



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0034588
(43) 공개일자 2021년03월30일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 498/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/5365</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/00</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 498/04</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/5365</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7001676
 (22) 출원일자(국제) 2019년07월19일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2021년01월19일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2019/042703
 (87) 국제공개번호 WO 2020/018970
 국제공개일자 2020년01월23일
 (30) 우선권주장
 62/701,358 2018년07월20일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 에프. 호프만-라 로슈 아게
 스위스 체하-4070 바젤 그린자체스트라체 124</p> <p>(72) 발명자
 스테포드 제프리 에이
 미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 엠
 에스 49 디엔에이 웨이 330 제큐어 테라퓨틱스 인
 코포레이티드
 빌 제임스 엠
 미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 엠
 에스 49 디엔에이 웨이 330 제큐어 테라퓨틱스 인
 코포레이티드
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 제일특허법인(유)</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 **인터루킨-1 활성의 저해제로서의 설폰닐유레아 화합물**

(57) 요약

본 개시물은 시토킨, 가령 IL-1 β 및 IL-18의 조절에 반응성인 장애의 치료, NLRP3의 조절 또는 NLRP3 또는 염증 과정의 관련 성분의 활성화의 저해에 유용한 신규한 설폰닐유레아 화합물 및 관련 화합물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

트르조스 린니 린

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 엠
에스 49 디엔에이 웨이 330 제큐어 테라퓨틱스 인
코포레이티드

맥브라이드 크리스토퍼

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 엠
에스 49 디엔에이 웨이 330 제큐어 테라퓨틱스 인
코포레이티드

패스토 리차드 엠

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

스테이벤 스티븐 토마스

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

스티펠라 크레이그

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

볼그래프 매튜

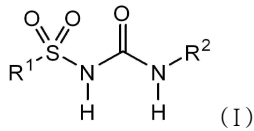
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

명세서

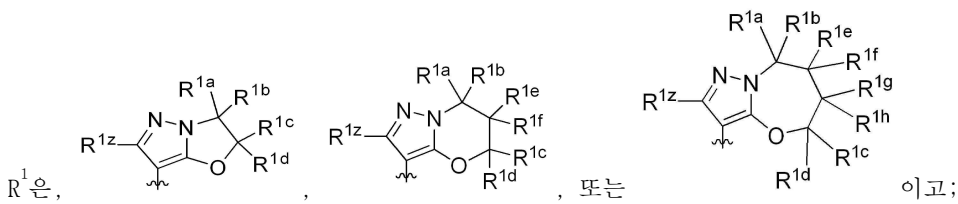
청구범위

청구항 1

식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 프로드럭, 또는 호변체:



상기 식에서,



R^{1z} 은 H, D, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-SR^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b, 8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$,

$-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a, 8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-CN$, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b, 8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a, 8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , 및 R^{1h} 는 H, D, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-SR^{11a}$, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-CN$, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , 및 R^{1h} 중의 두 개는, 존재한다면, 자신들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_{10} 시클로알킬 또는 3-7-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고; 여기서 C_3 - C_{10} 시클로알킬 및 3-7-원 헤테로시클릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-CN$, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, $-OR^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$, $-P(O)R^{13b, 14b}$, $-S(O)_2R^{13b}$, $-S(O)R^{13b}$, $-NR^{13a, 14a}$, $-NR^{13a}C(O)R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, 및 $-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나;

두 같은자리 기 R^{1a} 및 R^{1b} ; R^{1c} 및 R^{1d} ; R^{1e} 및 R^{1f} ; 또는 R^{1g} 및 R^{1h} 는, 존재한다면, 옥소 기를 형성할 수 있고;

R^2 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴, 또는 $-NR^{2g}R^{2h}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 여기서 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 및 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 하나 이상의 치환기로 치환되거나, 임의로 상기 치환기 중의 두 개는 존재한다면, 자신들이 부착된 원자와 함께 링을 형성할 수 있고;

각각의 R^{2g} 및 R^{2h} 는 독립적으로 H, D, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_2 - C_6 알케닐, 옥소, $-OR^{21a}$, $^-\text{C(O)}R^{21b}$, $-P(O)R^{21b}R^{22b}$, $-S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)R^{21b}$, $-NR^{21a}R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, $-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$ - C_{10} 시클로알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^{7a} , R^{8a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{13a} , R^{14a} , R^{21a} , 및 R^{22a} 는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, -OH, -O- C_1 - C_6 알킬, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 알킬), -N(C_1 - C_6 알킬)₂, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^{7b} , R^{8b} , R^{11b} , R^{12b} , R^{13b} , R^{14b} , R^{21b} , 및 R^{22b} 는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, -OH, -O(C_1 - C_6 알킬), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 알킬), -N(C_1 - C_6 알킬)₂, -NHS(O)₂CH₃, C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, -OH, -O- C_1 - C_6 알킬, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 알킬), -N(C_1 - C_6 알킬)₂, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^2 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴, 또는 $-NR^{2g}R^{2h}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 여기서 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 및 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_2 - C_6 알케닐, 옥소, $-OR^{23a}$, $^-\text{C(O)}R^{23b}$, $-P(O)R^{23b}R^{24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a}R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$ - C_{10} 시클로알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^{23a} , 및 R^{24a} 는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 -

C₈알킬닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OH, -O-C₁-C₆알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^{23b}, 및 R^{24b}는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, -OH, -O(C₁-C₆알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, -NHS(O)₂CH₃, C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알킬닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알킬닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OH, -O-C₁-C₆알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R²는 치환되지 않거나 하나 이상의 C₆아릴로 치환된 C₁-C₆알킬인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R²는 C₃-C₁₀시클로알킬이고, 이는 치환되지 않거나 C₁-C₆알킬 및 C₆아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

R²는 C₅시클로알킬, C₆시클로알킬, 또는 C₇시클로알킬이고, 이들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 C₁-C₆알킬 및 C₆아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

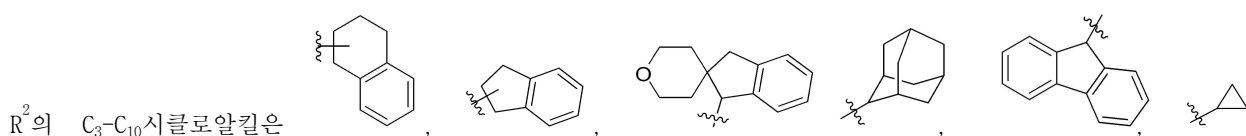
청구항 6

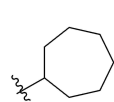
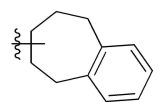
제 4 항 또는 제 5 항에 있어서,

R²의 C₃-C₁₀시클로알킬은 시클로헥실, 시클로헵틸, 2-아다만틸, 2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일, 또는 9-플루오렌일이고, 이들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 C₁-C₆알킬 및 C₆아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 7

제 4 항 또는 제 5 항에 있어서,



 , 및  로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

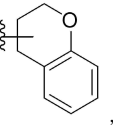
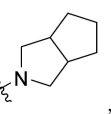
청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^2 는 5-7-원 헤테로시클릴이고, 이는 치환되지 않거나 하나 이상의 C_1 - C_6 알킬로 치환되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

R^2 의 5-7-원 헤테로시클릴은  ,  ,  , 및  로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^2 는 5-원 헤테로아릴이고, 이는 치환되지 않거나 C_1 - C_6 알킬, C_6 아릴, 옥소, 및 $-(CH_2)_{1-4}C_3$ - C_{10} 시클로알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

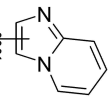
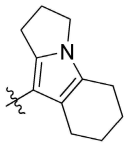
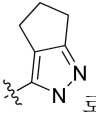
청구항 11

제 10 항에 있어서,

5-원 헤테로아릴은 2개의 질소를 함유하는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 12

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서,

R^2 의 5-원 헤테로아릴은  ,  ,  ,  , 및  로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 13

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^2 는 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴이고, 이는 치환되지 않거나 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_6 아릴, $-OR^{23a}$, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_2 - C_6 알케닐, $-CN$, 및 $-NR^{23a}R^{24a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

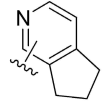
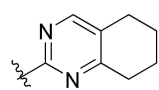
청구항 14

제 13 항에 있어서,

R^2 는 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴이고 2개의 질소를 함유하는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 15

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서,

R^2 의 6-원 헤테로아릴은 , , , 및 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

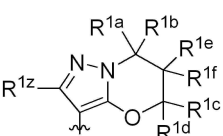
청구항 16

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^2 는 $-NR^{2g}R^{2h}$ 인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

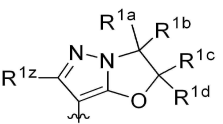
청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

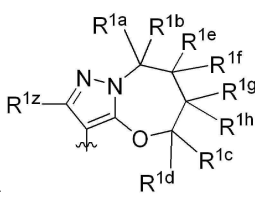
청구항 18

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

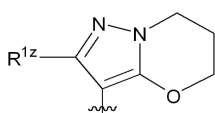
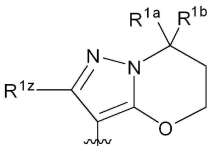
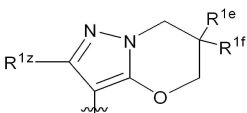
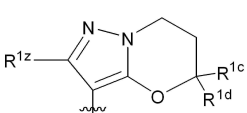
청구항 19

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 20

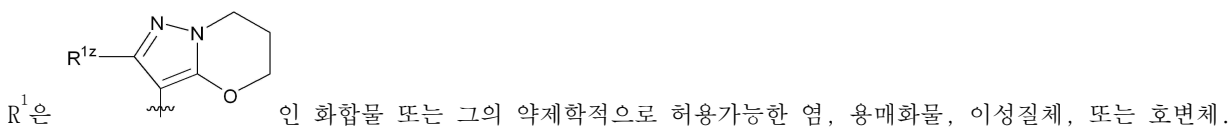
제 17 항에 있어서,

R^1 은, , ,  및 로 구성된 그

룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

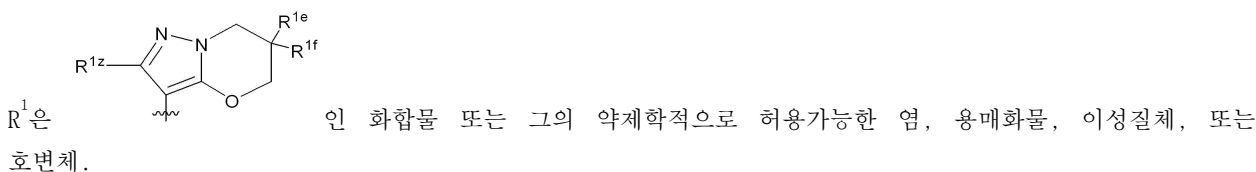
청구항 21

제 17 항에 있어서,



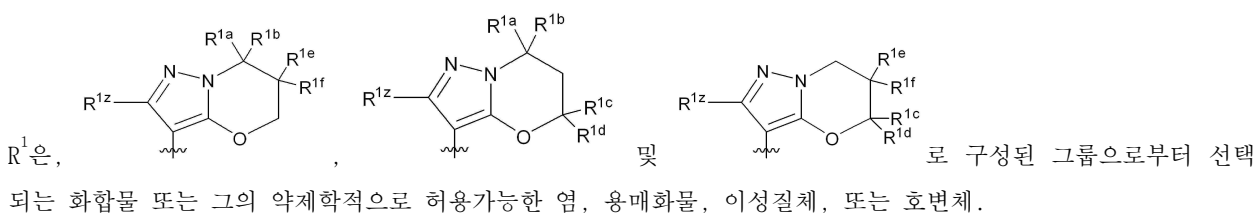
청구항 22

제 17 항에 있어서,



청구항 23

제 17 항에 있어서,



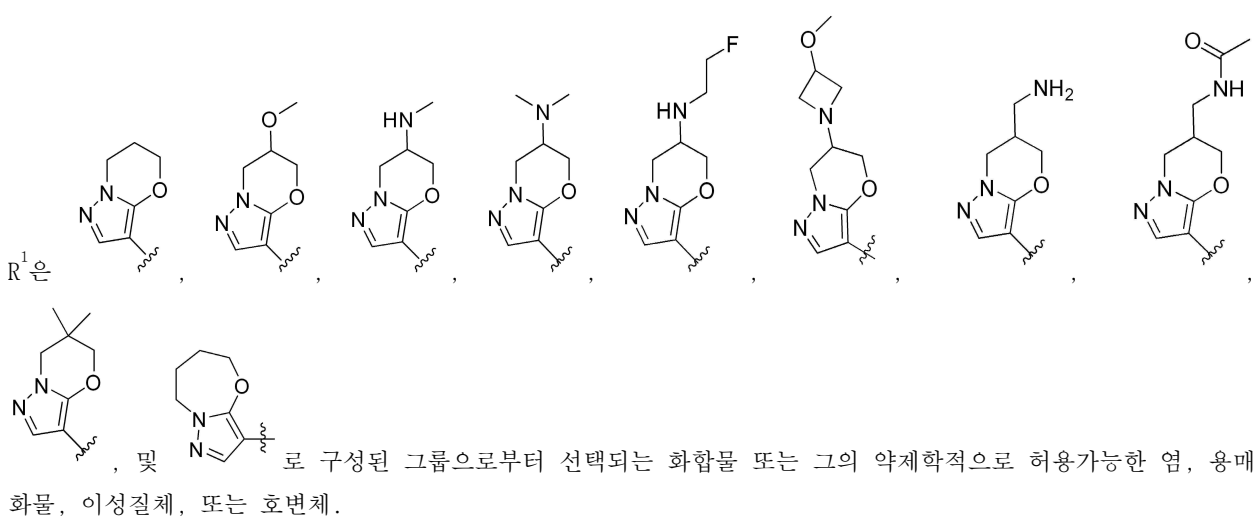
청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{1z} 은 H인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

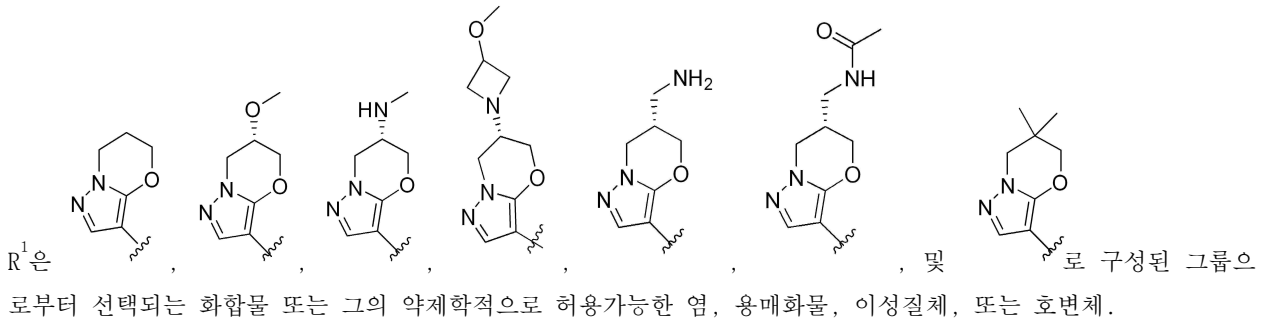
청구항 25

제 17 항에 있어서,



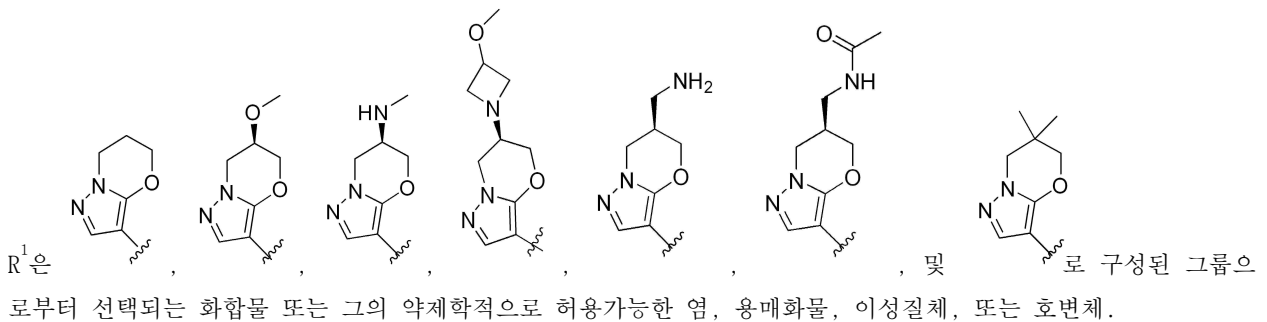
청구항 26

제 17 항에 있어서,



청구항 27

제 17 항에 있어서,



청구항 28

제 1 항에 있어서,

화합물은 표 1에서의 화합물 번호 1-82로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 29

제 1 항에 있어서,

화합물은 표 1에서의 화합물 번호 1-56으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체.

청구항 30

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 31

인플라마솜의 저해에 반응성인 장애의 치료 방법으로서,

상기 방법은 효과적인 양의 제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체, 또는 제 30 항의 약제학적 조성물을 투여하고, 이에 의해 이를 필요로 하는 대상체 내에서 상기 장애를 치료하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 32

제 31항에 있어서,

장애는 NLRP3 인플라마솜의 활성화의 저해에 반응성인 것인 방법.

청구항 33

제 31 항 또는 제 32 항에 있어서,

장애는 IL-6, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-22, IL-33 및 Th17 세포 중 하나 이상의 조절에 반응성인 방법.

청구항 34

제 31 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서,

장애는 면역 시스템의 장애, 간의 장애, 폐의 장애, 피부의 장애, 심혈관계의 장애, 신장 시스템의 장애, 위장관계의 장애, 호흡기계의 장애, 내분비계의 장애, 중추신경계 (CNS)의 장애, 염증성 장애, 자가면역 장애, 또는 암, 종양, 또는 다른 악성 종양인 방법.

청구항 35

제 31 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서,

장애는 상존형 염증, 크라이오피린-관련 주기적 증후군 (CAPS), 머클-웰스 증후군 (MWS), 가족성 냉 자가염증성 증후군 (FCAS), 신생아-발병 다기관 염증성 질환 (NOMID), 자가염증성 질환, 가족성 지중해성 열 (FMF), TNF 수용체 관련 주기적 증후군 (TRAPS), 메탈로네이트 키나제 결핍 (MKD), 고면역글로불린혈증 D, 주기적 열 증후군 (HIDS), 인터루킨 1 수용체 (DIRA) 길항제의 결핍, 마지드 증후군, 화농성 관절염, 괴저성농피증 및 여드름 (PAPA), A20의 반가불충분성 (HA20), 소아 육아종 관절염 (PGA), PLCG2-관련 항체 결핍 및 면역 조절장애 (PLAID), PLCG2-관련 자가염증, 항체 결핍 및 면역 조절장애 (APLAID), B-세포 면역결핍을 동반한 철아구성빈혈, 주기적 발열, 발달 지연 (SIFD), 스위트 증후군, 만성 비박테리아성 골수염 (CNO), 만성 재발성 다초점 골수염 (CRMO) 및 활액막염, 여드름, 농포증, 골비대증, 골염 증후군 (SAPHO), 다발성 경화증 (MS)을 포함하는 자가면역 질환, 제 1 형 당뇨병, 건선, 류마티스 관절염, 베체트병, 쇼그렌 증후군, 슈니츨러 증후군, 호흡기 질환, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 스테로이드-내성 천식, 식면증, 규폐증, 낭포성 섬유증, 중추신경계 질환, 파킨슨병, 알츠하이머병, 운동 신경 질환, 헌팅턴병, 뇌 말라리아, 폐렴 구균 수막염으로 인한 뇌 손상, 대사 질환, 제 2 형 당뇨병, 죽상 경화증, 비만, 통풍, 가성-통풍, 안구 질환, 안구 상피 질환, 노화 관련 황반 변성 (AMD), 각막 감염, 포도막염, 안구 건조증, 신장 질환, 만성 신장 질환, 옥살산염 신병증, 당뇨병성 신병증, 간 질환, 비 알코올성 지방 간염, 알코올 중독 간 질환, 피부 염증 반응, 접촉 과민성, 일광 화상, 관절 염증 반응, 골관절염, 전신 청소년 특발성 관절염, 성인 발병 스틸병, 재발성 다연골염, 바이러스 감염, 알파 바이러스 감염, 치쿤구냐 바이러스 감염, 로스 리버 바이러스 감염, 플라비 바이러스 감염, 뎅기 바이러스 감염, 지카 바이러스 감염, 독감, HIV 감염, 화농성 한선염 (HS), 낭종 유발 피부 질환, 암, 폐암 전이, 췌장암, 위암, 골수 변형 증후군, 백혈병, 다발근염, 뇌졸중, 심근 경색, 이식편 대 숙주 질환, 고혈압, 대장염, 기생충 감염, 세균 감염, 복부 대동맥 동맥류, 상처 치유, 우울증, 심리적 스트레스, 심낭염, 드레슬러 증후군, 허혈 재관류 손상 및 개인이 NLRP3에서 생식선 또는 체세포 비-침묵 돌연변이를 가지고 있다고 결정된 임의의 질병으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 36

제 31 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서,

장애는 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염, 염증성 장 질환, 복강 질환, 대장염, 장 과형성, 암, 대사 증후군, 비만, 류머티스성 관절염, 간 질환, 간지방증, 지방성 간 질환, 간 섬유증, 비-알코올성 지방성 간 질환 (NAFLD), 비-알코올성 지방간염 (NASH), 루프스, 루프스 신염, 크라이오피린-관련 주기적 증후군 (CAPS), 골수이형성 증후군 (MDS), 통풍, 골수증식성 신생물증 (MPN), 죽상 경화증, 크론병, 또는 염증성 장 질환 (IBD)인 방법.

