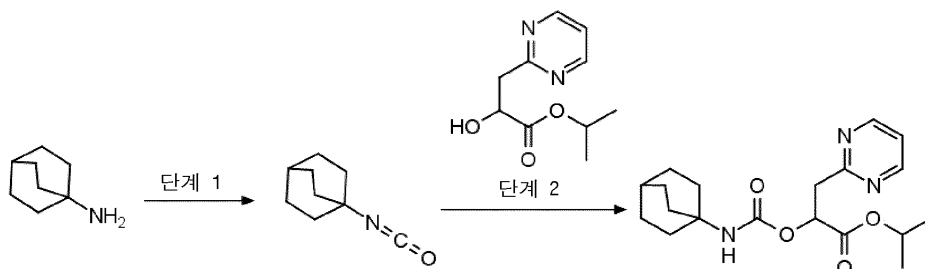
[1120]

[1121] 단계 1: 프로판-2-일 (2R)-3-(3-시아노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트. EtOH(10 ml) 중의

이소프로필 (2R)-옥시란-2-카르복실레이트(0.4 g, 3.07 mmol)(합성은 실시예 5CI를 참조함)의 용액에 1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보닐트릴(723 mg, 7.68 mmol) 및 DIPEA(1.28 ml, 7.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18 250*50 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 5-35, 20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 27%. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.60 (s, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 3H), 1.36 - 1.26 (m, 6H).

[1122] **단계 2: 프로판-2-일 (2R)-3-(3-시아노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트.** 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 (2R)-3-(3-시아노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC(컬럼: 워터스 엑스브릿지 150*50 10 μ m; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 47-67, 12 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 8%. MS ES⁺: 424.1. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.16 - 5.10 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 4H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 4H), 1.29 (t, J = 6 Hz, 6H).

[1123] **실시예 122. 프로판-2-일 2-[(비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바모일]옥시]-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트**

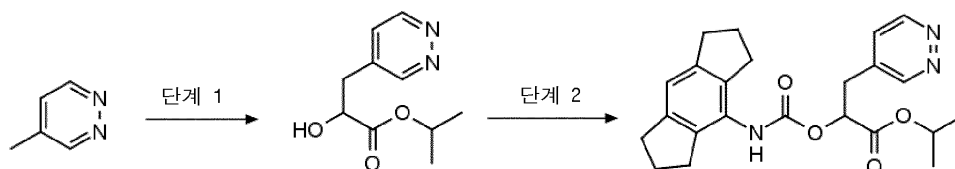


[1124]

[1125] **단계 1: 1-이소시아나토비스클로[2.2.2]옥탄.** 0°C로 냉각시킨 DCM(2 ml) 중의 트리포스젠(119 mg, 399 μ mol)의 용액에 비시클로[2.2.2]옥탄-4-아민(50 mg, 399 μ mol)에 이어서 Et₃N(0.167 ml, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 생성물을 그 다음 단계에 직접 사용하였다. Y = 99%. MS ES⁺: 184.1(메탄올 중에서).

[1126] **단계 2: 프로판-2-일 2-[(비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)카르바모일]옥시]-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트** 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트(합성은 실시예 5CO를 참조함) 및 1-이소시아나토비스클로[2.2.2]옥탄을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 TLC(1:1 EtOAc/석유, R_f = 0.35)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 19%. MS ES⁺: 362.2. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4 + D₂O) δ 8.72 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 1.76 - 1.50 (m, 13H), 1.26 - 1.17 (m, 6H).

[1127] **실시예 123. 프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시]-3-(피리다진-4-일)프로파노에이트**



[1128]

[1129] **단계 1: 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리다진-4-일)프로파노에이트.** 디옥산(5 ml) 중의 4-메틸피리다진(500 mg, 5.31 mmol)의 용액에 이소프로필 2-옥소아세테이트(1.23 g, 10.62 mmol) 및 디아세톡시철(46 mg, 0.27 mmol)을 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 정제용-HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18 250*50 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 1-20, 20 min)에 의하여 직접 정제하여 표제 화합물을 분홍색 오일로서 얻었다. Y = 38%. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-

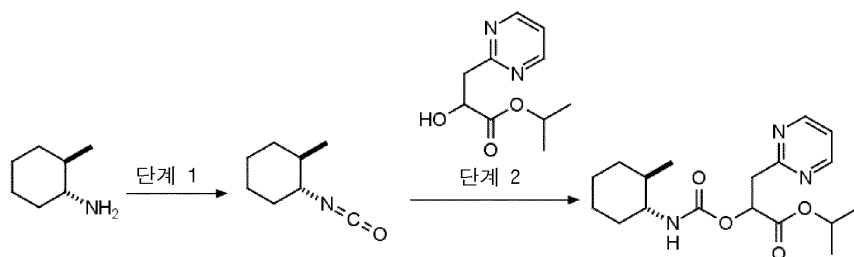
d) δ 9.28 - 9.20 (m, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 1.31 - 1.28 (m, 6H).