청구항 37

약제로서의 사용을 위한 제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체, 또는 제 30 항의 약제학적 조성물.

청구항 38

인플라마솜의 저해에 반응성인 장애 치료에서의 사용을 위한 제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항의 화합물,

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체, 또는 제 30 항의 약제학적 조성물.

청구항 39

인플라마솜의 저해에 반응성인 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변체, 또는 제 30 항의 약제학적 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 7월 20일에 출원된 미국 가출원 제62/701,358호를 우선권으로 주장하며, 이는 그 전문이 여기서 참조로 포함된다.

[0003] 본 개시물의 분야

[0004] 본 개시물은 사이토카인 가령 IL-1 β 및 IL-18의 조절, NLRP3의 조절, 또는 NLRP3 또는 염증 과정의 관련 성분의 활성화의 저해에 반응성인 장애의 치료에서 유용한 신규한 설폰닐유레아 화합물 및 관련 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] NOD-유사 수용체 (NLR) 패밀리를 포함하는, 퍼린 도메인-함유 단백질 3 (NLRP3) 인플라마솜은 염증 과정의 구성 요소이며, 그의 비정상적인 활성화는 크라이오피린-관련 주기적 증후군 (CAPS)과 같은 유전 질환 및 다발성 경화증, 제 2형 당뇨병, 알츠하이머병 및 죽상 경화증과 같은 복합 질환에서 병원성이다.

[0006] NLRP3는 특정 염증 신호를 감지하는 세포 내 수용체 단백질이다. 활성화되면 NLRP3는 카스파제 활성화 및 모집 도메인 (ASC)을 포함하는 세포 사멸-관련 스펙(speck)-형 단백질에 결합한다. NLRP3 - ASC 복합체는 이후 중합되어 ASC 스펙으로 알려진 큰 응집체를 형성한다. 중합된 NLRP3-ASC는 차례로 시스테인 프로테아제 카스파제-1과 상호 작용하여 인플라마솜이라는 복합체를 형성한다. 이는 전염증성 사이토카인 IL-1 β 및 IL-18을 활성 형태로 절단하고 파이프토시스로 알려진 일종의 염증성 세포 사멸을 매개하는 카스파제-1의 활성화를 초래한다. ASC 스펙은 또한 프로-IL-1 β 및 프로-IL-18을 처리하고 세포 사멸을 유발할 수 있는 카스파제-8을 모집하고 활성화할 수 있다.

[0007] 카스파제-1은 세포로부터 분비되는 프로-IL-1 β 및 프로-IL-18을 활성 형태로 절단한다. 활성 카스파제-1은 또한 가스데르민-D를 절단하여 파이프토시스를 유발한다. 파이프토시스 세포 사멸 경로의 제어는 통해 카스파제-1은 IL-33 및 높은 이동성 그룹 박스 1 단백질 (HMGB1)과 같은 알라민 분자의 방출을 매개한다. 카스파제-1은 또한 세포 내 IL-1R2를 절단하여 분해를 일으키고 IL-1 α 를 방출한다. 인간 세포에서 카스파제-1은 IL-37의 처리 및 분비를 제어할 수도 있다. 세포 골격 및 해당 과정 경로의 구성 요소와 같은 많은 다른 카스파제-1 기질은 카스파제-1 의존성 염증에 기여할 수 있다.

[0008] NLRP3-의존성 ASC 스펙은 세포 외 환경으로 방출되어 카스파제-1을 활성화하고, 카스파제-1 기질의 처리를 유도하고 염증을 전파할 수 있다.

[0009] NLRP3 인플라마솜 활성화로부터 유래된 활성 사이토카인은 염증의 중요한 구동자이며 감염 및 손상에 대한 면역 반응을 형성하기 위해 다른 사이토카인 경로와 상호 작용한다. 예를 들어, IL-1 β 신호 전달은 전-염증성 사이토카인 IL-6 및 TNF의 분비를 유도한다. IL-1 β 및 IL-18은 IL-23과 상승 작용하여 기억 CD4 Th17 세포에 의한 IL-17 생산을 유도하고 T 세포 수용체 결합이 없는 경우 γ δ T 세포에 의해 IL-17 생산을 유도한다. IL-18 및 IL-12는 또한 시너지 효과를 발휘하여 Th1 반응을 유도하는 기억 T 세포 및 NK 세포로부터 IFN- γ 생산을 유도한다.

[0010] 다른 세포 내 패턴 인식 수용체 (PRR)도 또한 인플라마솜을 형성할 수 있다. 이들은 NLRP1 및 NLRP4와 같은 다른 NLR 제품군과 흑색종 2 (AIM2) 및 인터페론, 감마 유도성 단백질 16 (IFI16)에 없는 이중 가닥 DNA (dsDNA) 센서와 같은 비-NLR PRR을 포함한다. NLRP3-의존성 IL-1 β 처리는 또한 카스파제-11의 하류의, 간접적이고 비-정규적인 경로에 의해 활성화될 수 있다.

[0011] 유전된 CAPS 질환 머클-웰스 증후군 (MWS), 가족성 냉 자가염증성 증후군 및 신생아-발병 다기관 염증성 질환은 NLRP3의 기능 획득 돌연변이에 의해 발생하며, 따라서 NLRP3를 염증 과정의 중요한 구성 요소로 정의한다. NLRP3는 또한 제 2 형 당뇨병, 죽상 경화증, 비만 및 통풍과 같은 대사 장애를 포함하는 여러 복잡한 질병의 발병 기전과 관련이 있다.

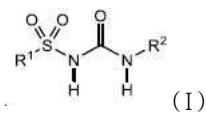
[0012] 중추 신경계 질환에서 NLRP3의 역할이 등장하고 있으며, 폐 질환도 NLRP3의 영향을 받는 것으로 나타났다. 또한 NLRP3는 간 질환, 신장 질환 및 노화의 발생에 중요한 역할을 한다. 이러한 연관성 중 다수는 구성적 NLRP3 활성화를 가진 마우스를 사용하여 정의되었지만 이러한 질병에서의 NLRP3의 특정 활성화에 대한 통찰력도 있다. 제 2 형 당뇨병에서 췌장에 섬 아밀로이드 폴리펩티드가 침착되면 NLRP3 및 IL-1 β 신호가 활성화되어 세포 사멸과 염증이 발생한다.

[0013] 개선된 약리학적 및/또는 생리학적 및/또는 물리화학적 특성 및/또는 공지된 화합물 및 약학적 조성물에 대한 유용한 대안을 제공하는 화합물 및 약학적 조성물을 제공할 필요가 있다.

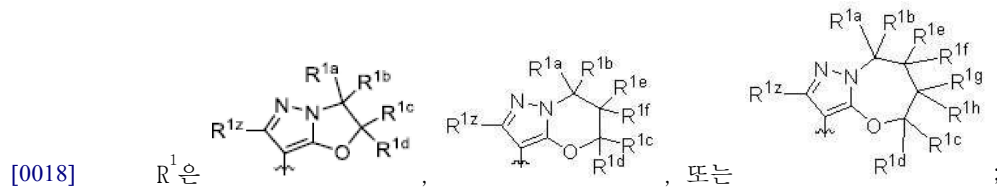
발명의 내용

[0014] 본 개시물은 인플라마솜, 가령 NLRP3 인플라마솜 저해에 유용할 수 있는 화합물 및 약제학적 조성물을 제공한다. 화합물 및 약제학적 조성물은 또한 인터루킨 조절에도 유용하다. 개시된 화합물은 바람직한 분자량, 물리화학적 특성 및 친유성을 가지며, 이는 치료 효능을 달성하고 의도하지 않은 책임을 감소시키는 데 도움이 되는 특징이다.

[0015] 본 개시물은 식 (I)의 구조를 갖는 화합물,



[0017] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 프로드럭, 또는 호변 이성질체를 제공하고, 여기서:



[0019] R^{1z} 은 H, D, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-SR^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b, 8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a, 8a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-CN$, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b, 8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a, 8a}R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0020] 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , 및 R^{1h} 는 H, D, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-SR^{11a}$, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-CN$, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$,

$-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 또는

[0021] 다음 기, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , 및 R^{1h} 중의 두 개는, 존재한다면, 자신들이 부착된 원자와 함께 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬 또는 3-7-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고; 여기서 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬 및 3-7-원 헤테로시클릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{OR}^{13a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{13b}\text{R}^{14b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13b}$, $-\text{NR}^{13a}\text{R}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14a}$, 및 $-\text{NR}^{13a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 또는

[0022] 두 같은자리 기 R^{1a} 및 R^{1b} ; R^{1c} 및 R^{1d} ; R^{1e} 및 R^{1f} ; 또는 R^{1g} 및 R^{1h} 는, 존재한다면, 옥소 기를 형성할 수 있고;

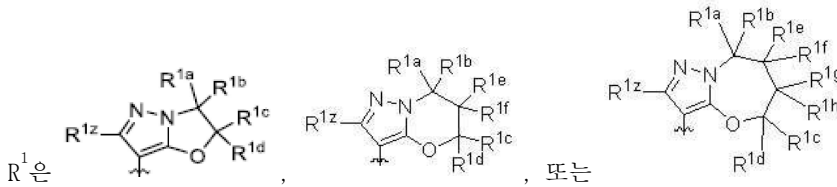
[0023] R^2 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴, 또는 $-\text{NR}^{2g}\text{R}^{2h}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 및 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 하나 이상의 치환기로 치환되고, 또는 임의로 상기 치환기 중의 두 개는 존재한다면, 자신들이 부착된 원자와 함께 링을 형성할 수 있고;

[0024] 각각의 R^{2g} 및 R^{2h} 는 독립적으로 H, D, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, 옥소, $-\text{OR}^{21a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{21b}\text{R}^{22b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21b}$, $-\text{NR}^{21a}\text{R}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22a}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0025] R^{7a} , R^{8a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{13a} , R^{14a} , R^{21a} , 및 R^{22a} 는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, -OH, -O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, -NH₂, -NH($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), -N($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)₂, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고

[0026] R^{7b} , R^{8b} , R^{11b} , R^{12b} , R^{13b} , R^{14b} , R^{21b} , 및 R^{22b} 는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, -OH, -O($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), -NH₂, -NH($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), -N($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)₂, -NHS(O)₂CH₃, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, -OH, -O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, -NH₂, -NH($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), -N($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)₂, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0027] 한 양상에서, 식 (I)의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체가 제공되고, 여기서:



[0028]

R^{1z}은

[0029]

R^{1z}은 H, D, 할로젠, -CN, -NO₂, -SR^{7a}, -OR^{7a}, -C(O)R^{7b}, -P(O)R^{7b}R^{8b}, -S(O)₂R^{7b}, -S(O)R^{7b}, -NR^{7a}R^{8a}, -NR^{7a}C(O)R^{8a}, -NR^{7a}C(O)OR^{8a}, -NR^{7a}C(O)NR^{8a}, -NR^{7a}S(O)₂R^{8a}, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₄-C₈시클로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₄-C₈시클로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OR^{7a}, -C(O)R^{7b}, -P(O)R^{7b}R^{8b}, -S(O)₂R^{7b}, -S(O)R^{7b}, -NR^{7a}R^{8a}, -NR^{7a}C(O)R^{8a}, -NR^{7a}C(O)OR^{8a}, -NR^{7a}C(O)NR^{8a}, -NR^{7a}S(O)₂R^{8a}, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0030]

각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, 및 R^{1h}는 H, D, 할로젠, -CN, -NO₂, -SR^{11a}, -OR^{11a}, -C(O)R^{11b}, -P(O)R^{11b}R^{12b}, -S(O)₂R^{11b}, -S(O)R^{11b}, -NR^{11a}R^{12a}, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, -NR^{11a}S(O)₂R^{12a}, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₄-C₈시클로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₄-C₈시클로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OR^{11a}, -C(O)R^{11b}, -P(O)R^{11b}R^{12b}, -S(O)₂R^{11b}, -S(O)R^{11b}, -NR^{11a}R^{12a}, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, -NR^{11a}S(O)₂R^{12a}, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 또는

[0031]

다음 기, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, 및 R^{1h} 중의 두 개는, 존재한다면, 자신들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₀시클로알킬 또는 3-7-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고; 여기서 C₃-C₁₀시클로알킬 및 3-7-원 헤테로시클릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OR^{13a}, -C(O)R^{13b}, -P(O)R^{13b}R^{14b}, -S(O)₂R^{13b}, -S(O)R^{13b}, -NR^{13a}R^{14a}, -NR^{13a}C(O)R^{14a}, -NR^{13a}C(O)OR^{14a}, -NR^{13a}C(O)NR^{14a}, 및 -NR^{13a}S(O)₂R^{14a}로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 또는

[0032]

두 같은자리 기 R^{1a} 및 R^{1b}; R^{1c} 및 R^{1d}; R^{1e} 및 R^{1f}; 또는 R^{1g} 및 R^{1h}는, 존재한다면, 옥소 기를 형성할 수 있고;

[0033]

R²는 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴, 또는 -NR^{2g}R^{2h}로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 및 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, 옥소, -OR^{23a}, -C(O)R^{23b}, -P(O)R^{23b}R^{24b}, -S(O)₂R^{23b}, -S(O)R^{23b}, -NR^{23a}R^{24a}, -NR^{23a}C(O)R^{24a}, -NR^{23a}C(O)OR^{24a}, -NR^{23a}C(O)NR^{24a}, -NR^{23a}S(O)₂R^{24a}, -(CH₂)₁₋₄C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0034]

각각의 R^{2g} 및 R^{2h}는 독립적으로 H, D, C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독

립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, 옥소, -OR^{21a}, -C(O)R^{21b}, -P(O)R^{21b}R^{22b}, -S(O)₂R^{21b}, -S(O)R^{21b}, -NR^{21a}R^{22a}, -NR^{21a}C(O)R^{22a}, -NR^{21a}C(O)OR^{22a}, -NR^{21a}C(O)NR^{22a}, -NR^{21a}S(O)₂R^{22a}, -(CH₂)₁₋₄C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0035]

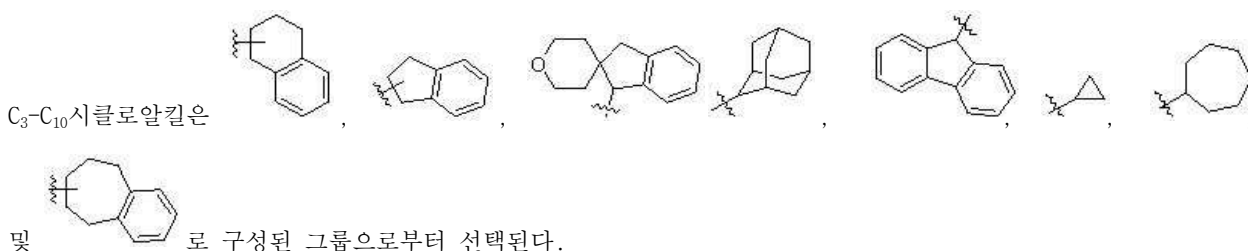
R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, 및 R^{24a}는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OH, -O-C₁-C₆알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고

[0036]

R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{21b}, R^{22b}, R^{23b}, 및 R^{24b}는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, -OH, -O(C₁-C₆알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, -NHS(O)₂CH₃, C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OH, -O-C₁-C₆알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

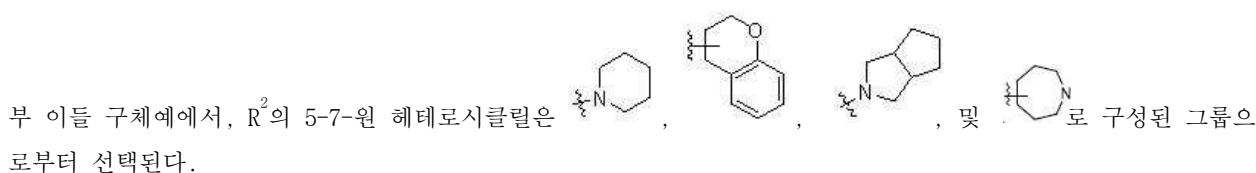
[0037]

식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 프로드럭, 또는 호변 이성질체의 일부 구체예에서, 여기서 R²는 치환되지 않거나 하나 이상의 C₆아릴로 치환된 C₁-C₆알킬이다. 일부 이들 구체예에서, R²는 C₃-C₁₀시클로알킬이고, 이는 치환되지 않거나 C₁-C₆알킬 및 C₆아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 이들 구체예에서, R²는 C₅시클로알킬, C₆시클로알킬, 또는 C₇시클로알킬이고, 이들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 C₁-C₆알킬 및 C₆아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 이들 구체예에서, R²의 C₃-C₁₀시클로알킬은 시클로헥실, 시클로헵틸, 2-아다만틸, 2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일, 또는 9-플루오레닐이고, 이들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 C₁-C₆알킬 및 C₆아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 이들 구체예에서, R²의



[0038]

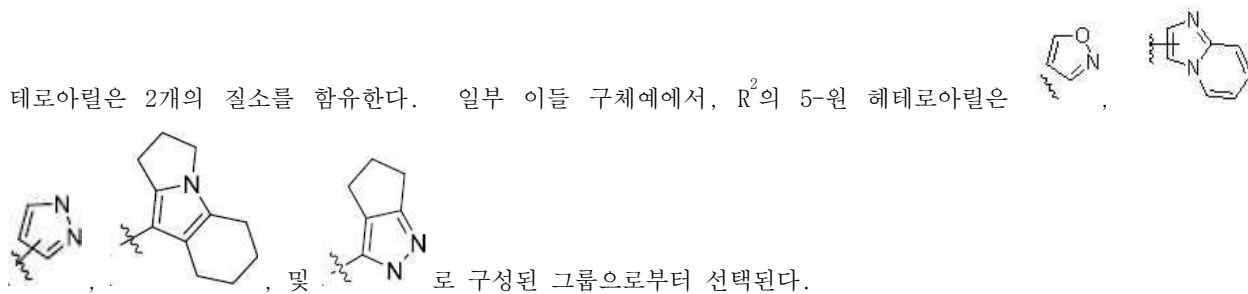
식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체의 일부 구체예에서, 여기서 R²는 5-7-원 헤테로시클릴이고, 이는 치환되지 않거나 하나 이상의 C₁-C₆알킬로 치환된다. 일



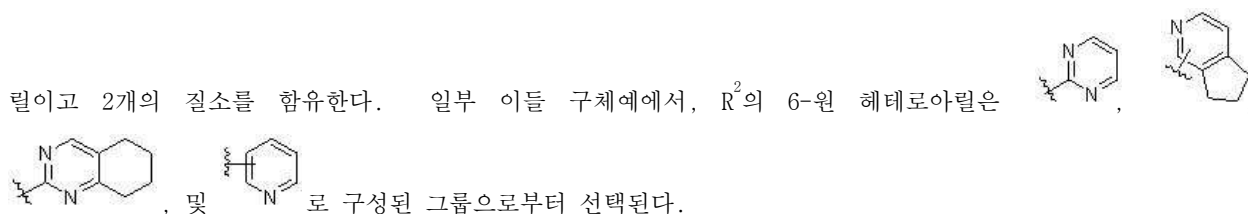
[0039]

식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체의 일부 구

체에에서, 여기서 R^2 는 5-원 헤테로아릴이고, 이는 치환되지 않거나 C_1 - C_6 알킬, C_6 아릴, 옥소, 및 $-(CH_2)_{1-4}C_3-$ C_{10} 시클로알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 이들 구체예에서, 5-원 헤테로아릴은 2개의 질소를 함유한다. 일부 이들 구체예에서, R^2 의 5-원 헤테로아릴은



[0040] 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체의 일부 구체예에서, 여기서 R^2 는 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴이고, 이는 치환되지 않거나 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_6 아릴, $-OR^{23a}$, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_2 - C_6 알케닐, $-CN$, 및 $-NR^{23a}R^{24a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 이들 구체예에서, R^2 는 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아



[0041] 본 개시물은 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 예를 들어, 식 (I)의 화합물 또는 여기서 상세히 설명된 임의의 변형체 또는 표 1에서의 화합물 번호 1-82 중 하나 이상, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0042] 본 개시물은 효과적인 양의 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 예를 들어, 식 (I)의 화합물 또는 여기서 상세히 설명된 임의의 변형체 또는 표 1에서의 화합물 번호 1-82 중 하나 이상, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 투여하고, 이에 의해 이를 필요로 하는 대상체에서 상기 장애를 치료하는 것을 포함하는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0043] 본 개시물은 효과적인 양의 하나 이상의 본 개시물의 약제학적 조성물을 투여하고, 이에 의해 이를 필요로 하는 대상체 내에서 장애를 치료하는 단계를 포함하는, 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0044] 본 개시물은 이를 필요로 하는 대상체에서의 장애의 치료에서의 사용을 위한 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 예를 들어, 식 (I)의 화합물 또는 여기서 상세히 설명된 임의의 변형체 또는 표 1에서의 화합물 번호 1-82 중 하나 이상, 또는 하나 이상의 본 개시물의 약제학적 조성물을 제공한다.

[0045] 본 개시물은 이를 필요로 하는 대상체에서의 장애의 치료를 위한, 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 예를 들어, 식 (I)의 화합물 또는 여기서 상세히 설명된 임의의 변형체 또는 표 1에서의 화합물 번호 1-82 중 하나 이상 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체 본 개시물의 용도를 제공한다.

[0046] 본 개시물은 이를 필요로 하는 대상체에서의 장애의 치료를 위한 본 개시물의 하나 이상의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0047] 본 개시물은 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 예를 들어, 식 (I)의 화합물 또는 여기서 상세히 설명된 임의의 변형체 또는 표 1에서의 화합물 번호 1-82 중 하나 이상 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체 본 개시물의 용도를 제공한다.

[0048] 본 개시물은 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 하나 이상의 본 개시물의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다

다.

[0049] 일부 구체예에서, 상기 장애는 인플라마솜 저해에 반응성이다.

[0050] 일부 구체예에서, 상기 장애는 NLRP3 인플라마솜활성화의 저해에 반응성이다.

[0051] 일부 구체예에서, 상기 장애는 면역계, 간, 폐, 피부, 심혈관계, 신장계, 위장관, 호흡기계, 내분비계, 중추신경계의 장애, 또는 암 또는 다른 악성 종양이거나, 또는 병원체에 의해 유발 또는 이와 관련된다.

[0052] 본 개시물은 생물학적 표적을 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 예를 들어, 식 (I)의 화합물 또는 여기서 상세히 설명된 임의의 변형체 또는 표 1에서의 화합물 번호 1-82 중 하나 이상, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체에 노출시키는 단계를 포함하는, 생물학적 표적의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0053] 본 개시물은 생물학적 표적을 하나 이상의 본 개시물의 약제학적 조성물에 노출시키는 단계를 포함하는, 생물학적 표적의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0054] 생물학적 표적은 NLRP3 인플라마솜, IL-6, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-22, IL-33 및 Th17 세포로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] 정의

[0056] 이 개시물 전체를 통해 여기서 사용된 이후의 용어는, 다르게 나타내지 않는다면, 다음의 의미를 가진다. 용어가 없는 경우, 당업자에게 알려진 통상적인 용어가 우선한다.

[0057] 또한 본원의 텍스트, 반응식, 실시예 및 표에서 만족되지 않는 원자가를 갖는 임의의 탄소 및 헤테로 원자는 원자가를 만족시키기 위해 충분한 수의 수소 원자 (들)를 갖는 것으로 가정된다는 점에 유의해야 한다.

[0058] 여기서 기술된 바와 같이, 본 개시물의 화합물은 여기서 일반적으로 예시된 것들과 같은, 또는 본 개시물의 특정 부류, 하위 부류 및 종에 의해 예시된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 주어진 구조에서 수소 원자가 특정 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 본 개시물에 의해 구상되는 치환기의 조합은 전형적으로 안정하거나 화학적으로 가능한 화합물의 형성을 초래하는 것이다.

[0059] 여기서 사용된 용어 "포함하는", "함유하는" 및 "포함하는"은 개방적이고 비-제한적인 의미로 사용된다.

[0060] 본 개시물에서 사용되는 관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상 중 하나 이상 (즉, 적어도 하나)을 지칭할 수 있다. 예를 들어, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미할 수 있다.

[0061] 본 개시에서 사용된 용어 "및/또는"은 달리 표시되지 않는 한 "및" 또는 "또는"을 의미할 수 있다.

[0062] 보다 간결한 설명을 제공하기 위해, 여기서 제공된 정량적 표현 중 일부는 용어 "약"으로 한정되어 있지 않다. 용어 "약"이 명시적으로 사용되는지 여부에 관계없이, 여기서 제공된 모든 양은 실제 주어진 값을 의미하고, 또한 이러한 주어진 값에 대한 실험 및/또는 측정 조건으로 인한 등가물 및 근사치를 포함하는, 업계에서의 통상의 지식에 기초하여 합리적으로 추론될 그러한 주어진 값에 대한 근사값을 의미하는 것으로 이해된다. 수율이 백분율로 주어질 때마다, 그러한 수율은 특정 화학양론적 조건에서 얻을 수 있는 동일한 개체의 최대량에 대해 수율이 주어지는 개체의 질량을 의미한다. 백분율로 표시된 농도는 다르게 표시되지 않는 한 질량 비율을 나타낸다.

[0063] "환자" 또는 "대상체"는 포유류 및 비-포유류 모두를 포함할 수 있다. 포유 동물의 예는 비제한적으로 포유동물 부류의 임의의 구성원: 인간; 침팬지, 원숭이, 개코 원숭이 또는 히말라야 원숭이와 같은 비인간 영장류와 기타 유인원 및 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소 및 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개, 고양이와 같은 반려 동물; 쥐, 생쥐 및 기니피그와 같은 설치류를 포함한 실험실 동물; 등을 포함할 수 있다. 비-포유류의 예는 새, 물고기 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. "환자" 또는 "대상체"는 인간과 동물 모두를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 환자 또는 대상체는 인간이다.

[0064] 용어 "저해제"는 특정 생물학적 활성을 차단하거나 다른 방식으로 방해하는 화합물, 약물, 효소 또는 호르몬과 같은 분자를 지칭할 수 있다.

[0065] 하나 이상의 화합물 또는 약제학적 조성물과 관련하여 사용될 때 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 원하는

생물학적 결과를 제공하기에 충분한 양의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적 조성물을 지칭할 수 있다. 그 결과는 장애의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화 또는 생물학적 시스템의 기타 소정의 변경일 수 있다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "효과적인 양"은 장애의 임상적으로 유의한 감소를 제공하기 위해 필요한, 여기서 개시된 바와 같은 하나 이상의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 용매화물, 수화물, 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 포함하는 약제학적 조성물의 양일 수 있다. 임의의 개별 사례에서 적절한 "효과적인 양"은 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 표현 "효과적인 양"은 일반적으로 활성 물질이 치료 효과를 갖는 양을 지칭할 수 있다. 현재의 경우 활성 물질은 인플라마솜의 저해제일 수 있다.

[0066] 여기서 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 장애 발병의 연기; 장애 발생 예방; 및/또는 발병할 것으로 예상될 것이나 예상되는 이러한 증상의 중증도 감소를 나타내는 것을 의미한다. 따라서, 이러한 용어는 기존 장애 증상의 개선; 추가 증상 예방; 증상의 근본적인 원인을 개선 또는 예방; 장애 억제, 예를 들어 장애 발생 억제; 장애 완화; 장애의 퇴행 유발; 장애로 인한 증상 완화; 또는 장애의 증상을 중지 또는 완화한다.

[0067] 용어 "약제학적으로 허용가능한" 또는 "약리학적으로 허용가능한"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 지칭할 수 있고-그 물질은 그것이 포함된 조성물의 구성 요소와 함께 실질적으로 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 유해한 방식으로 상호 작용하지 않고 개인에게 투여될 수 있다.

[0068] 본 개시물에서 사용된 용어 "담체"는 담체, 부형제 및 희석제를 포함할 수 있으며, 본 개시물의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 용매화물, 수화물, 이성질체, 프로드럭 및 호변 이성질체와 같은 약제학적 물질을 하나의 기관 또는 신체 일부로부터 다른 기관 또는 대상체의 신체 일부로 운반 또는 수송함에 수반되는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 물질, 조성물 또는 비히클을 의미할 수 있다. 담체는 소정의 투여 형태의 적합성 및 방출 프로파일 특성을 기준으로 선택해야 한다. 예시적인 담체 물질은 예를 들어 결합제, 현탁제, 붕해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정제, 윤활제, 습윤제, 희석제, 분무-건조 분산액 등을 포함할 수 있다. 예를 들어, Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975 참조.

[0069] 여기서 사용된 용어 "IC₅₀"은 측정 가능한 활성, 표현형 또는 반응, 예를 들어 종양 세포와 같은 세포의 성장 또는 증식이 50 % 억제되는 농도를 지칭할 수 있다. IC₅₀ 값은 예를 들어 눈으로 또는 적절한 곡선 맞춤 또는 통계 소프트웨어를 사용하여 적절한 용량-반응 곡선에서 추정할 수 있다. 보다 정확하게는 IC₅₀ 값은 비선형 회귀 분석을 사용하여 결정될 수 있다.

[0070] 본 개시물에 사용된 용어 "투여된", "투여" 또는 "투여하는"은 본 개시물의 하나 이상의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 지칭할 수 있다.

[0071] 여기서 사용된, "알킬"은 1 내지 10 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지 포화 사슬을 의미할 수 있다. 대표적인 포화 알킬 기는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실 등, 및 더 긴 알킬 기, 가령 헵틸, 및 옥틸 등을 포함한다. 알킬 기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 3 이상의 탄소 원자를 함유하는 알킬 기는 직쇄 또는 분지일 수 있다. 여기서 사용된, "저급 알킬"은 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미한다.

[0072] 여기서 사용된, "알케닐"은 2-12 탄소 원자를 함유하는 비분지 또는 분지 탄화수소 사슬을 포함할 수 있다. "알케닐" 기는 적어도 하나의 이중 결합을 함유한다. 알케닐 기의 이중 결합은 비공액화 또는 또다른 불포화 기에 공액화될 수 있다. 알케닐 기의 예시는, 비제한적으로, 에틸레닐, 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐, 2-프로필-2-부테닐, 4-(2-메틸-3-부텐)-펜테닐 등을 포함할 수 있다. 알케닐 기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 여기서 정의된 알케닐은, 또한 분지 또는 직쇄일 수 있다.

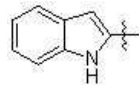
[0073] 여기서 사용된, "알키닐"은 2-12 탄소 원자를 함유하는 비분지 또는 분지 불포화 탄화수소 사슬을 포함할 수 있다. "알키닐" 기는 적어도 하나의 삼중 결합을 함유한다. 알키닐 기의 삼중 결합은 비공액화 또는 또다른 불포화 기에 공액화될 수 있다. 알키닐 기의 예시는, 비제한적으로, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 메틸프로피닐, 4-메틸-1-부티닐, 4-프로필-2-펜티닐, 4-부틸-2-헥시닐 등을 포함한다. 알키닐 기는 치환되지 않

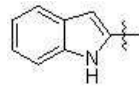
거나 치환될 수 있다.

[0074] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 지칭한다.

[0075] 용어 "할로알킬"은 위에서 정의된 하나 이상의 할로 라디칼, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸, 등에 의해 치환된, 위에서 정의된 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0076] 여기서 기술된 링 시스템 (예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴)에 관한 용어와 관련하여 사용된 용어 "환형 원자"는 시스템 내 존재하는 링 원자의 총 수를 지칭한다. "환형 원자"는 따라서 링에 부착된 치환기 내에서 존재하는 원자를 포함하지 않는다. 따라서, "환형 원자"의 수는 융합된 링

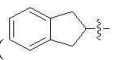
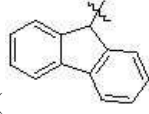


내에 존재하는 모든 원자를 포함한다. 예를 들어, 2-인돌릴 링, 는 5-원 헤테로아릴로 고려되지만, 또한 9 환형 원자를 함유하는 헤테로아릴이다. 또다른 예시에서, 피리딘은 6-원 헤테로아릴로 고려되고, 6 환형 원자를 함유하는 헤테로아릴이다.

[0077] "시클로알킬"은 3 내지 20 환형 탄소 원자 (즉, C₃-C₂₀ 시클로알킬), 예를 들어 3 내지 15 환형 원자, 예를 들어, 3 내지 12 환형 원자를 갖는 단일 포화 모든 탄소 링을 지칭한다. 특정의 구체예에서, 시클로알킬 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 시클로알킬")이거나 또는 융합된, 가교된 또는 스피로 링 시스템 가령 비시클릭 시스템 ("비시클릭 시클로알킬")을 함유하고 포화될 수 있다. "시클로알킬"은 위에서 정의된 시클로알킬 링이 하나 이상의 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 링 시스템을 포함하고, 여기서 부착점은 시클로알킬 링 상에 있고 이러한 경우, 언급된 탄소 원자의 수는 부착점을 함유하는 시클로알킬



링 내 탄소의 수를 계속 지칭한다. 시클로알킬 기의 예시는 시클로헥실, 시클로헵틸, 2-아다만틸 () ,

2-(2,3-디하이드로-1H-인덴) () , 및 9-플루오레닐 () 을 포함한다. 상기한 바와 같이, 시클로알킬 링은 환형 원자의 수를 추가로 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 시클로헥실 링은 6 환형 원자를 갖는 C₆시클로알킬 링이고, 2-(2,3-디하이드로-1H-인덴)은 9 환형 원자를 갖는 C₉시클로알킬 링이다. 또한, 예를 들어, 9-플루오레닐은 13 환형 원자를 갖는 C₁₃시클로알킬 링이고 2-아다만틸은 10 환형 원자를 갖는 C₁₀시클로알킬 링이다.

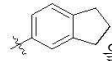
[0078] 특정의 구체예에서, C₃-C₁₀시클로알킬은 3-14 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₁₀시클로알킬은 3-10 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₁₀시클로알킬은 3-12 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₇시클로알킬은 3-7 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₉시클로알킬은 3-14 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₉시클로알킬은 3-10 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₉시클로알킬은 3-9 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₈시클로알킬은 3-8 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₈시클로알킬은 3-14 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₇시클로알킬은 3-14 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₇시클로알킬은 3-10 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₇시클로알킬은 3-7 환형 원자를 가진다.

[0079] 여기서 사용된, 용어 "시클로알케닐"은 모든 탄소 링이 링 당 3 내지 18 탄소 원자를 가지고 적어도 하나의 이중결합을 함유하는 부분 포화, 모노시클릭, 융합된 또는 스피로 폴리시클릭을 지칭할 수 있다. "시클로알케닐"은 위에서 정의된 시클로알케닐 링이 하나 이상의 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 링 시스템을 포함하고, 여기서 부착점은 시클로알케닐 링 상에 있고 이러한 경우, 언급된 탄소 원자의 수는 부착점을 함유하는 시클로알케닐 링 내 탄소의 수를 계속 지칭한다. 시클로알케닐 링은 추가로 환형 원자의 수를 특징으로 할 수 있다. 시클로알케닐의 예시는 1-시클로헥스-1-에닐 및 시클로펜트-1-에닐을 포함한다.

[0080] 특정의 구체예에서, 시클로알케닐은 3-14 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 시클로알케닐은 3-10 환형

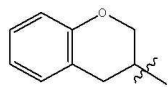
원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 시클로알케닐은 3-9 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 시클로알케닐은 3-7 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₁₀시클로알케닐은 3-14 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₁₀시클로알케닐은 3-10 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₉시클로알케닐은 3-9 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₈시클로알케닐은 3-8 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₈시클로알케닐은 3-14 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₇시클로알케닐은 3-14 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₇시클로알케닐은 3-10 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₇시클로알케닐은 3-7 환형 원자를 가진다.

[0081] 여기서 사용된 용어 "아릴"은 링 중 적어도 하나가 방향족 단일 모든 탄소 방향족 링 또는 다중 축합 모든 탄소 링 시스템을 지칭한다. 예를 들어, 특정의 구체예에서, 아릴 기는 5 내지 20 환형 탄소 원자, 5 내지 14 환형 탄소 원자, 또는 5 내지 12 환형 탄소 원자를 가진다. 아릴은 또한 적어도 하나의 링이 방향족이고 다른 링은 방향족 또는 방향족이 아닐 수 있는 (즉, 시클로알킬), 약 9 내지 20 탄소 원자를 갖는 다중 축합 링 시스템 (예를 들어, 2, 3 또는 4 링을 포함하는 링 시스템)을 포함한다. "아릴"은 위에서 정의된 아릴 링이 하나 이상의 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 링 시스템을 포함하고, 여기서 부착점은 아릴 링 상에 있고 이러한 경우, 언급된 탄소 원자의 수는 부착점을 함유하는 아릴 링 내 탄소 원자의

수를 계속 지칭한다. 아릴 기의 예시는 페닐 및 5-(2,3-디하이드로-1H-인덴):  을 포함한다. 상기한 바와 같이, 아릴 링은 추가로 환형 원자의 수를 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 페닐은 6 환형 원자를 갖는 C₆ 아릴이고, 5-(2,3-디하이드로-1H-인덴)은 9 환형 원자를 갖는 C₉ 아릴이다.

[0082] 특정의 구체예에서 아릴 링은 6-14 환형 원자를 갖는 C₆-아릴이다. 특정의 구체예에서 아릴 링은 6-10 환형 원자를 갖는 C₆ 아릴이다. 특정의 구체예에서 아릴 링은 6-12 환형 원자를 갖는 C₆ 아릴이다.

[0083] 여기서 사용된 "헤테로시클릴"은 링 내 적어도 하나의 헤테로원자 (산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 환형 헤테로원자)를 가지는 단일 포화 또는 부분 불포화 비-방향족 링 또는 비-방향족 다중 링 시스템을 지칭한다. 다르게 특정되지 않는 한, 헤테로시클릴 기는 5 내지 약 20 환형 원자, 예를 들어 5 내지 15 환형 원자, 예를 들어 5 내지 10 환형 원자를 가진다. 따라서, 상기 용어는 링 내 약 1 내지 6 환형 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로 구성된 그룹으로부터 선택된 약 1 내지 3 환형 헤테로원자를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 링 (예를 들어, 3, 4, 5, 6 또는 7-원 링)을 포함한다. 상기 용어는 또한 링 내 약 4 내지 9 환형 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로 구성된 그룹으로부터 선택된 약 1 내지 3 환형 헤테로원자)를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 링 (예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10-원 링을 포함한다. "헤테로시클릴"은 위에서 정의된 헤테로시클릴 링이 하나 이상의 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 링 시스템을 포함하고, 여기서 부착점은 헤테로시클릴 링 상에 있고, 이러한 경우, 언급된 링 구성원의 수는 부착점을 함유하는 헤테로시클릴 링 내 환형 원자의 수를 계속 지칭한다. 헤테로시클릴 링은 추가로 환형 원자의 수를 특징으로 할 수 있다. 헤테로시클릴 기의 예시는 피페리딘 (6 환형 원자를 갖는 6-원 헤테로사이클), 아제파인 (7 환형 원자를 갖는 7-원 헤테로사이클), 및 3-크로마인 (10 환형 원자를 갖는 6-원 헤테로사이클)



을 포함한다.

[0084] 특정의 구체예에서, 3-7 원 헤테로시클릴은 3-7 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 3-6 원 헤테로시클릴은 3-6 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 3-5 원 헤테로시클릴은 3-5 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 3-5 원 헤테로시클릴은 3-9 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 3-7 원 헤테로시클릴은 3-14 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 3-7 원 헤테로시클릴은 3-12 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 3-7 원 헤테로시클릴은 3-10 환형 원자를 가진다.

[0085] 여기서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 링 내 탄소 외의 적어도 하나의 원자를 가지는 단일 방향족 링을 지칭하고, 여기서 원자는 산소, 질소 및 황으로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 용어는 또한 적어도 하나의 이러한 방향족 링을 가지는 다중 축합 링 시스템을 포함한다. 따라서, 용어는 링 내 약 1 내지 6 환형 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로 구성된 그룹으로부터 선택된 약 1-4 환형 헤테로원자의 단일 헤테로아릴 링을 포함한다. 황 및 질소 원자는 또한 링이 방향족이면 산화된 형태로 존재할 수 있다. "헤테로아릴"은 위에서 정의된 헤테로아릴 링이 하나 이상의 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 링 시스템을 포함

하고, 여기서 부착점은 헤테로아틸 링 상에 있고, 이러한 경우, 부착점을 함유하는 헤테로아틸 링 내 링 구성원의 수를 계속 지칭한다. 헤테로아틸 링은 추가로 환형 원자의 수를 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 피리딘은 6 환형 원자를 갖는 6-원 헤테로아틸이다.