[1130]

단계 2: 프로판-2-일 2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}-3-(피리다진-4-일)프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리다진-4-일)프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC(컬럼: 나노-마이크로 크로마실 (Nano-micro Kromasil) C18 100*30 mm 5 μ m; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 40-55, 10 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다. Y = 1%. MS ES⁺: 410.2. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.24 - 9.12 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 3.35 - 3.10 (m, 2H), 2.95 - 2.48 (m, 8H), 2.07 - 2.00 (m, 4H), 1.95 - 1.12 (m, 6H).

[1131]

실시예 124. 프로판-2-일 2-[(트랜스-2-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트



[1132]

[1133]

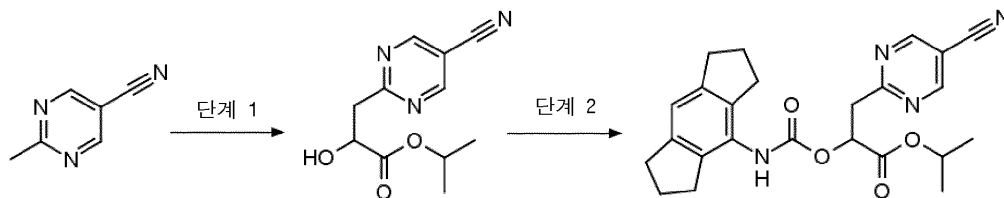
단계 1: 트랜스-1-이소시아나토-2-메틸시클로헥산. DCM(1 ml) 중의 트리포스겐(131 mg, 0.44 mmol)의 혼합물에 트랜스-2-메틸시클로헥산아민(50 mg, 0.44 mmol) 및 Et₃N(89 mg, 0.88 mmol)을 여러 부분으로 나누어 0°C에서 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 100%.

[1134]

단계 2: 프로판-2-일 2-[(트랜스-2-메틸시클로헥실)카르바모일]옥시}-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 2-히드록시-3-(피리미딘-2-일)프로파노에이트(합성은 실시예 5C0를 참조함) 및 트랜스-1-이소시아나토-2-메틸시클로헥산을 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 혼합물을 정제용 HPLC(컬럼: 워터스 엑스브릿지 150*50 mm, 10 μ m; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B%: 30-60, 12 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 5%. MS ES⁺: 350.2. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 5.66 - 5.60 (m, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.65 - 1.62 (m, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 6H), 1.21 - 1.02 (m, 5H), 0.99 - 0.88 (m, 3H).

[1135]

실시예 125. 프로판-2-일 3-(5-시아노피리미딘-2-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트



[1136]

[1137]

단계 1: 프로판-2-일 3-(5-시아노피리미딘-2-일)-2-히드록시프로파노에이트. 디옥산(3 ml) 중의 2-메틸피리미딘-5-카르보니트릴(200 mg, 1.68 mmol) 및 이소프로필 2-옥소아세테이트(585 mg, 5.04 mmol)의 혼합물에 디아세톡시칠(29 mg, 0.17 mmol)을 한번에 N₂ 하에서 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(25 ml)에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 ml)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 FCC(석유 중의 0-100% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. Y = 30%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 5.66 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.29 -

3.20 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 6H).