[0086] 특정의 구체예에서 헤테로아틸 링은 5-15 환형 원자를 갖는 5-6 원 헤테로아틸이다. 특정의 구체예에서 헤테로아틸 링은 5-10 환형 원자를 갖는 5-6 원 헤테로아틸이다. 특정의 구체예에서 헤테로아틸 링은 5-6 환형 원자를 갖는 5-6 원 헤테로아틸이다. 특정의 구체예에서 헤테로아틸 링은 5-12 환형 원자를 갖는 5-6 원 헤테로아틸이다. 특정의 구체예에서 헤테로아틸 링은 5-15 환형 원자를 갖는 5-원 헤테로아틸이다. 특정의 구체예에서, 5-원 헤테로아틸은 5 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-원 헤테로아틸은 5-8 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-원 헤테로아틸은 5-9 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-원 헤테로아틸은 5-10 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-원 헤테로아틸은 5-12 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서 헤테로아틸 링은 6-15 환형 원자를 갖는 6-원 헤테로아틸이다. 특정의 구체예에서 헤테로아틸 링은 6-10 환형 원자를 갖는 6-원 헤테로아틸이다. 특정의 구체예에서 헤테로아틸 링은 6-14 환형 원자를 갖는 6 원 헤테로아틸이다. 특정의 구체예에서, 6-원 헤테로아틸은 6-13 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 6-원 헤테로아틸은 6 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 6-원 헤테로아틸은 6-9 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 6-원 헤테로아틸은 6-10 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 6-원 헤테로아틸은 6-12 환형 원자를 가진다.

[0087] 여기서 사용된 수치 범위는 순차 정수를 포함할 수 있다. 예를 들어 "0에서 5까지"로 표현되는 범위는 0, 1, 2, 3, 4 및 5을 포함한다.

[0088] 여기서 사용된 용어 "비치환"은 특정 그룹이 언급된 모이어티 (예를 들어, 원자가가 수소에 의해 충족되는 경우)를 넘어서는 치환기를 보유하지 않음을 의미할 수 있다.

[0089] 여기서 사용된 용어 "옥소"는 " $=O$ "기를 지칭한다. 또한 여기서 C (O) 또는 C = O로 축약될 수 있다.

[0090] 본 개시물은 여기서 기술된 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 및 하나 이상의 여기서 기술된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0091] 본 개시물은 여기서 기술된 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 수화물, 용매화물, 프로드럭, 이성질체, 프로드럭, 또는 호변 이성질체에 관한 것이다. 용어 "염", "수화물", "용매화물", "프로드럭", "에스테르"등의 사용은 거울상 이성질체, 이성질체, 프로드럭, 로타머, 호변 이성질체, 위치 이성질체, 또는 개시된 화합물의 라세미체의 염, 수화물, 용매화물, 프로드럭 또는 에스테르에 동일하게 적용되도록 의도된다.

[0092] 이들의 혼합물을 포함하여 모든 이성질체 형태가 본 개시물에 포함된다는 것을 이해해야 한다. 용어 "이성질체"는 동일한 조성 및 분자량을 갖지만 물리적 및/또는 화학적 특성이 다른 화합물을 지칭할 수 있다. 구조적 차이는 구성 (기하학적 또는 위치 이성질체) 또는 편광면을 회전시키는 능력 (입체 이성질체)일 수 있다. 입체 이성질체와 관련하고, 본 개시물의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고 라세미체, 라세미 혼합물 및 개별 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체로서 발생할 수 있다. 본 개시물의 화합물의 개별 이성질체는 예를 들어 실질적으로 다른 이성질체가 없을 수 있거나, 예를 들어 라세미체로서 또는 다른 모든 또는 다른 선택된 이성질체와 혼합될 수 있다. 화합물이 이중 결합을 포함하는 경우, 치환기는 E 또는 Z 배열 또는 시스 또는 트랜스 배열 또는 전술한 임의의 혼합물일 수 있다. 개시된 분석 결과는 라세미 형태, 거울상 이성질체적으로 순수한 형태 또는 입체 화학 또는 구성 측면에서 다른 형태 (예: 기하학적 또는 위치 이성질체)에 대해 수집된 데이터를 반영할 수 있다.

[0093] 본 개시물의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 상이한 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 용어 "입체 이성질체"는 동일한 수 및 유형의 원자를 갖고 이들 원자간에 동일한 결합 연결성을 공유하지만 3 차원 구조가 다른 화합물 세트를 지칭할 수 있다. 용어 "입체 이성질체"는 이러한 화합물 세트의 임의의 구성원을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 입체 이성질체는 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체일 수 있다. 본 개시물의 화합물의 모든 입체 이성질체 형태뿐만 아니라 라세미 혼합물을 포함하는 이들의 혼합물이 본 개시물의 일부를 형성하는 것으로 의도된다.

[0094] 용어 "거울상 이성질체"는 서로 중첩되지 않는 거울상인 한 쌍의 입체 이성질체를 지칭할 수 있다. 용어 "거

울상 이성질체"는 이 입체 이성질체 쌍의 단일 구성원을 지칭할 수 있다. 용어 "라세미"는 한 쌍의 거울상 이성질체의 1:1 혼합물을 지칭할 수 있다. 여기서 개시된 각각의 화합물은 입체 화학이 구체적으로 지시되지 않는 한, 화합물의 일반적인 구조에 부합하는 모든 거울상 이성질체 (비대칭 탄소의 부재시에도 존재할 수 있음)를 포함할 수 있다. 화합물은 라세미 또는 거울상 이성질체적으로 순수한 형태, 또는 입체 화학 측면에서 임의의 다른 형태일 수 있다. 본 개시물의 키랄 센터는 IUPAC 1974 권고에 의해 정의된 바와 같은 S 또는 R 구성을 가질 수 있다. 제시된 일부 예에서, 합성 경로는 단일 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 혼합물을 생성할 수 있다. 본 개시물의 일부 구체예에서, 본 개시물의 화합물은 거울상 이성질체이다. 일부 구체예에서, 본 개시물의 화합물은 (S)-거울상 이성질체이다. 일부 구체예에서, 본 개시물의 화합물은 (R)-거울상 이성질체이다. 일부 구체예에서, 본 개시물의 화합물은 (+) 또는 (-) 거울상 이성질체일 수 있다.

[0095] 용어 "부분 입체 이성질체"는 단일 결합 주위의 회전에 의해 중첩될 수 없는 입체 이성질체 세트를 지칭할 수 있다. 예를 들어, cis- 및 trans-이중 결합, 비스클릭 링 시스템에서의 엔도-및 엑소-치환, 및 상이한 상대적 배열을 갖는 다중 입체 중심을 포함하는 화합물은 부분 입체 이성질체로 간주될 수 있다. 용어 "부분 입체 이성질체"는 이러한 화합물 세트의 임의의 구성원을 지칭할 수 있다. 제시된 일부 예에서, 합성 경로는 단일 부분 입체 이성질체 또는 부분 입체 이성질체의 혼합물을 생성할 수 있다. 본 개시물은 여기서 기재된 화합물의 부분 입체 이성질체를 포함할 수 있다.

[0096] 일부 구체예에서, 본 개시물의 약제학적 조성물은 여기서 기재된 화합물의 주로 하나의 거울상 이성질체를 제공하도록 농축될 수 있다. 거울상이성질체적으로 농축된 혼합물은, 예를 들어, 적어도 60 mol 퍼센트, 또는 더 바람직하게는 적어도 75, 적어도 80, 적어도 85, 적어도 90, 적어도 95, 적어도 96, 적어도 97, 적어도 98, 적어도 99, 적어도 99.5 또는 심지어 100 mol 퍼센트의 한 거울상이성질체를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 하나의 거울상 이성질체가 농축된 여기서 기재된 조성물은 다른 거울상 이성질체가 실질적으로 없을 수 있으며, 여기서 실질적으로 없는 것은 예를 들어 약제학적 조성물 또는 화합물 혼합물에서 다른 거울상 이성질체의 양과 비교하여 해당 물질이 10 % 미만, 또는 5 % 미만 또는 4 % 미만 또는 3 % 미만, 2 % 미만, 또는 1 % 미만을 구성함을 의미할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물 또는 화합물 혼합물이 98g의 제 1 거울상 이성질체 및 2g의 제 2 거울상 이성질체를 함유하는 경우, 98 몰 %의 제 1 거울상 이성질체 및 단지 2 몰 %의 제 2 거울상 이성질체를 함유한다고 말할 수 있다.

[0097] 일부 구체예에서, 본 개시물의 약제학적 조성물은 여기서 기재된 화합물의 주로 하나의 부분입체이성질체를 제공하도록 농축될 수 있다. 부분입체이성질체적으로 농축된 혼합물은, 예를 들어, 적어도 60 mol 퍼센트, 또는 더 바람직하게는 적어도 75, 적어도 80, 적어도 85, 적어도 90, 적어도 95, 적어도 96, 적어도 97, 적어도 98, 적어도 99, 적어도 99.5 또는 심지어 100 mol 퍼센트의 한 부분입체이성질체를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 하나의 부분입체이성질체가 농축된 여기서 기재된 조성물은 다른 거울상 이성질체가 실질적으로 없을 수 있으며, 여기서 실질적으로 없는 것은 예를 들어 약제학적 조성물 또는 화합물 혼합물에서 다른 부분입체이성질체의 양과 비교하여 해당 물질이 10 % 미만, 또는 5 % 미만 또는 4 % 미만 또는 3 % 미만, 2 % 미만, 또는 1 % 미만을 구성함을 의미할 수 있다.

[0098] 부분 입체 이성질체 혼합물은 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화와 같은 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 물리적 화학적 차이에 기초하여 개별 부분 입체 이성질체로 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 적절한 광학 활성 화합물 (예: 키랄 알코올 또는 모서 산 클로라이드와 같은 키랄 보조제)과의 반응에 의해 거울상 이성질체 혼합물을 부분 입체 이성질체 혼합물로 전환하고, 부분 입체 이성질체를 분리하고, 개별 부분 입체 이성질체를 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환 (예: 가수 분해)함으로써 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 또한 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분리할 수 있다. 또한, 본 개시물의 일부 화합물은 회전 장애 이성질체 또는 로타머 이성질체 형태일 수 있고 본 개시물의 일부로 간주된다.

[0099] 본 개시물의 화합물은 그의 호변 이성질체 형태 (예를 들어, 아미드 또는 이미노 에테르로서)로 존재할 수 있다. 이러한 모든 호변 이성질체 형태는 본 개시물의 일부로서 여기서 고려된다. 또한, 예를 들어, 화합물의 모든 케토-에놀 및 이민-에나민 형태가 본 개시물에 포함된다. 또한, 여기에 기재된 선폰이미다미드 우레아는 호변 이성질체 형태를 갖는다는 점에 유의해야 한다. 구조는 이 문서 전체에서 하나의 형태로 그래픽으로 표현되었지만 호변 이성질체는 평형 상태로 존재할 수 있다. 각 화합물에 대한 모든 호변 이성질체 형태가 포함되지만, 각 화합물에 대해 단 하나의 호변 이성질체 형태가 나타날 수 있으며, 이는 주요 호변 이성질체 형태 또는 부수 호변 이성질체 형태일 수 있다.

[0100] 본 개시물은 여기서 개시된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. "약제학적으로 허용가능

한 염"은 인간 또는 가축에서 사용하기에 허용될 수 있고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 자유 형태의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염을 지칭할 수 있다. 대표적인 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 예를 들어, 물-가용성 및 물-불용성 염, 가령 아세트레이트, 암소네이트 (4,4-디아미노스티베네-2,2-디설포네이트), 벤젠설포네이트, 벤조네이트, 비카보네이트, 비설페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 칼슘, 칼슘 에테데이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 클라불라리에이트, 디하이드로클로라이드, 에테데이트, 에디설페이트, 에스톨레이트, 에설페이트, 피우나레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르시닐레이트, 헥사플루오로포스페이트, 헥실 레조르시네이트, 하이드록시나프토에이트, 요오드화물, 세티오네이트, 락 테이트, 락토 비오네이트, 라우레이트, 마그네슘, 말레이트, 말레에이트, 만텔레이트, 메실레이트, 메틸 브로마이드, 메틸 나이트레이트, 메틸 설페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, N-메틸 글루카민 암모늄염, 3-하이드록시-2-나프토에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 1,1-메텐-비스-2-하이드록시-3-나프토에이트, 에인보네이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 피크레이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔설포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트, 숙신에이트, 설페이트, 설포알리실레이트, 수라메이트, 탄네이클, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 및 발레이트 염을 포함할 수 있다.

[0101] 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 산 및 염기 부가 염 둘 다를 포함할 수 있다. "약제학적으로 허용가능한 산 부가 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 유리 염기의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염을 지칭할 수 있으며, 이는 무기산 가령, 비제한적으로 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기산 가령 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠 설포산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포산, 캄포-10-설포산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 구연산, 시클라믹산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설포산, 에탄설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루타민산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로포스폰산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 젯산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만텔산, 메탄설포산, 뮤산, 나프탈렌-1,5-디설포산, 나프탈렌-2-설포산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바스산산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설포산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등과 함께 형성될 수 있다.

[0102] "약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 유리 산의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염을 지칭할 수 있다. 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 부가하여 제조할 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 무기 염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1 차, 2 차 및 3 차 아민의 염, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 가령 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 디놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다.

[0103] 본 개시물은 본 명세서에 개시된 화합물의 양쪽성 이온을 포함할 수 있다. "양쪽성 이온"은 양으로 하전된 그룹과 음으로 하전된 그룹을 모두 가지고 있지만 전체 전하가 없는 즉, + 및 - 전하가 분자 내에서 균형을 이루는 분자를 의미할 수 있다. 예를 들어, 본 개시물의 화합물은 양성자화된 아미노 그룹 및 탈양성자화된 설페이트 그룹을 포함할 수 있다.

[0104] 본 개시물의 화합물은 용매화물로 존재할 수 있다. 용어 "용매화물"은 용질과 용매에 의해 형성된 가변 화학양론의 복합체를 지칭할 수 있다. 본 개시의 목적을위한 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 적절한 용매의 예는, 비제한적으로, 물, MeOH, EtOH, 및 AcOH을 포함한다. 물이 용매 분자인 용매화물은 일반적으로 수화물이라고 한다. 수화물은 화학양론적 양의 물을 함유하는 조성물뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.

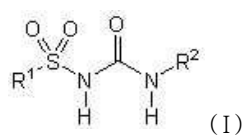
[0105] 여기서 기재된 화합물은 모든 약제학적으로 허용가능한 동위 원소 표지된 화합물을 추가로 포함한다. "동위 원소적으로" 또는 "방사성-표지된" 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 (즉, 자연 발생) 원자 질량 또는 질량 수와 다른 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체되거나 치환된 화합물일 수 있다.

예를 들어, 일부 구체예에서, 여기서 기재된 화합물에서 수소 원자는 하나 이상의 중수소 또는 삼중 수소로 대체되거나 치환된다. 본 개시물의 특정 동위 원소 표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위 원소를 포함하는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용할 수 있다. 방사성 동위 원소 삼중 수소, 즉 ^3H , 및 탄소 14, 즉, ^{14}C 는 혼입의 용이성과 즉시 검출 수단을 고려하여 이러한 목적에 특히 유용할 수 있다. 중수소, 즉 ^2H 와 같은 더 무거운 동위 원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요구 사항으로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있고 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물은 적어도 하나의 중수소 원자를 포함한다. 예를 들어, 본 개시물의 화합물에서 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체되거나 치환될 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물은 2 개 이상의 중수소 원자를 포함한다. 일부 구체예에서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 중수소 원자를 포함한다. 여기서 기술된 화합물에 포함될 수 있는 적합한 동위 원소는 비제한적으로 ^2H (또한 중수소에 대해 D로 기재), ^3H (삼중수소에 대해 T로 기재), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , 및 ^{131}I 을 포함한다. 양전자 방출 동위 원소, 가령 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , 및 ^{13}N 로 대체하는 것은 PET (양전자 방출 지형) 연구에서 유용할 수 있다.

[0106] 여기서 개시된 화합물의 동위 원소 표지된 화합물은 일반적으로 비-동위 원소 표지된 시약을 적절한 동위 원소 표지된 시약으로 대체함으로써 본원의 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 절차에 따라 제조될 수 있다.

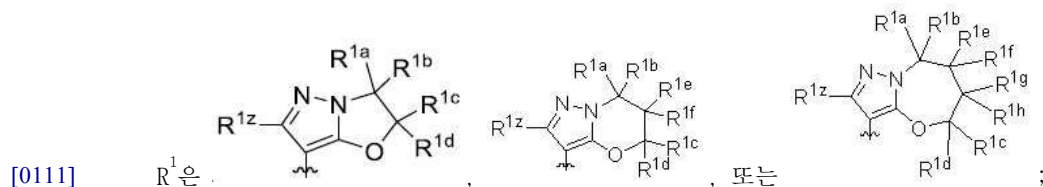
[0107] 화합물

[0108] 본 개시물은 식 (I)의 구조를 갖는 화합물,



[0109]

[0110] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 프로드럭, 또는 호변 이성질체를 제공하고, 여기서:



[0112] R^{1z} 은 H, D, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^{7a}$, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{7b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{7b, 8b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{7b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{7b}$, $-\text{NR}^{7a, 8a}\text{R}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{R}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{OR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{NR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{S(O)}_2\text{R}^{8a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-\text{CN}$, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{7b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{7b, 8b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{7b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{7b}$, $-\text{NR}^{7a, 8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{R}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{OR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{NR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{S(O)}_2\text{R}^{8a}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0113] 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , 및 R^{1h} 는 H, D, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^{11a}$, $-\text{OR}^{11a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{11b, 12b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a, 12a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S(O)}_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐,

C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OR^{11a}, -C(O)R^{11b}, -P(O)R^{11b}R^{12b}, -S(O)₂R^{11b}, -S(O)R^{11b}, -NR^{11a}R^{12a}, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, -NR^{11a}S(O)₂R^{12a}, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 또는

[0114] 다음 기, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g}, 및 R^{1h} 중의 두 개는, 존재한다면, 자신들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₀시클로알킬 또는 3-7-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고; 여기서 C₃-C₁₀시클로알킬 및 3-7-원 헤테로시클릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OR^{13a}, -C(O)R^{13b}, -P(O)R^{13b}R^{14b}, -S(O)₂R^{13b}, -S(O)R^{13b}, -NR^{13a}R^{14a}, -NR^{13a}C(O)R^{14a}, -NR^{13a}C(O)OR^{14a}, -NR^{13a}C(O)NR^{14a}, 및 -NR^{13a}S(O)₂R^{14a}로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 또는

[0115] 두 같은자리 기 R^{1a} 및 R^{1b}; R^{1c} 및 R^{1d}; R^{1e} 및 R^{1f}; 또는 R^{1g} 및 R^{1h}는, 존재한다면, 옥소 기를 형성할 수 있고;

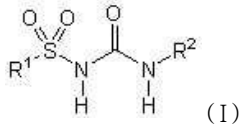
[0116] R²는 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴, 또는 -NR^{2g}R^{2h}로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 여기서 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 및 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 하나 이상의 치환기로 치환되고, 또는 임의로 상기 치환기 중의 두 개는 존재한다면, 자신들이 부착된 원자와 함께 링을 형성할 수 있고;

[0117] 각각의 R^{2g} 및 R^{2h}는 독립적으로 H, D, C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, 옥소, -OR^{21a}, -C(O)R^{21b}, -P(O)R^{21b}R^{22b}, -S(O)₂R^{21b}, -S(O)R^{21b}, -NR^{21a}R^{22a}, -NR^{21a}C(O)R^{22a}, -NR^{21a}C(O)OR^{22a}, -NR^{21a}C(O)NR^{22a}, -NR^{21a}S(O)₂R^{22a}, -(CH₂)₁₋₄C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0118] R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{21a}, 및 R^{22a}는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OH, -O-C₁-C₆알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고

[0119] R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{21b}, 및 R^{22b}는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, -OH, -O(C₁-C₆알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, -NHS(O)₂CH₃, C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OH, -O-C₁-C₆알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0120] 일부 구체예에서, 식 (I)의 구조를 갖는 화합물,

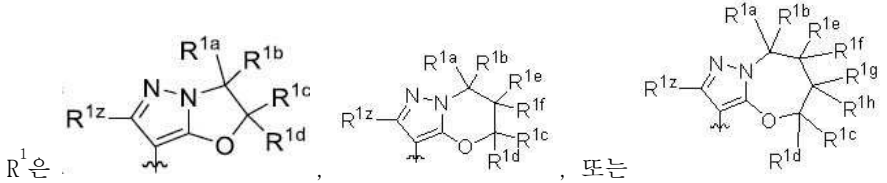


[0121]

[0122]

및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체가 제공되고, 여기서:

[0123]



[0124]

R^{1z} 은 H, D, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-SR^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b, 8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a, 8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-CN$, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, $-OR^{7a}$, $-C(O)R^{7b}$, $-P(O)R^{7b, 8b}$, $-S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a, 8a}$, $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$, $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0125]

각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , 및 R^{1h} 는 H, D, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-SR^{11a}$, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_4 - C_8 시클로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-CN$, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 또는

[0126]

다음 기, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , 및 R^{1h} 중의 두 개는, 존재한다면, 자신들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_{10} 시클로알킬 또는 3-7-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고; 여기서 C_3 - C_{10} 시클로알킬 및 3-7-원 헤테로시클릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-CN$, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, $-OR^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$, $-P(O)R^{13b, 14b}$, $-S(O)_2R^{13b}$, $-S(O)R^{13b}$, $-NR^{13a, 14a}$, $-NR^{13a}C(O)R^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$, $-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$, 및 $-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 또는

[0127]

두 같은자리 기 R^{1a} 및 R^{1b} ; R^{1c} 및 R^{1d} ; R^{1e} 및 R^{1f} ; 또는 R^{1g} 및 R^{1h} 는, 존재한다면, 옥소 기를 형성할 수 있고;

[0128]

R^2 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴, 또는 $-NR^{2g, 2h}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 및 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-CN$, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_2 - C_6 알케닐, 옥소, $-OR^{23a}$, $-C(O)R^{23b}$, $-P(O)R^{23b, 24b}$, $-S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)R^{23b}$, $-NR^{23a, 24a}$, $-NR^{23a}C(O)R^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$, $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$, $-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$ - C_{10} 시클로알킬, C_3 - C_{10} 시클

로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0129] 각각의 R^{2g} 및 R^{2h}는 독립적으로 H, D, C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, 옥소, -OR^{21a}, -C(O)R^{21b}, -P(O)R^{21b}R^{22b}, -S(O)₂R^{21b}, -S(O)R^{21b}, -NR^{21a}R^{22a}, -NR^{21a}C(O)R^{22a}, -NR^{21a}C(O)OR^{22a}, -NR^{21a}C(O)NR^{22a}, -NR^{21a}S(O)₂R^{22a}, -(CH₂)₁₋₄C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0130] R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, 및 R^{24a}는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OH, -O-C₁-C₆알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고

[0131] R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{21b}, R^{22b}, R^{23b}, 및 R^{24b}는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, -OH, -O(C₁-C₆알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, -NHS(O)₂CH₃, C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, C₂-C₈알키닐, C₃-C₁₀시클로알킬, C₄-C₈시클로알케닐, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, C₁-C₆알킬, -OH, -O-C₁-C₆알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

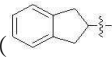
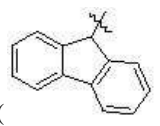
[0132] 상기한 바와 같이, R²는 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴, 또는 -NR^{2g}R^{2h}로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

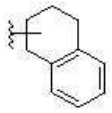
[0133] 특정의 구체예에서, R²는 C₁-C₆알킬이다. 특정의 구체예에서, R²는 C₁알킬, C₂알킬, C₃알킬, C₄알킬, C₅알킬, 또는 C₆알킬이다. 특정의 구체예에서, R²는 하나 이상의 C₆아릴로 치환된 C₁-C₆알킬이다.

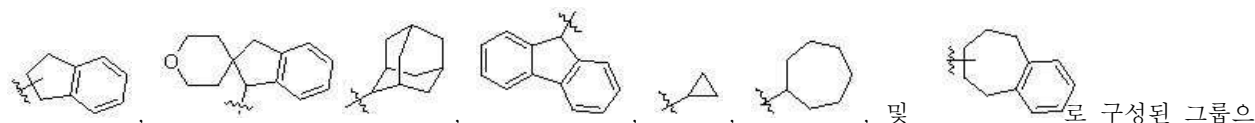
[0134] 특정의 구체예에서, R²는 C₃-C₁₀시클로알킬이다. 특정의 구체예에서, C₃-C₁₀시클로알킬은 3-14 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₁₀시클로알킬은 3-12 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, C₃-C₁₀시클로알킬은 3-10 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, R₂는 3-9 환형 원자를 갖는 C₃-C₉시클로알킬이다. 특정의 구체예에서, R₂는 3-14 환형 원자를 갖는 C₃-C₉시클로알킬이다. 특정의 구체예에서, R₂는 3-10 환형 원자를 갖는 C₃-C₉시클로알킬이다. 특정의 구체예에서, R₂는 3-8 환형 원자를 갖는 C₃-C₈시클로알킬이다. 특정의 구체예에서, R₂는 3-14 환형 원자를 갖는 C₃-C₈시클로알킬이다. 특정의 구체예에서, R₂는 3-14 환형 원자를 갖는 C₃-C₇시클로알킬이다. 특정의 구체예에서, R₂는 3-10 환형 원자를 갖는 C₃-C₇시클로알킬이다. 특정의 구체예에서, R₂는 3-7 환형 원자를 갖는 C₃-C₇시클로알킬이다.

[0135] 특정의 구체예에서, R²는 C₅시클로알킬, C₆시클로알킬, 또는 C₇시클로알킬이다.

[0136] 시클로알킬 기의 예시는 시클로헥실, 시클로헵틸, 2-아다만틸 () , 2-(2,3-디하이드로-1H-인텐)

() , 및 9-플루오렌 () 을 포함한다. 상기한 바와 같이, 시클로알킬 링은 환형 원자의 수를 추가로 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 시클로헥실 링은 6 환형 원자를 갖는 C₆시클로알킬 링이고, 2-(2,3-디하이드로-1H-인텐)은 9 환형 원자를 갖는 C₉시클로알킬 링이다. 또한, 예를 들어, 9-플루오렌은 13 환형 원자를 갖는 C₁₃시클로알킬 링이고 2-아다만틸은 10 환형 원자를 갖는 C₁₀시클로알킬 링이다.

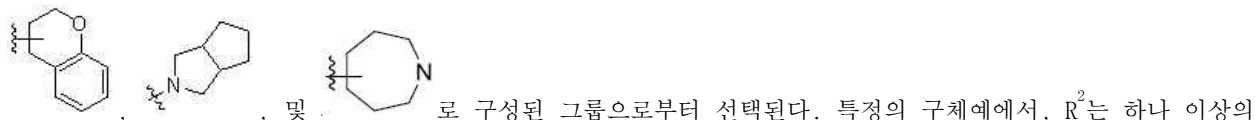
[0137] 특정의 구체예에서, R²은 비치환 또는 치환 C₃-C₁₀시클로알킬이고, 여기서 C₃-C₁₀시클로알킬은 ,



로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, R²는 C₁-C₆알킬 및 C₆아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₃-C₁₀시클로알킬이다.

[0138] 특정의 구체예에서, R²는 5-7 원 헤테로시클릴이다. 특정의 구체예에서, 5-7 원 헤테로시클릴은 5-7 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-7 원 헤테로시클릴은 5-9 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-7 원 헤테로시클릴은 5-14 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-7 원 헤테로시클릴은 5-12 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-7 원 헤테로시클릴은 5-10 환형 원자를 가진다.

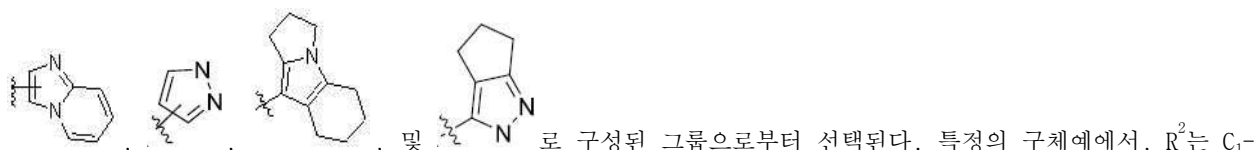
[0139] 특정의 구체예에서, R²은 비치환 또는 치환 5-7 원 헤테로시클릴이고, 여기서 5-7 원 헤테로시클릴은 ,



[0140] 특정의 구체예에서, R²는 5-원 헤테로아릴이다. 특정의 구체예에서, 5-원 헤테로아릴은 5 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-원 헤테로아릴은 5-8 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-원 헤테로아릴은 5-9 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-원 헤테로아릴은 5-10 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 5-원 헤테로아릴은 5-12 환형 원자를 가진다.

[0141] 특정의 구체예에서, R²는 1 또는 2개의 질소를 함유하는 5-원 헤테로아릴이다. 특정의 구체예에서, R²는 1 질소를 함유하는 5-원 헤테로아릴이다. 특정의 구체예에서, R²는 2개의 질소를 함유하는 5-원 헤테로아릴이다.

[0142] 특정의 구체예에서, R²은 비치환 또는 치환 5-원 헤테로아릴이고, 여기서 5-원 헤테로아릴은 ,

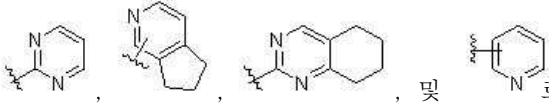


5-원 헤테로아릴이다.

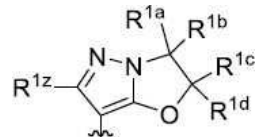
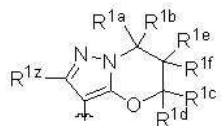
[0143] 특정의 구체예에서, R^2 는 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴이다. 특정의 구체예에서, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 6 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 6-8 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 6-9 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 6-10 환형 원자를 가진다. 특정의 구체예에서, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 6-11 환형 원자를 가진다.

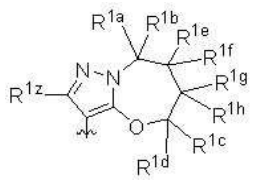
[0144] 특정의 구체예에서, R^2 는 1 또는 2개의 질소를 함유하는 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴이다. 특정의 구체예에서, R^2 는 1 질소를 함유하는 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴이다. 특정의 구체예에서, R^2 는 2개의 질소를 함유하는 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴이다.

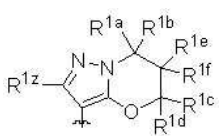
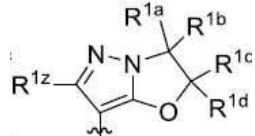
[0145] 특정의 구체예에서, R^2 은 비치환 또는 치환 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 6-11 환형

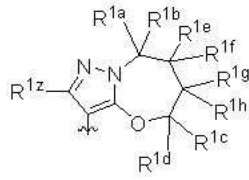
원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 , 및 로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, R^2 는 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_6 아릴, $-OR^{23a}$, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_2 - C_6 알케닐, $-CN$, 및 $-NR^{23a}R^{24a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴이다.

[0146] 특정의 구체예에서, R^2 는 $-NR^{2g}R^{2h}$ 이다. 상기한 바와 같이, 각각의 R^{2g} 및 R^{2h} 는 독립적으로 H, D, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-CN$, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_2 - C_6 알케닐, 옥소, $-OR^{21a}$, $-C(O)R^{21b}$, $-P(O)R^{21b}R^{22b}$, $-S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)R^{21b}$, $-NR^{21a}R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, $-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$ - C_{10} 시클로알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, R^{2g} 은 H이고 R^{2h} 는 D, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 또는 5-6 원 헤테로아릴이다.

[0147] 상기한 바와 같이, 특정의 구체예에서, R^1 은 , 및 , 및

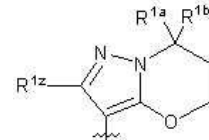
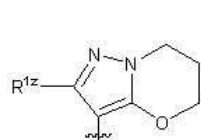
로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0148] 특정의 구체예에서, R^1 은 이다. 특정의 구체예에서, R^1 은 이다. 특정

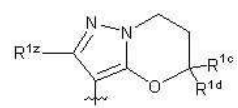
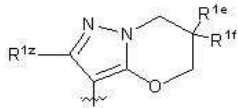


의 구체예에서, R^1 은 이다.

[0149] 특정의 구체예에서, R^{1z} 은 H이다.

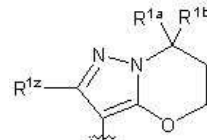
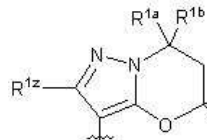
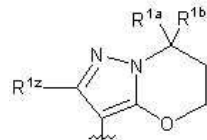


[0150] 특정의 구체예에서, R^1 은 이다. 특정의 구체예에서, R^1 은 이다. 특정의 구체

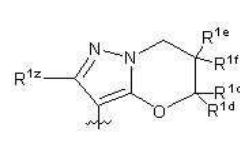
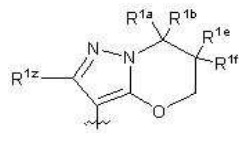
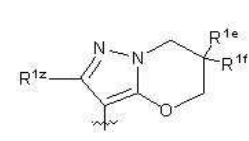


예에서, R^1 은 이다. 특정의 구체예에서, R^1 은 이다.

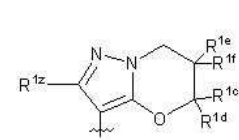
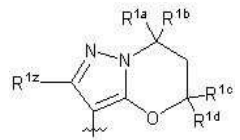
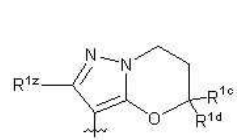
[0151]



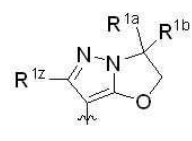
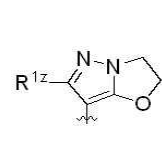
[0152] 특정의 구체예에서, R^1 은 , , 및 로 구성된 그룹 으로부터 선택된다.



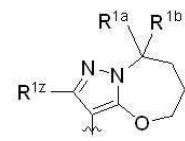
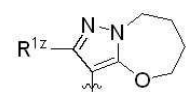
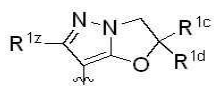
[0153] 특정의 구체예에서, R^1 은 , , 및 로 구성된 그룹 으로부터 선택된다.



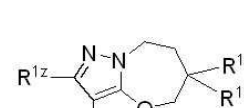
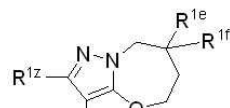
[0154] 특정의 구체예에서, R^1 은 , , 및 로 구성된 그룹 으로부터 선택된다.



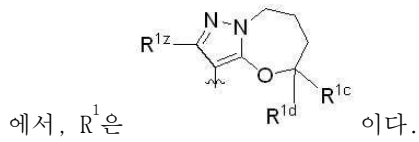
[0155] 특정의 구체예에서, R^1 은 이다. 특정의 구체예에서, R^1 은 이다. 특정의 구체예에 서, R^1 은 이다.



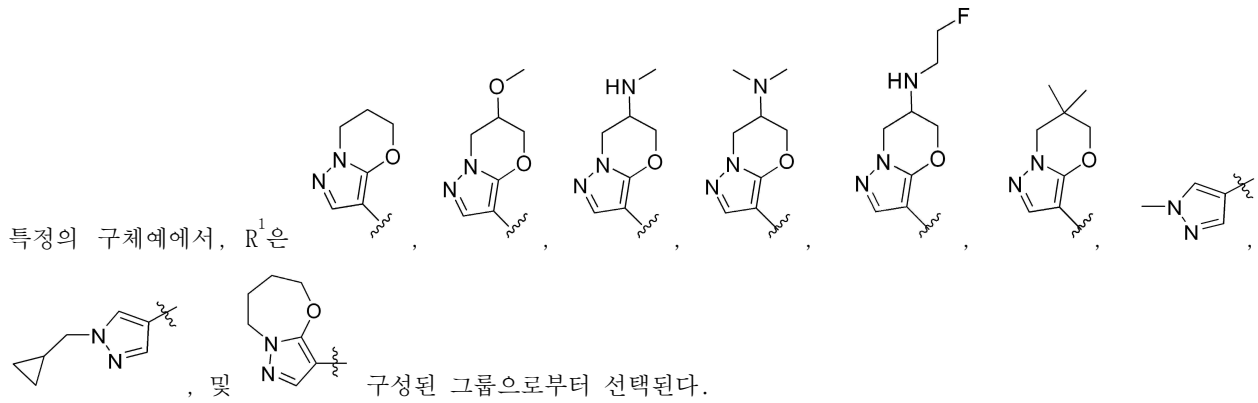
[0156] 특정의 구체예에서, R^1 은 이다. 특정의 구체예에서, R^1 은 이다. 특정의 구체



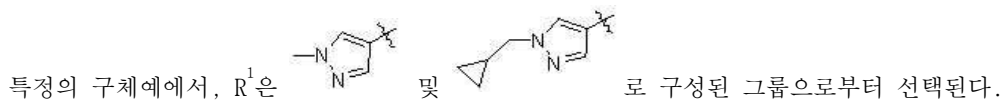
예에서, R^1 은 이다. 특정의 구체예에서, R^1 은 이다. 특정의 구체예



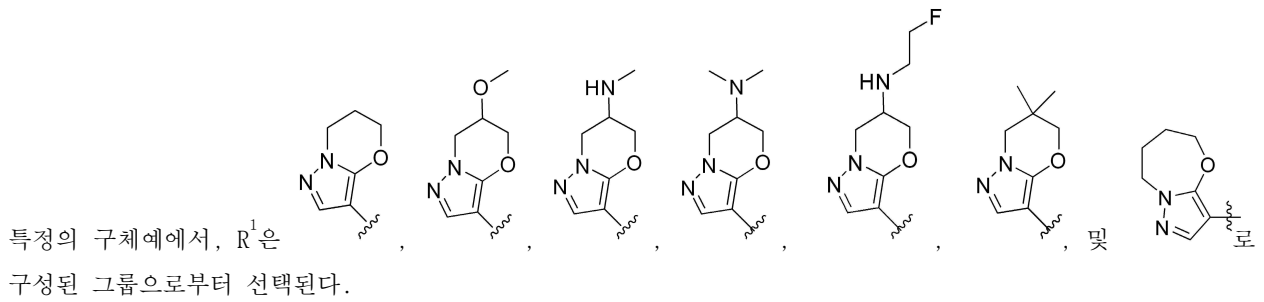
[0157]



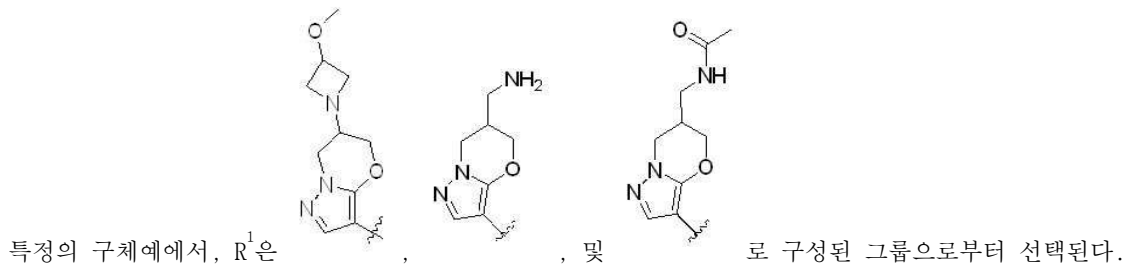
[0158]



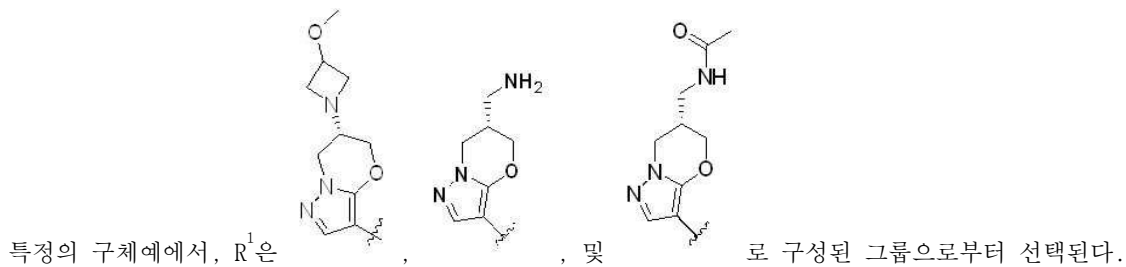
[0159]



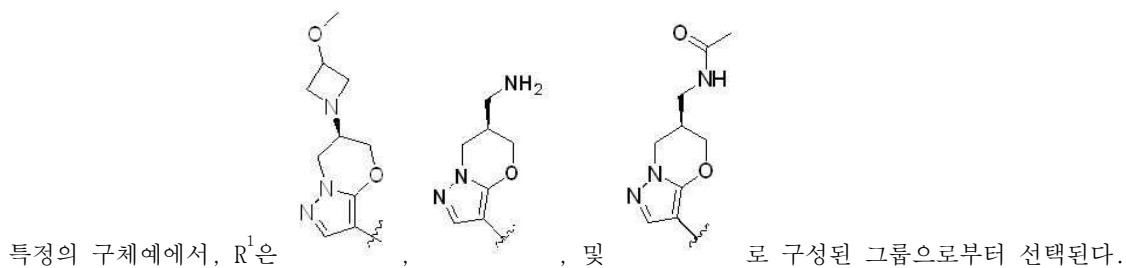
[0160]

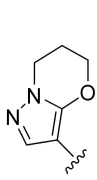
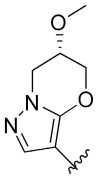
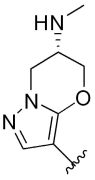
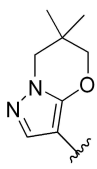


[0161]

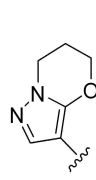
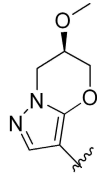
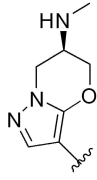
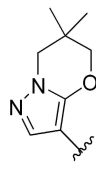


[0162]



[0163] 특정의 구체예에서, R^1 은 , , , 및  로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0164] 특정의 구체예에서, R^1 은

[0165] , , , 및  로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0166] 특정의 구체예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 특정의 구체예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1a} 및 R^{1b} 중 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 둘 다 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 H이다.

[0167] 특정의 구체예에서, R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 특정의 구체예에서, R^{1c} 및 R^{1d} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1c} 및 R^{1d} 중 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1c} 및 R^{1d} 는 둘 다 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1c} 및 R^{1d} 는 H이다.