- [1138] 단계 2: 프로판-2-일 3-(5-시아노피리미딘-2-일)-2-[(1,2,3,5,6,7-헥사히드로-s-인다센-4-일)카르바모일]옥시}프로파노에이트. 표제 화합물은 일반적인 절차 B에 따라 프로판-2-일 3-(5-시아노피리미딘-2-일)-2-히드록시프로파노에이트 및 중간체 A를 출발 물질로 사용하여 생성하였다. 미정제 생성물을 정제용 TLC(SiO₂, 1:1 EtOAc/석유)에 의하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. Y = 34%. MS ES⁺: 435.2. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.95 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.27 - 6.17 (br. s, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 4H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 4H), 1.30 - 1.21 (m, 6H).
- [1139] 실시예 126. 본 개시내용의 화합물의 생물학적 활성
- [1140] 본 개시내용의 화합물의 생물학적 활성은 본원에 기재된 검정을 사용하여 측정하였다.
- [1141] PBMC IC₅₀ 측정 검정
- [1142] 본 개시내용의 화합물은 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 중의 NLRP3 활성화시 IL-1β 방출에 대한 그의 억제 활성에 대하여 테스트하였다.
- [1143] PBMC를 담황갈색 코트로부터 히스토파케(Histopaque)-1077(시그마(Sigma), cat no. 10771) 상에서의 밀도 구배 원심분리에 의하여 분리시켰다. 분리된 세포를 96웰 평판의 웰에 파종하고, 3 시간 동안 지질다당류(LPS)와 함께 인큐베이션하였다. 배지 교체 후, 본 개시내용의 화합물을 첨가하고(웰당 단일 화합물), 세포를 30 분 동안 인큐베이션하였다. 그 다음, 세포를 ATP(5 mM) 또는 니게리신(10 μM)으로 1 시간 동안 자극하고, 웰로부터의 세포 배양 배지를 추가의 분석을 위하여 수집하였다.
- [1144] 배지로의 IL-1β의 방출은 IL-1β 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA) 레디-셋-고(Ready-SET-Go!), 이바이오사이언스(eBioscience) cat. No. 88-7261-88을 사용하여 배지 중의 IL-1β의 정량적 검출에 의하여 측정하였다. 간단히, 제1의 단계에서, 고 친화도 결합 평판(코닝(Corning), 코스타(Costar) 9018 또는 NUNC 맥시솅(Maxisorp) Cat No. 44-2404)을 밤새 4℃에서 키트에 포함된 특이성 포착 항체(항-사람 IL-1β ref. 14-7018-68)로 코팅하였다. 그 후, 평판을 블로킹 완충액으로 1 시간 동안 실온에서 블로킹하고, 완충액(0.05% 트윈(Tween)-20을 갖는 PBS)으로 세정 후, 단백질 표준 및 배양 배지와 함께 인큐베이션하였다. 실온에서 2 시간 인큐베이션 후, 평판을 세정하고, 키트에 포함된 비오틴닐화 검출 항체(항-사람 IL-1β 비오틴(Biotin) ref. 33-7110-68)와 함께 1 시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 평판을 세정하고, HRP-스트렙타비딘과 함께 30 분 동안 실온에서 인큐베이션하고, 다시 세정하였다. 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘-퍼옥시다제(TMB)를 색이 나타날 때까지 첨가한 후 신호가 발생하였으며, 반응을 2 M H₂SO₄에 의하여 중지시켰다. 미세평판 광도계(바이오텍(BioTek))를 사용하여 450 nm의 신호를 검출하였다. IL-1β ELISA의 검출 범위는 2-150 ng/ml이었다.
- [1145] IC₅₀ 값의 측정은 그래프 패드 프리즘(Graph Pad Prism) 소프트웨어를 사용하여 수행하였으며, 본 개시내용의 화합물의 측정된 IC₅₀ 값을 하기 표 2에 제시한다("A"는 IC₅₀ <10 nM을 의미하며; "B"는 10 nM 및 100 nM 사이의 범위의 IC₅₀을 의미하며; "C"는 100 nM 및 1 μM 사이의 범위의 IC₅₀을 의미하며; "D"는 >1 μM 및 10 μM 사이의 범위의 IC₅₀을 의미하며; "E"는 IC₅₀ >10 μM을 의미한다). 그러한 결과는 본 개시내용의 화합물이 인플라마좀 활성화시 IL-1β 방출을 억제할 수 있다는 것을 나타낸다.

표 2

화합물 번호	PBMC IC ₅₀ (μ M)	화합물 번호	PBMC IC ₅₀ (μ M)	화합물 번호	PBMC IC ₅₀ (μ M)
1	C	45	E	89	C
2	D	46	C	90	D
3	C	47	C	91	D
4	D	48	C	92	C
5	E	49	C	93	A
6	B	50	C	94	A
7	D	51	D	95	C
8	C	52	D	96	C
9	C	53	D	97	C
10	D	54	D	98	D
11	D	55	A	99	C
12	B	56	E	100	D
13	D	57	E	101	C
14	D	58	D	102	C
15	D	59	E	103	B
16	C	60	B	104	D
17	C	61	C	105	B
18	C	62	C	106	C
19	D	63	C	107	A
20	C	64	C	108	A
21	C	65	C	109	C
22	C	66	C	110	A
23	C	67	C	111	A
24	C	68	D	112	A
25	C	69	C	113	A
26	C	70	D	114	C
27	D	71	B	115	A
28	D	72	B	116	A
29	D	73	C	117	A
30	C	74	C	118	D
31	B	75	C	119	A

[1146]

32	C	76	A	120	B
33	C	77	B	121	B
34	D	78	C	122	E (60% 억제)
35	E	79	D	123	C
36	D	80	B	124	C
37	C	81	D	125	D
38	D	82	B	126	B
39	D	83	A	127	D
40	C	84	D	128	C
41	B	85	B	129	D
42	C	86	B	130	B
43	C	87	D		
44	C	88	B		

[1147]

[1148]

균등예

[1149]

본 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 상세한 설명은 상기의 기재에서 명시된다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 또는 등가의 임의의 방법 및 물질을 본 개시내용의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있기는 하나, 바람직한 방법 및 물질을 기재한다. 본 개시내용의 기타 특징, 목적 및 잇점은 상세한 설명으로부터 및 청구범위로부터 자명할 것이다. 상세한 설명 및 첨부된 청구범위에서, 단수형은 문맥이 달리 명시하지 않는다면 복수형을 포함한다. 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 기술자에 의하여 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 공보는 참조로 포함된다.

[1150]

상기 기재는 단지 예시를 위하여 제시되며, 본 개시내용을 개시된 정확한 형태로 한정하지 않으며, 그 대신 첨부된 청구범위에 의하여 제한하고자 한다.