[0168] 특정의 구체예에서, R^{1e} 및 R^{1f} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 특정의 구체예에서, R^{1e} 및 R^{1f} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1e} 및 R^{1f} 중 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1e} 및 R^{1f} 는 둘 다 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1e} 및 R^{1f} 는 H이다.

[0169] 특정의 구체예에서, R^{1g} 및 R^{1h} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이다. 특정의 구체예에서, R^{1g} 및 R^{1h} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1g} 및 R^{1h} 중 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1g} 및 R^{1h} 는 둘 다 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1g} 및 R^{1h} 는 H이다.

[0170] 본 개시물의 화합물은 염기성 아미노 기를 함유할 수 있다. 산성 모이어티를 또한 보유할 수 있는 본 개시물의 화합물에 염기성 아미노기의 혼입은 순 제로 전하를 갖는 양쪽성 이온으로서 존재할 것으로 예상된다. 양쪽성 이온 화합물은 약한 유기산과 다른 물리화학적 특성을 가질 수 있다. 특히, 생체 내 분포 부피가 증가할뿐만 아니라 혈장 단백질 결합이 낮아질 수 있다.

[0171] 특정의 구체예에서, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , 및 R^{1h} 중 적어도 하나는 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$,

$-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, 3-7-원 헤테로시클릴은 질소를 함유한다.

[0172]

특정의 구체예에서, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , 및 R^{1h} 중 적어도 하나는 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, 3-7-원 헤테로시클릴은 질소를 함유한다.

[0173]

특정의 구체예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 및 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, R^{1a} 는 H이고 R^{1b} 는 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, 3-7-원 헤테로시클릴은 질소를 함유한다. 특정의 구체예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1a} 및 R^{1b} 중 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 둘 다 H가 아니다.

[0174]

특정의 구체예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체

예에서, R^{1a} 은 H이고 R^{1b} 는 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, 3-7-원 헤테로시클릴은 질소를 함유한다. 특정의 구체예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1a} 및 R^{1b} 중 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 둘 다 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 H이다.

[0175]

특정의 구체예에서, R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, R^{1c} 은 H이고 R^{1d} 는 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, 3-7-원 헤테로시클릴은 질소를 함유한다. 특정의 구체예에서, R^{1c} 및 R^{1d} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1c} 및 R^{1d} 중 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1c} 및 R^{1d} 는 둘 다 H가 아니다.

[0176]

특정의 구체예에서, R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, R^{1c} 은 H이고 R^{1d} 는 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, 3-7-원 헤테로시클릴은 질소를 함유한다. 특정의 구체예에서, R^{1c} 및 R^{1d} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1c} 및 R^{1d} 중 하나는 H가

아니다. 특정의 구체예에서, R^{1c} 및 R^{1d} 는 둘 다 H가 아니다.

[0177] 특정의 구체예에서, R^{1e} 및 R^{1f} 는 독립적으로 H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, R^{1e} 는 H이고 R^{1f} 는 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, 3-7-원 헤테로시클릴은 질소를 함유한다. 특정의 구체예에서, R^{1e} 및 R^{1f} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1e} 및 R^{1f} 중 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1e} 및 R^{1f} 는 둘 다 H가 아니다.

[0178] 특정의 구체예에서, R^{1e} 및 R^{1f} 는 독립적으로 H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, R^{1e} 는 H이고 R^{1f} 는 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, 3-7-원 헤테로시클릴은 질소를 함유한다. 특정의 구체예에서, R^{1e} 및 R^{1f} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1e} 및 R^{1f} 중 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1e} 및 R^{1f} 는 둘 다 H가 아니다.

[0179] 특정의 구체예에서, R^{1g} 및 R^{1h} 는 독립적으로 H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여

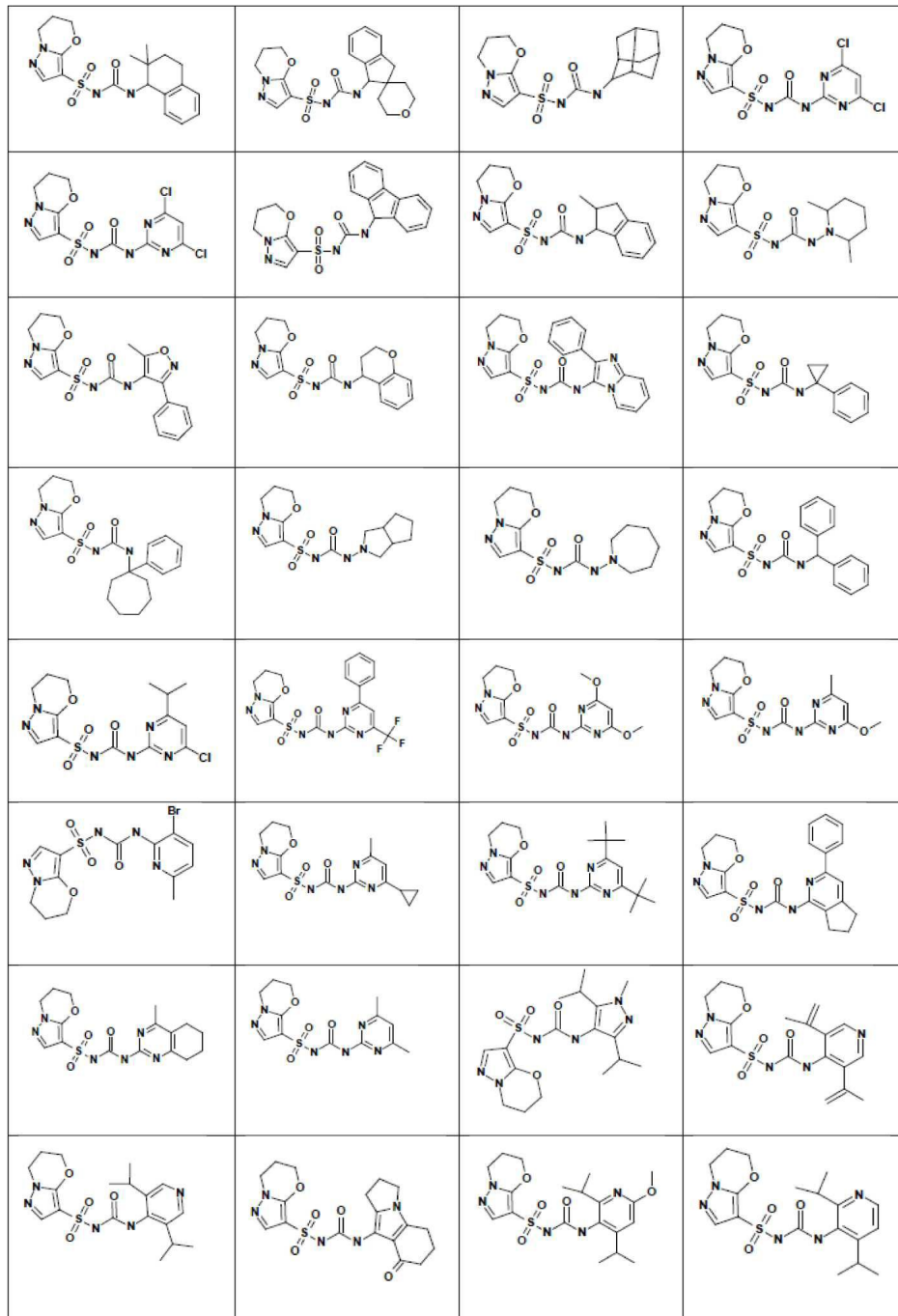
서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, R^{1g} 은 H이고 R^{1h} 는 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, 3-7-원 헤테로시클릴은 질소를 함유한다. 특정의 구체예에서, R^{1g} 및 R^{1h} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1g} 및 R^{1h} 중 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1g} 및 R^{1h} 는 둘 다 H가 아니다.

[0180]

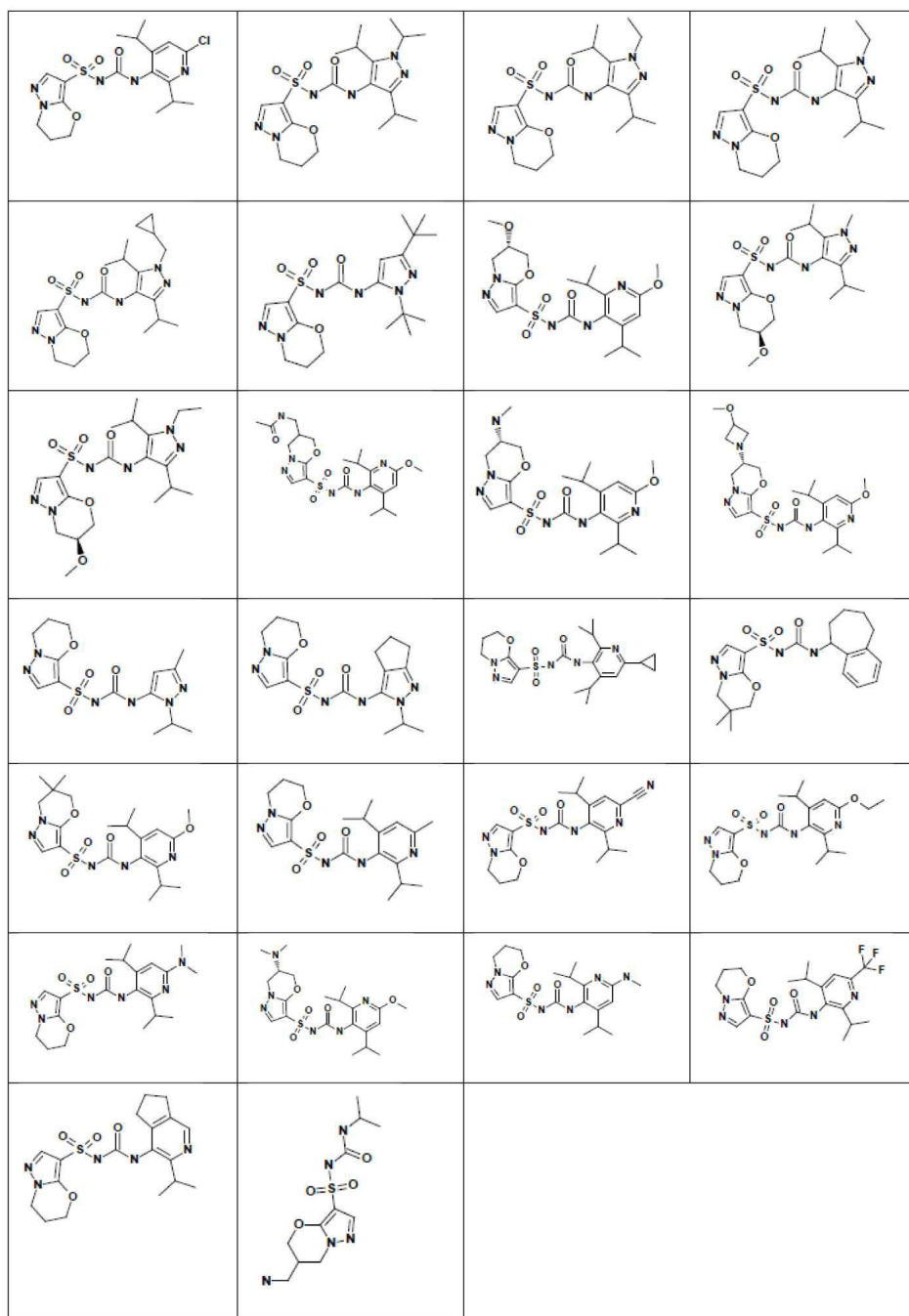
특정의 구체예에서, R^{1g} 및 R^{1h} 는 독립적으로 H, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, R^{1g} 은 H이고 R^{1h} 는 $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 특정의 구체예에서, 3-7-원 헤테로시클릴은 질소를 함유한다. 특정의 구체예에서, R^{1g} 및 R^{1h} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서 R^{1g} 및 R^{1h} 중 하나는 H가 아니다. 특정의 구체예에서, R^{1g} 및 R^{1h} 는 둘 다 H가 아니다.

[0181]

특정의 구체예에서, 본 개시물은 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 프로드럭, 및 이성질체를 제공한다



[0182]



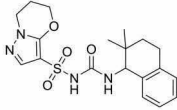
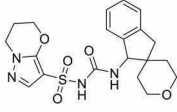
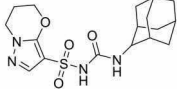
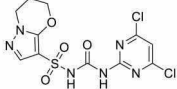
[0183]

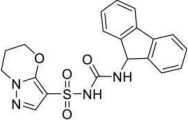
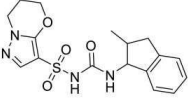
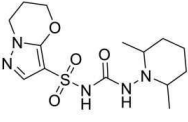
[0184] 특정의 구체예에서, 본 개시물은 본 개시물은 입체 화학이 결정되지 않은 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0185]

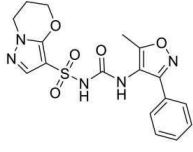
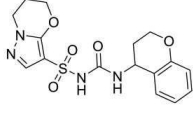
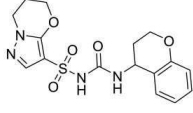
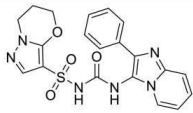
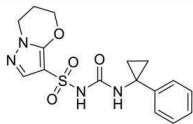
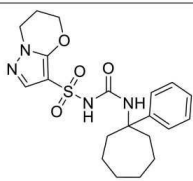
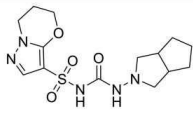
대표적인 화합물은 표 1에 열거되어 있다. 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 화합물 번호 및 화합물 명칭에 의해 하기 표에 포함되며, 이들의 상응하는 구조는 그로부터 용이하게 결정될 수 있음이 이해된다. 일부 경우에, 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체는 각각의 특성, 예를 들어 키랄 HPLC 또는 그의 생물학적 활성에 대한 체류 시간에 의해 확인되고, 키랄 중심의 절대 입체 배열이 임의로 할당된다.

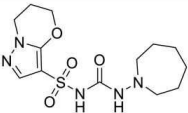
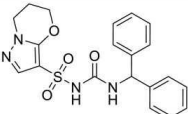
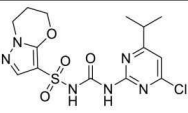
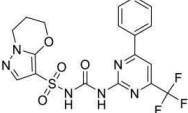
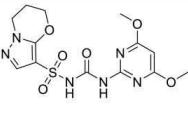
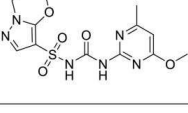
표 1

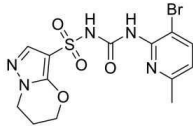
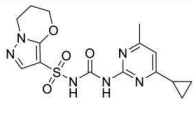
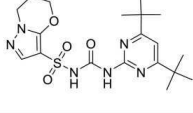
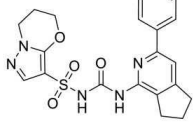
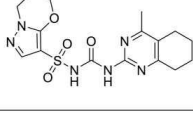
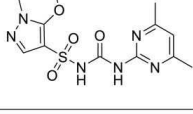
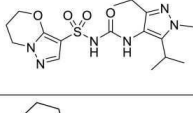
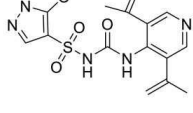
실시예 번호	화합물 구조	명칭
1		<i>N</i> -((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
1a		<i>N</i> -(((1 <i>R</i>)-2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
1b		<i>N</i> -(((1 <i>S</i>)-2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
2		<i>N</i> -((1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인덴-2,4'-피란]-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
2a		<i>N</i> -(((1 <i>R</i>)-1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인덴-2,4'-피란]-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
2b		<i>N</i> -(((1 <i>S</i>)-1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인덴-2,4'-피란]-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
3		<i>N</i> -((아다만탄-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
4		<i>N</i> -((4,6-디클로로피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드

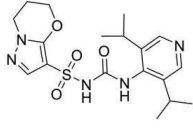
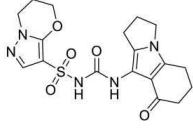
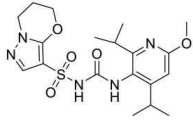
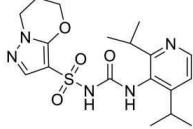
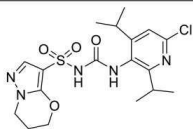
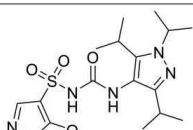
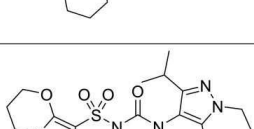
5		<i>N</i> -((9 <i>H</i> -플루오렌-9-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
6		<i>N</i> -((2-메틸-2,3-디하이드로-1 <i>H</i> -인덴-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
6a		<i>N</i> -(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-메틸-2,3-디하이드로-1 <i>H</i> -인덴-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
6b		<i>N</i> -(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-메틸-2,3-디하이드로-1 <i>H</i> -인덴-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
6c		<i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-메틸-2,3-디하이드로-1 <i>H</i> -인덴-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
6d		<i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-메틸-2,3-디하이드로-1 <i>H</i> -인덴-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
7		<i>N</i> -((2,6-디메틸피페리딘-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
7a		<i>N</i> -(((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
7b		<i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
7c		<i>N</i> -(((2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드

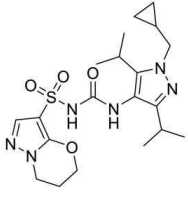
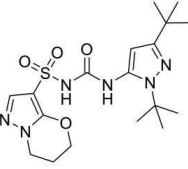
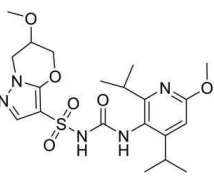
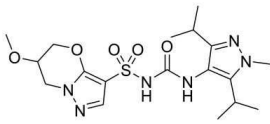
[0187]

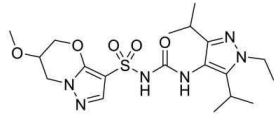
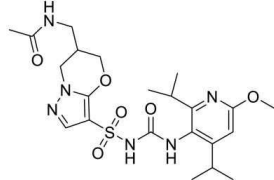
8		<i>N</i> -((5-메틸-3-페닐이소자졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
9		<i>N</i> -(크로만-4-일카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
9a		<i>N</i> -((<i>R</i>)-크로만-4-일카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
9b		<i>N</i> -((<i>S</i>)-크로만-4-일카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
10		<i>N</i> -((2-페닐이미다조[1,2- <i>a</i>]피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
11		<i>N</i> -((1-페닐시클로프로필)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
12		<i>N</i> -((1-페닐시클로헵틸)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
13		<i>N</i> -((헥사하이드로시클로펜타[<i>c</i>]피롤-2(1 <i>H</i>)-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
13a		<i>N</i> -(((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-헥사하이드로시클로펜타[<i>c</i>]피롤-2(1 <i>H</i>)-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[

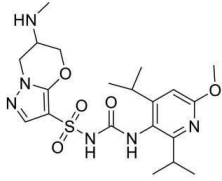
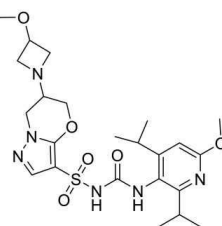
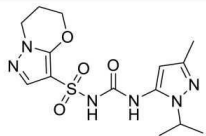
13b 13c		5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드 <i>N</i> -(((3a <i>S</i> ,6a <i>S</i>)-헥사하이드로시클로펜타[<i>c</i>]피롤-2(1 <i>H</i>)-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드 <i>N</i> -(((3a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-헥사하이드로시클로펜타[<i>c</i>]피롤-2(1 <i>H</i>)-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
14		<i>N</i> -(아제판-1-일카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
15		<i>N</i> -(벤즈히드릴카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
16		<i>N</i> -((4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
17		<i>N</i> -((4-페닐-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
18		<i>N</i> -((4,6-디메톡시피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
19		<i>N</i> -((4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드

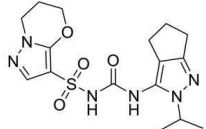
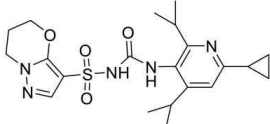
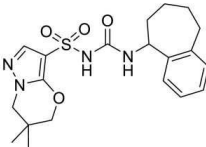
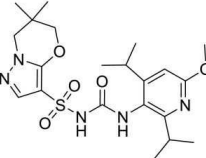
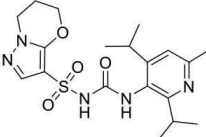
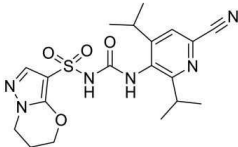
20		<i>N</i> -((3-브로모-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)-6,7- 디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설킨아미드
21		<i>N</i> -((4-(4-시클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7- 디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설킨아미드
22		<i>N</i> -((4,6-디- <i>tert</i> -부틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7- 디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설킨아미드
23		<i>N</i> -((3-페닐-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -시클로헵타[<i>c</i>]피리딘-1-일)카바모일)-6,7- 디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설킨아미드
24		<i>N</i> -((4-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2-일)카바모일)-6,7- 디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설킨아미드
25		<i>N</i> -((4,6-디메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7- 디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설킨아미드
26		<i>N</i> -((3,5-디이소프로필-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,7- 디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설킨아미드
27		<i>N</i> -((3,5-디(프로프-1-엔-2-일)피리딘-4-일)카바모일)-6,7- 디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설킨아미드

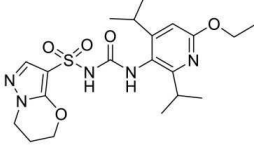
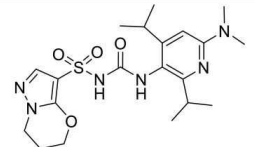
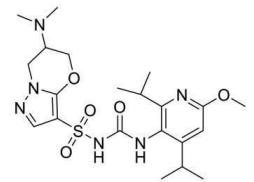
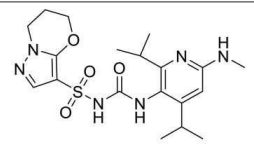
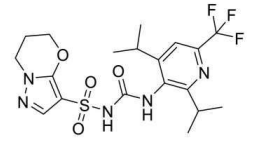
28		<i>N</i> -((3,5-디소프로필피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
29		<i>N</i> -((8-옥소-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로-1 <i>H</i> -피롤로[1,2- <i>a</i>]인돌-9-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
30		<i>N</i> -((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
31		<i>N</i> -((2,4-디소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
32		<i>N</i> -((6-클로로-2,4-디소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
33		<i>N</i> -((1,3,5-트라이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
34		<i>N</i> -((1-에틸-3,5-디소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드

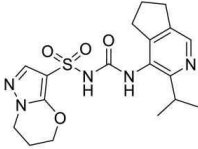
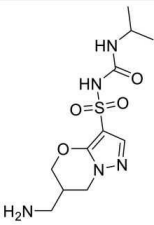
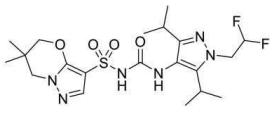
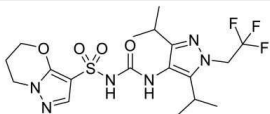
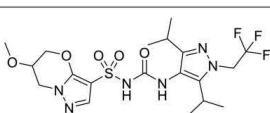
35		<i>N</i> -((1-(시클로프로필메틸)-3,5-디소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
36		<i>N</i> -((1,3-디- <i>tert</i> -부틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
37		<i>N</i> -((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
37a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
37b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
38		<i>N</i> -((3,5-디소프로필-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
38a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-디소프로필-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드

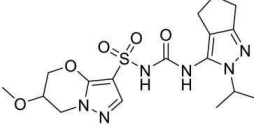
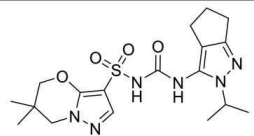
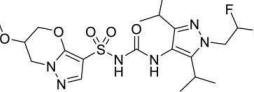
38b		<i>N</i> -(((6R)-3,5-디이소프로필-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
39		<i>N</i> -((1-에틸-3,5-디이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
39a		<i>N</i> -(((6S)-3-(<i>N</i> -((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)설패모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-6-일)메틸)아세트아미드
39b		<i>N</i> -(((6R)-3-(<i>N</i> -((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)설패모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-6-일)메틸)아세트아미드
40		<i>N</i> -((3-(<i>N</i> -((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)설패모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-6-일)메틸)아세트아미드
40a		<i>N</i> -(((6R)-3-(<i>N</i> -((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)설패모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-6-일)메틸)아세트아미드
40b		<i>N</i> -(((6S)-3-(<i>N</i> -((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)설패모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-6-일)메틸)아세트아미드

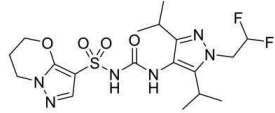
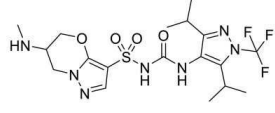
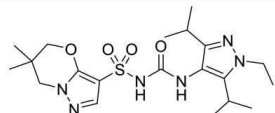
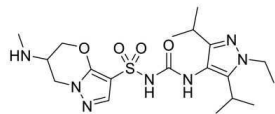
41		<i>N</i> -((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
41a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
41b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
42		<i>N</i> -((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
42a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
42b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
43		<i>N</i> -((1-이소프로필-3-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드

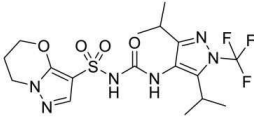
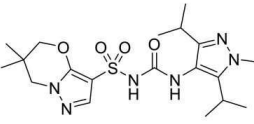
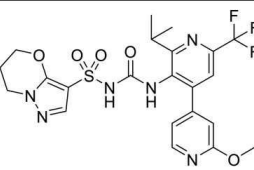
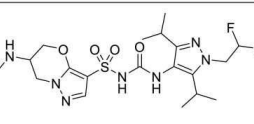
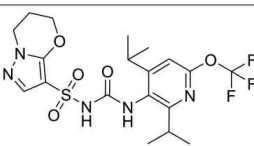
44		<i>N</i> -((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[c]피라졸-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
45		<i>N</i> -((6-시클로프로필-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
46		6,6-디메틸- <i>N</i> -((6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
47		<i>N</i> -((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
48		<i>N</i> -((2,4-디이소프로필-6-메틸피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
49		<i>N</i> -((6-시아노-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드

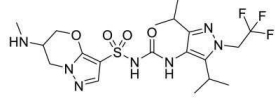
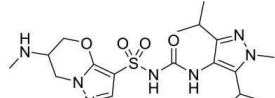
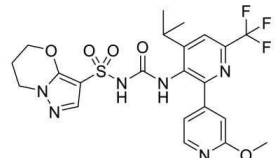
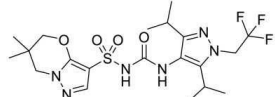
50		<i>N</i> -((6-(6-에톡시-2,4-디소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
51		<i>N</i> -((6-(6-(디메틸아미노)-2,4-디소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
52		<i>N</i> -((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
52a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
52b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
53		<i>N</i> -((2,4-디소프로필-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
54		<i>N</i> -((2,4-디소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드

55		<i>N</i> -((3-이소프로필-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -시클로펜타[c]피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
56		6-(아미노메틸)- <i>N</i> -(이소프로필카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
56a		(<i>R</i>)-6-(아미노메틸)- <i>N</i> -(이소프로필카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
56b		(6 <i>S</i>)-6-(아미노메틸)- <i>N</i> -(이소프로필카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
57		<i>N</i> -((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
58		<i>N</i> -((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
59		<i>N</i> -((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
59a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-

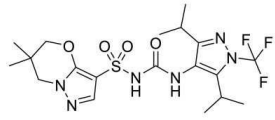
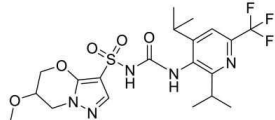
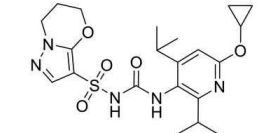
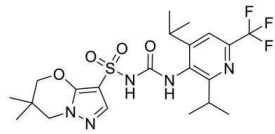
		설폰아미드
59b		<i>N</i> -(((6R)-3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
60		<i>N</i> -((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[<i>c</i>]피라졸-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
60a		<i>N</i> -(((6S)-2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[<i>c</i>]피라졸-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
60b		<i>N</i> -(((6R)-2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[<i>c</i>]피라졸-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
61		<i>N</i> -((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[<i>c</i>]피라졸-3-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
62		<i>N</i> -((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
62a		<i>N</i> -(((6S)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
62b		<i>N</i> -(((6R)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디

		하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
63		<i>N</i> -((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
64		<i>N</i> -((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
64a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
64b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
65		<i>N</i> -((1-에틸-3,5-디이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
66		<i>N</i> -((1-에틸-3,5-디이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
66a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설포아미드
66b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -

		피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
67		<i>N</i> -((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
68		<i>N</i> -((3,5-디이소프로필-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
69		<i>N</i> -((2-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[4,4'-비피리딘]-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
70		<i>N</i> -((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
70a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
70b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
71		<i>N</i> -((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드

72		<i>N</i> -((3,5-디소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
72a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-디소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
72b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-디소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
73		<i>N</i> -((3,5-디소프로필-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
73a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-디소프로필-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
73b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-디소프로필-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
74		<i>N</i> -((4-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[2,4'-비피리딘]-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
75		<i>N</i> -((3,5-디소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드

76		<i>N</i> -((2,4-디하이드로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
76a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-디하이드로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
76b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-디하이드로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
77		6-(디메틸아미노)- <i>N</i> -((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로-4 <i>H</i> -피라놀-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
77a		6-(<i>S</i>)-(디메틸아미노)- <i>N</i> -((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로-4 <i>H</i> -피라놀-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
77b		6-(<i>R</i>)-(디메틸아미노)- <i>N</i> -((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로-4 <i>H</i> -피라놀-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
78		<i>N</i> -((3,5-디하이드로-1-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
78a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-디하이드로-1-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드

78b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
79		<i>N</i> -((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
80		<i>N</i> -((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
80a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
80b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
81		<i>N</i> -((6-시클로프로폭시-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드
82		<i>N</i> -((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5 <i>H</i> -피라졸로[5,1- <i>b</i>][1,3]옥사진-3-설폰아미드

[0188] 일부 구체예에서, 표 1에서의 화합물 번호1-82로부터 선택된 화합물, 또는 그의 염 (예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염)이 제공된다. 일부 구체예에서, 표 1에서의 화합물 번호1-56로부터 선택된 화합물, 또는 그의 염 (예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염)이 제공된다. 일부 구체예에서, 표 1에서의 화합물 번호57-82로부터 선택된 화합물, 또는 그의 염 (예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염)이 제공된다.

[0189] 화합물 합성 방법

[0190] 본 개시물의 화합물은 표준 화학을 포함하는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적절한 합성 경로는 여기에 주어진 반응식에 도시되어 있다.

[0191] 여기서 개시된 화합물은 본 명세서의 합성 반응식에 의해 부분적으로 제시된 바와 같이 유기 합성 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 여기서 기술된 반응식에서, 민감성 또는 반응성 기에 대한 보호기가 필요한 경우 일반 원리 또는 화학에 따라 사용된다는 것이 잘 이해된다. 보호 기는 유기 합성의 표준 방법에 따라 조 작된다 (T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," Third edition, Wiley,

New York 1999). 이들 기는 당업자에게 쉽게 명백한 방법을 사용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 선택 과정, 반응 조건 및 실행 순서는 여기서 개시된 화합물의 제조와 일치해야 한다.

[0192] 업계에서의 숙련가는 여기서 개시된 화합물에 입체 중심이 존재하는지 여부를 인지할 것이다. 일부 구체예에서, 본 개시물의 화합물은 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체 입체 이성질체로 존재할 수 있다. 따라서, 본 개시물은 (합성에서 명시되지 않는 한) 가능한 입체 이성질체 둘 모두를 포함하고 라세미 화합물뿐만 아니라 개별 거울상 이성질체 및/또는 부분 입체 이성질체도 포함한다. 화합물이 단일 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체로서 바람직한 경우, 입체 특이적 합성 또는 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분해에 의해 획득될 수 있다. 예를 들어, 본 개시물의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한 키랄 빌딩 블록을 사용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 최종 화합물의 라세미 혼합물 또는 고급 중간체의 라세미 혼합물을 여기서 기술된 바와 같이 키랄 정제하여 소정의 거울상 이성질체적으로 순수한 중간체 또는 최종 화합물을 전달할 수 있다. 고급 중간체가 개별 거울상 이성질체로 정제되는 경우, 각각의 개별 거울상 이성질체는 본 개시물의 최종 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물을 전달하기 위해 개별적으로 전달될 수 있다. 최종 생성물, 중간체 또는 출발 물질의 분해는 당 업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, E. L. Eliel, S. H. Wilen 및 L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)의 "Stereochemistry of Organic Compounds" 참조.

[0193] 여기서 기술된 화합물은 상업적으로 입수가 가능한 출발 물질로 제조되거나 공지된 유기, 무기 및/또는 효소 공정을 사용하여 합성될 수 있다.

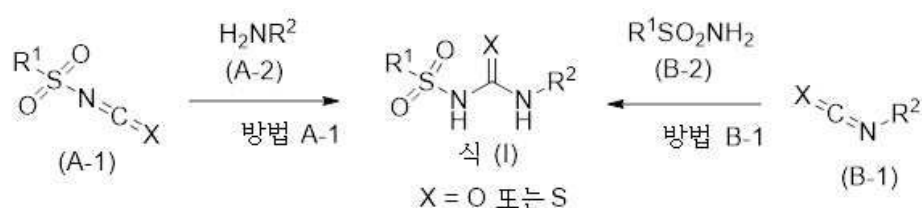
[0194] 화합물의 제조

[0195] 예로서, 본 개시물의 화합물은 본 개시물의 화합물을 조립하는 순서의 예를 포함하는 일반 반응식 1 및 2에 개략된 단계에 따라 합성될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나 보고된 문헌에서 공지된 알려진 절차에 의해 또는 도시된 바와 같이 제조된다. 바람직한 방법은 여기서 기술된 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0196] 본 개시물의 화합물은 일반 반응식 1에 개략된 일반 절차에 따라 제조될 수 있다. 방법 A-1에서, 개시된 화합물은 설폰일 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트 (화합물 A-1) 및 아민 (화합물 A-2)의 반응으로부터 쉽게 접근할 수 있다. 특정의 구체예에서, 화합물 A-2는 적절한 용매 내에서 염기로 처리된다. 이후, 화합물 A-1은 화합물 A-2에 부가한다. 반응은 적절한 용매 (예를 들어, 테트라하이드로푸란 또는 디클로로메탄) 내에서 실온 내지 환류에서 수행된다.

[0197] 방법 B-1에서 일반 반응식 1을 계속 참고하면서, 본 개시물의 화합물은 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트 (화합물 B-1) 및 설폰아미드 (화합물 B-2)의 반응으로부터 쉽게 접근할 수 있다. 특정의 구체예에서, 화합물 B-2는 적절한 용매 내에서 염기로 처리된다. 이후, 화합물 B-1은 화합물 B-2에 부가한다. 반응은 적절한 용매 (예를 들어, 테트라하이드로푸란 또는 디클로로메탄) 내에서 실온 내지 환류에서 수행된다.

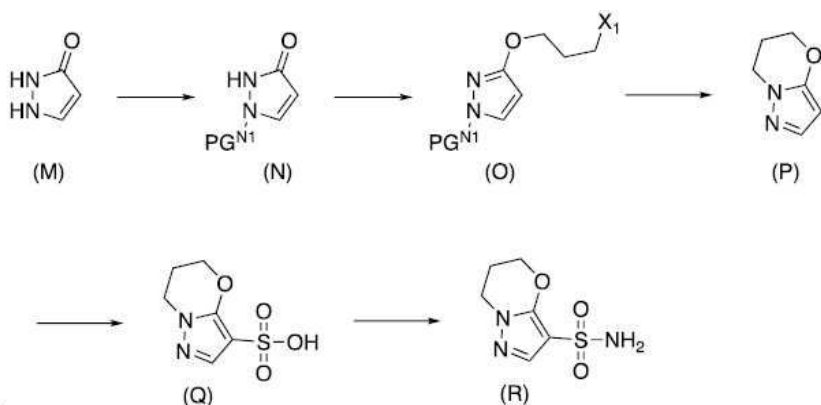
[0198] 일반 반응식 1



[0199]

[0200] 일반 반응식 2는 R¹ 모이어티의 대표적인 합성을 나타낸다.

[0201] 일반 반응식 2



[0202]

[0203]

일반 반응식 2는 화합물 (R), 또는 그의 염 또는 용매화물의 제조를 나타낸다. 일반 반응식 2에서, X^1 는 할로젠 (예를 들어, 클로로, 브로모, 아이오도, 또는 플루오로), 설포네이트 (예를 들어, 노실레이트, 토실레이트, 또는 메실레이트), 니트레이트, 포스페이트, 또는 다른 적절한 이탈 기이고 PG^{N1} 은 아미노 보호 기이다.

[0204]

화합물 (M)는 보호되어 화합물 (N)을 얻는다. 화합물 (N)은 이후 예를 들어 미즈노부 반응으로 알킬화되어 화합물 (O)을 형성한다. 화합물 (O)은 탈보호 및 환화를 거쳐 화합물 (P)을 형성한다. 이후, 화합물 (P)은 설폰화 시약과 반응되어 화합물 (Q)을 형성한다. 이후, 화합물 (Q)는 활성화 (즉 염소화를 통해)되고 이후 암모니아 공급원과 반응되어 화합물 (R)을 형성한다.

[0205]

약제학적 조성물

[0206]

개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체는 단독으로 사용될 수 있지만 일반적으로 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체 (유효 성분)가, 약제학적으로 허용가능한 보조약 또는 담체와 함께인 약제학적 조성물의 형태로 투여될 것이다. 적합한 약제학적 조성물의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs," M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988에 기술되어 있으며, 이는 그 전체가 여기에 참고로 포함된다. 특정의 구체예에서, 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체는 수화물의 형태이다.

[0207]

투여 방식에 따라서, 약제학적 조성물은 약 0.05 내지 약 99 wt% (중량 퍼센트), 더욱 특히 약 0.05 내지 약 80 wt%, 여전히 더욱 특히 약 0.10 내지 약 70 wt%, 및 심지어 더욱 특히 약 0.10 내지 약 50 wt%의 하나 이상의 의시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 포함할 것이고, 모든 중량 퍼센트는 총 조성물에 기초한다.

[0208]

본 개시물은 또한 여기서 이전에 정의된 바와 같은 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를, 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0209]

본 개시물은 여기서 이전에 정의된 바와 같은 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를, 약제학적으로 허용가능한 보조약, 희석제 또는 담체와 혼합하는 것을 포함하는 본 개시물의 약제학적 조성물의 제조 공정을 추가로 제공한다. 본 개시물의 약제학적 조성물은 또한 종래의 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[0210]

본 개시물의 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 제제화된, 치료적으로 효과적인 양의 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예시는 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 그 유도체; 분말형 트라가칸스; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수 유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 발열원이 없는 물; 등

장 식염수; 링거액; 에틸 알코올; 및 인산염 완충액이고, 뿐만 아니라 소듐 라우릴설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 기타 무독성 호환 윤활제, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 향료 및 방향제, 방부제 및 항산화제도 조제자의 판단에 따라 약제학적 조성물 내에 존재할 수 있다.

[0211] 의도된 투여 방식에 따라, 개시된 약제학적 조성물은 때로는 단위 투여량으로 및 기존의 약제학적 관행과 일치하게 고체, 반고체 또는 액체 투여 형태, 예를 들어 주사제, 정제, 좌약, 환약, 시간-방출 캡슐, 엘릭시르, 팅크, 에멀전, 시럽, 분말, 액체, 현탁액 등일 수 있다. 이러한 투여 방식은 전신 또는 국소 투여 가령 경구, 비강, 비경구 (정맥 내 (볼루스 및 주입 모두), 근육 내 또는 피하 주사), 경피, 질, 구강, 직장 또는 국소 (분말, 연고, 또는 드롭) 투여 방식을 포함할 수 있다. 이러한 투여 방식은 또한 낭내, 복강 내, 경구 또는 비강 스프레이, 또는 액체 에어로졸 또는 흡입용 건조 분말 약제학적 조성물을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 포함하는 본 개시물의 약제학적 조성물은 경구 투여용이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 포함하는 본 개시물의 약제학적 조성물은 정맥 투여용이다.

[0212] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함할 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체는 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 가령 회석제, 충전제 또는 증량제, 결합제, 습윤제, 붕 해제, 용해 지연제, 흡수 촉진제, 습윤제, 흡수제, 윤활제, 유화제 또는 분산제, 및/또는 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 흡수를 증가시키는 물질과 혼합할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환약의 경우, 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0213] 유사한 유형의 고체 약제학적 조성물은 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0214] 정제, 당의정, 캡슐, 환약 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸, 예컨대 장용 코팅 및 약제학적 제형화 분야에서 잘 알려진 기타 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있으며 또한 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 단독으로 또는 바람직하게는, 선택적으로 지연된 방식으로 장의 특정 부분에서 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩 조성물의 예시는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0215] 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체는, 또한 여기서 기재된 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로-봉입될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환약 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸, 예컨대 장용 코팅, 방출 조절 코팅 및 약제학적 제형화 분야에서 잘 알려진 기타 코팅으로 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체는 적어도 하나의 불활성 회석제 가령 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합할 수 있다. 이러한 투여 형태는 통상의 실무에서와 같이, 불활성 회석제 외의 부가적 물질, 예를 들어, 타정 활택제 및 다른 타정 보조제 가령 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정 셀룰로스를 또한 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환약의 경우는 투여 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있으며 또한 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 단독으로 또는 바람직하게는, 선택적으로 지연된 방식으로 장의 특정 부분에서 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩 조성물의 예시는 중합체 물질 및 왁스를 포함할 수 있다.

[0216] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체에 추가하고, 액체 투여 형태는 예를 들어 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같은 당 업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 회석제를 함유할 수 있다. 불활성 회석제 외에, 경구 약제학적 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향료 및 방향제와 같은 보조제를 또한 포함할 수 있다.

- [0217] 주사가능한 약제학적 조성물, 예를 들어 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 포함하는 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 약제학적 조성물은 또한 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 비독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 사용할 수 있는 비히클 및 용매에는 물, 링거 용액, 1 % 리도카인, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매체로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하여 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한 올레산과 같은 지방산이 주사제 조성물에서 사용된다.
- [0218] 주사 가능한 약제학적 조성물은 예를 들어 박테리아-고정 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용하기 전에 멸균수 또는 다른 멸균된 주사 가능한 매체에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 약제학적 조성물의 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.
- [0219] 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육 내 주사로부터의 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 흡수를 늦추는 것이 바람직할 수 있다. 이는 수용성이 좋지 않은 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성할 수 있다. 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 흡수 속도는 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 차례로 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 지연된 흡수는 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 비히클 내에서 용해 또는 현탁시킴으로써 달성될 수 있다. 주사 가능한 데포 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체에서 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라, 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예시는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사가능한 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 신체 조직과 호환되는 리포솜 또는 마이크로에멀전에 포획함으로써 제조될 수 있다.
- [0220] 직장 또는 질 투여를 위한 약제학적 조성물은 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 같이 자극성 부형제 또는 담체는 상온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질 강에서 녹고 따라서 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조할 수 있는 좌약일 수 있다.
- [0221] 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체는 프로필렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜을 담체로 사용하여 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있는 좌약으로 또한 제제화될 수 있다.
- [0222] 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체는 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용가능한 및 필요에 따라 필요한 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 약학적 조성물, 점안액 등도 본 개시물의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.
- [0223] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예

를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 동물 및 식물성 지방과 같은 부형제, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0224] 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체는 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체 외에, 활석, 규산, 수산화 알루미늄, 규산 칼슘 및 폴리아미드 분말과 같은 부형제, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있는 외용 분말 및 스프레이로서 사용하기 위해 또한 제제화될 수 있다. 스프레이는 클로로플루오로탄화수소와 같은 통상적인 추진제를 추가로 포함할 수 있다.

[0225] 경피 패치는 신체로의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 적절한 매질에 화합물을 용해시키거나 분배함으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제는 또한 피부를 통한 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 유동을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0226] 본 개시물의 약제학적 조성물은 또한 액체 에어로졸 또는 흡입 가능한 건조 분말로서 전달하기 위해 제제화될 수 있다. 액체 에어로졸 약제학적 조성물은 주로 말단 및 호흡 기관지로 전달될 수 있는 입자 크기로 분무될 수 있다. 액체 에어로졸 및 흡입 가능한 건조 분말 약제학적 조성물은 기관지 트리를 통해 말단 세기관지라고 그리고 결국 실질 조직으로 전달될 수 있다.

[0227] 본 개시물의 에어로졸화된 약제학적 조성물은 주로 1 내지 5 μm 사이의 질량 매체 평균 직경을 갖는 에어로졸 입자의 형성을 허용하도록 선택된 제트, 진동 다공성 플레이트 또는 초음파 분무기와 같은 에어로졸 형성 장치를 사용하여 전달될 수 있다. 추가로, 약제학적 조성물은 균형 잡힌 삼투압 이온 강도 및 염화물 농도, 및 유효량의 하나 이상의 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 전달가능한 최소 에어로졸화가능한 부피를 가질 수 있다. 추가로, 에어로졸화된 약제학적 조성물은 기도의 기능을 부정적으로 손상시키지 않을 수 있고 바람직하지 않은 부작용을 유발하지 않는다.

[0228] 본 개시물의 에어로졸 약제학적 조성물의 투여에 적합한 에어로졸화 장치는, 예를 들어, 본 개시물의 약제학적 조성물을 주로 1-5 μm 크기 범위인 에어로졸 입자 크기로 분무할 수 있는 제트, 진동 다공성 플레이트, 초음파 분무기 및 활성화된 건조 분말 흡입기를 포함한다. 이 출원에서 생성된 모든 에어로졸 입자의 70 % 이상, 선택적으로 90 % 이상이 1 ~ 5 μm 범위임을 주로 의미한다. 제트 분무기는 기압에 의해 작동하여 액체 용액을 에어로졸 방울로 분해한다. 진동 다공성 플레이트 분무기는 빠르게 진동하는 다공성 플레이트에 의해 생성된 음파 진공을 사용하여 다공성 플레이트를 통해 용매 방울을 압출하는 방식으로 작동한다. 초음파 분무기는 액체를 작은 에어로졸 방울로 전단하는 압전 결정에 의해 작동한다. 예를 들어 AeroNeb 및 AeroDose 진동 다공성 플레이트 네블라이저 (AeroGen, Inc., Sunnyvale, CA), Sidestream7 네블라이저 (Medic-Aid Ltd., West Sussex, England), Pari LC7 및 Pari LC Star7 제트 분무기 (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.) 및 Aerosonic (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) 및 $\mu\text{LtraAire7}$ (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, IL) 초음파 분무기를 포함하는, 다양한 적절한 장치가 이용가능하다.

[0229] 사용방법

[0230] 개시된 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 및 조성물은 여기서 논의된 약제로서 유용할 수 있다.

[0231] 본 개시물은 효과적인 양의 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체를 투여하고, 이에 의해 이를 필요로 하는 대상체에서의 장애를 치료하는 단계를 포함하는, 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0232] 본 개시물은 효과적인 양의 하나 이상의 본 개시물의 약제학적 조성물을 투여하고, 이에 의해 이를 필요로 하는 대상체에서의 장애를 치료하는 단계를 포함하는, 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0233] 본 개시물은 이를 필요로 하는 대상체에서의 장애의 치료에서의 사용을 위한 하나 이상의 본 개시물의 화합물,

및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 하나 이상의 본 개시물의 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0234] 본 개시물은 이를 필요로 하는 대상체에서의 장애의 치료를 위한, 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 용도를 제공한다. 본 개시물은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서의 장애의 치료를 위한, 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 용도를 제공하고, 여기서 장애는 인플라마솜 저해에 반응성이다.
- [0235] 본 개시물은 이를 필요로 하는 대상체에서의 장애의 치료를 위한 본 개시물의 하나 이상의 조성물의 용도를 제공한다. 본 개시물은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서의 장애의 치료를 위한 본 개시물의 하나 이상의 조성물의 용도를 제공하고, 여기서 장애는 인플라마솜 저해에 반응성이다.
- [0236] 본 개시물은 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 용도를 제공한다. 본 개시물은 또한, 인플라마솜 저해에 반응성인 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 용도를 제공한다.
- [0237] 본 개시물은 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 개시물의 하나 이상의 조성물의 용도를 제공한다. 본 개시물은 또한 인플라마솜 저해에 반응성인 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 개시물의 하나 이상의 조성물의 용도를 제공한다.
- [0238] 본 개시물은 장애의 치료를 위한 약제로서의 하나 이상의 본 개시물의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 용도를 제공한다.
- [0239] 본 개시물은 장애의 치료를 위한 약제로서의 본 개시물의 하나 이상의 조성물의 용도를 제공한다.
- [0240] 일부 구체예에서, 상기 장애는 인플라마솜의 활성화의 저해에 반응성인 것이다. 일부 구체예에서, 상기 장애는 NLRP3 인플라마솜의 활성화의 저해에 반응성인 것이다.
- [0241] 일부 구체예에 따라서, 본 개시물의 하나 이상의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물은 NLRP3의 특이적 저해체로서 유용하다.
- [0242] 일부 구체예에서, 상기 장애는 IL-6, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-22, IL-33, 및 Th17 세포 중 하나 이상의 조절에 반응성이다. 일부 구체예에서, 상기 장애는 IL-1 β 및 IL-18 중 하나 이상의 조절에 반응성이다.
- [0243] 일부 구체예에서, 조절은 IL-6, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-22, 및 IL-33 중 하나 이상의 저해이다. 일부 구체예에서, 조절은 IL-1 β 및 IL-18 중 하나 이상의 저해이다.
- [0244] 일부 구체예에서, Th17 세포의 조절은 IL-17의 생성 및/또는 분비의 저해에 의한 것이다.
- [0245] 일부 구체예에서, 상기 장애는 면역계, 심혈관계, 내분비계, 위장관, 신장계, 호흡기계, 중추신경계의 장애, 암 또는 다른 악성 종양이고 및/또는 병원체에 의해 유발 또는 이와 관련된다.
- [0246] 광범위한 범주의 장애에 따라 정의된 일반적인 구체예는 상호 배타적이지 않음을 이해할 것이다. 이와 관련하여, 임의의 특정 장애는 여기서 개시된 하나 이상의 일반적인 구체예에 따라 분류될 수 있다. 비-제한적인 예시는 자가 면역 질환 및 내분비계 질환인 I 형 당뇨병이다.
- [0247] 일부 구체예에서, 상기 장애는 면역계의 장애이다. 일부 구체예에서, 상기 장애는 염증성 장애 또는 자가면역 장애이다.
- [0248] 일부 구체예에서, 상기 장애는 간의 장애이다.
- [0249] 일부 구체예에서, 상기 장애는 폐의 장애이다.
- [0250] 일부 구체예에서, 상기 장애는 피부의 장애이다.
- [0251] 일부 구체예에서, 상기 장애는 심혈관계의 장애이다.

- [0252] 일부 구체예에서, 상기 장애는 암, 종양 또는 다른 악성 종양이다. 여기서 사용된, 암, 종양 및 악성 종양은 종양 발생, 종양 마커의 발현, 종양 억제자 발현 또는 활성의 손실 및/또는 비정상적이거나 비정상적인 세포 표면 마커 발현과 관련된 하나 이상의 유전적 돌연변이 또는 기타 유전적 변화를 포함하는 이상 또는 비정상 분자 표현형을 종종 수반하는 이상 또는 비정상적인 세포 증식, 분화 및/또는 이동을 특징으로 하는 장애 또는 장애와 관련된 세포 또는 조직을 지칭한다. 일부 구체예에서, 암, 종양 및 악성 종양은 육종, 림프종, 백혈병, 고형 종양, 모세포종, 신경 교종, 암종, 흑색 종 및 전이성 암을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 암, 종양 및 악성 종양에 대한 보다 포괄적인 목록은 National Cancer Institutes 웹 사이트 <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist>에서 찾을 수 있으며, 전체 내용은 여기에 참조로 포함된다.
- [0253] 일부 구체예에서, 상기 장애는 신장계의 장애이다.
- [0254] 일부 구체예에서, 상기 장애는 위장관계의 장애이다.
- [0255] 일부 구체예에서, 상기 장애는 호흡기계의 장애이다.
- [0256] 일부 구체예에서, 상기 장애는 내분비계의 장애이다.
- [0257] 일부 구체예에서, 상기 장애는 중추신경계 (CNS)의 장애이다.
- [0258] 일부 구체예에서, 상기 장애는 병원체에 의해 유발, 또는 이와 관련된다. 병원체는 바이러스, 박테리아, 원생 생물, 벌레 또는 진균 또는 포유 동물을 감염시킬 수 있는 다른 유기체일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0259] 바이러스의 비-제한적인 예시는 인플루엔자 바이러스, 거대 세포 바이러스, 엡스타인 바 바이러스, 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV), 알파 바이러스 (예: 치쿤구냐 및 로스 리버 바이러스), 플라비 바이러스 (예: 뎡기 바이러스), 지카 바이러스 및 유두종 바이러스를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0260] 병원성 박테리아의 비-제한적인 예시는 황색 포도상 구균, 헬리코박터 파일로리, 바실러스 안트라시스, 보르타텔라 백일해, 코리네 박테리움 디프테리아, 클로스트리디움 테타니, 클로스트 리듬 보툴리눔, 스트렙토 코커스 뉴모니아에, 스트렙토 코커스 피로제네스, 리스테리아 모노시토제네스, 헤모필루스 인플루엔자에, 파스테리아 멀티사아, 시겔라 디센테리아에, 마이코박테리움 투버쿨로시스, 마이코박테리움 레프라에, 마이코플라스마 뉴모니아에, 마이코플라스마 호미니스, 수막염균, 임균, 리케차리케치, 레지오넬라 뉴모필라, 폐렴간균, 녹농균, 프로피오니박테륨 아크네스, 매독균, 클라미디아트라코마티스, 콜레라균, 살모넬라 타이피뮤리움, 살모넬라 타이피, 보렐리아 부르그도르페리 및 페스트균을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0261] 원생 생물의 비-제한적인 예시는 열원충, 바베시아, 편모충, 아메바, 리슈만편모충 및 트리파노솜을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0262] 벌레의 비-제한적인 예시는 분열증, 회충, 촌충 및 플루크를 포함하는 기생충을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0263] 진균의 비-제한적인 예시는 칸디다 및 아스페르길루스 종을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0264] 일부 구체예에서, 상기 장애는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된다: 크라이오피린-관련 주기적 증후군 (CAPS)를 포함하는 구성적 염증: 머클-웰스 증후군 (MWS), 가족성 냉 자가염증성 증후군 (FCAS) 및 신생아-발병 다기관 염증성 질환 (NOMID); 자가염증성 질환: 가족성 지중해성 열 (FMF), TNF 수용체 관련 주기적 증후군 (TRAPS), 메발로네이트 키나제 결핍 (MKD), 고면역글로불린혈증 D 및 주기적 열 증후군 (HIDS), 인터루킨 1 수용체 (DIRA) 길항제의 결핍, 마지드 증후군, 화농성 관절염, 괴저성농피증 및 여드름 (PAPA), A20의 반가불충분성 (HA20), 소아 육아종 관절염 (PGA), PLCG2 -관련 항체 결핍 및 면역 조절장애 (PL보조제), PLCG2-관련 자가염증, 항체 결핍 및 면역 조절장애 (APL보조제), B-세포 면역결핍을 동반한 철아구성빈혈, 주기적 발열, 및 발달 지연 (SIFD); 스위트 증후군; 만성 비박테리아성 골수염 (CNO); 만성 재발성 다초점 골수염 (CRMO) 및 활액막염; 여드름; 농포증; 골비대증; 골염 증후군 (SAPHO); 다발성 경화증 (MS)을 포함하는 자가면역 질환, 제 1형 당뇨병, 건선, 류머티스성 관절염, 베체트병, 쇼그렌 증후군 및 슈니츨러 증후군; 특발성 폐 섬유증 (IPF), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 스테로이드-내성 천식, 석면증, 규폐증 및 낭포성 섬유증을 포함하는 호흡기 질환; 파킨슨병, 알츠하이머병, 운동 신경 질환, 헌팅턴병, 뇌 말라리아, 폐렴 구균 수막염으로 인한 뇌 손상, 대사 질환, 제 2형 당뇨병, 죽상 경화증, 비만, 통풍 및 가성-통풍을 포함하는 중추신경계 질환; 안구 상피 질환, 노화 관련 황반 변성 (AMD), 각막 감염, 포도막염 및 안구 건조증을 포함하는 안구 질환; 만성 신장 질환, 옥살산염 신병증 및 당뇨병성 신병증을 포함하는 신장 질환; 비-알콜성 지방간염 및 알콜성 간 질환을 포함하는

간 질환; 접촉 과민성 및 일광 화상을 포함하는 피부 염증 반응; 골관절염, 전신 청소년 특발성 관절염, 성인 발병 스틸병 및 재발성 다연골염을 포함하는 관절 염증 반응; 알파 바이러스 감염, 치쿤구냐 바이러스 감염, 로스 리버 바이러스 감염, 플라비 바이러스 감염, 뎅기 바이러스 감염, 지카 바이러스 감염, 독감 및 HIV 감염을 포함하는 바이러스 감염; 화농성 한선염 (HS) 및 낭종 유발 피부 질환; 폐암 전이, 췌장암, 위암, 골수 변형 증후군 및 백혈병을 포함하는 암; 다발근염; 뇌졸중; 심근 경색; 이식편 대 숙주 질환; 고혈압; 대장염; 기생충 감염; 세균 감염; 복부 대동맥 동맥류; 상처 치유; 우울증, 심리적 스트레스; 드레슬러 증후군을 포함하는 심낭염; 허혈 재관류 손상; 및 개인이 NLRP3에서 생식선 또는 체세포 비-침묵 돌연변이를 가지고 있다고 결정된 임의의 질병.

[0265] 일부 구체예에서, 상기 장애는 크라이오피린-관련 주기적 증후군 (CAPS)이다.

[0266] 일부 구체예에서, 상기 장애는 죽상 경화증이다.

[0267] 설명된 것들의 비-제한적인 하나의 예에서, 치료되는 장애는 NASH이다. NLRP3 인플라마솜 활성화는 NASH에서 염증성 모집의 핵심이며, NLRP3의 억제제는 간 섬유증을 예방하고 역전시킬 수 있다. 간 조직에서 NLRP3 인플라마솜의 기능을 방해함으로써 본 개시물의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 용매화물, 수화물, 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물은 간 염증의 조직학적 감소, 대식세포 및 호중구 모집 감소, NF- κ B 활성화 억제를 유발할 수 있다. NLRP3의 억제는 프로-IL-1 β 의 간 발현과 정상화된 간 및 순환 IL-1 β , IL-6 및 MCP-1 수준을 감소시켜 장애 치료를 도울 수 있다.

[0268] 설명된 것들의 추가 비-제한적 예에서, 치료되는 장애는 중증 스테로이드 내성 (SSR) 천식이다. 호흡기 감염은 SSR 천식을 촉진하는 폐에서 NLRP3 인플라마솜/카스파제-1/IL-1 β 신호 전달 축을 유도한다. NLRP3 인플라마솜은 프로-카스파제-1을 모집하고 활성화하여 IL-1 β 반응을 유도한다. 따라서 NLRP3 인플라마솜-유도 IL-1 β 반응은 감염 제어에 중요하지만 과도한 활성화는 비정상적인 염증을 초래하고 SSR 천식 및 COPD의 병인과 관련이 있다. 특정 질병 과정을 표적으로 하는 본 개시물의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 용매화물, 수화물, 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물의 투여는 스테로이드 또는 IL-1 β 로 비특이적으로 염증 반응을 억제하는 것보다 치료학적으로 더 매력적이다. 따라서 NLRP3 인플라마솜/카스파제-1/IL-1 β 신호 전달 축을 본 개시물의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 용매화물, 수화물, 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물로 표적화하는 것은 SSR 천식 및 기타 스테로이드 내성 염증 상태의 치료에서 유용할 수 있다.

[0269] 설명된 것들의 또 다른 비-제한적인 예에서, 치료되는 장애는 파킨슨병이다. 파킨슨병은 가장 흔한 신경 퇴행성 운동 장애이며 병의 병리학적 특인 루이체 내 잘못된 접힌 α -시누클레인 (Syn)의 축적과 함께 도파민성 뉴런의 선택적 손실이 특징이다. 만성 미세아교 신경염은 질병 초기에 명백하며 병리학을 유도하기 위해 제안되었다.

[0270] 소교 세포 NLRP3의 중심 역할이 파킨슨병 진행에서 가정된다. NLRP3 인플라마솜은 Syk 키나제 의존 메커니즘을 통해 피브릴 Syn에 의해 활성화되며, 도파민성 퇴행의 초기 단계에서 Syn 병리가 없을 때에도 발생하며 신경 세포 손실을 유도한다. 본 개시물의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 용매화물, 수화물, 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물은 피브릴 Syn 또는 미토콘드리아 기능 장애에 의한 NLRP3 인플라마솜 활성화를 차단할 수 있고, 이에 따라 흑질 선조체 도파민 시스템의 효과적인 신경 보호를 부여할 수 있고 파킨슨병 치료를 지원한다.

[0271] 일부 구체예에서, 상기 방법은 비제한적으로, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염, 염증성 장 질환, 복강 질환, 대장염, 장 과형성, 암, 대사 증후군, 비만, 류머티스성 관절염, 간 질환, 간 섬유증, 간지방증, 지방성 간 질환, 통풍, 루프스, 루프스 신염, 크론병, IBD (염증성 장 질환), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수 증식 종양 (MPN), 비-알콜성 지방성 간 질환 (NAFLD), 및 비-알콜성 지방간염 (NASH)를 포함하는 장애를 치료한다.

[0272] 일부 구체예에서, 상기 장애는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된다: NASH (비알콜성 지방간염); 골수이형성 증후군 (MDS); 골수 증식 종양 (MPN); CAPS (크라이오피린 관련 주기적 증후군); IPF (Idiopathic pulmonary 섬유증); MI (R/I) (심근 경색 및 재관류 손상); 통풍; I/O (면역-종양); 천식; IBD (염증성 장 질환); 신장 섬유증; 성인 발병 스틸 병; 전신 청소년 특발성 관절염; 종양 괴사 인자 수용체-관련 주기적 증후군 (TRAPS); 콜히친 내성 가족성 지중해성 열 (FMF); 하이퍼 IgD 증후군 (HIDS)/메발로네이트 키나제 결핍 (MKD); 외상성 뇌 손상; 파킨슨병; 중등도에서 중증의 염증성 여드름; 급성 비-전방 비-감염성 포도막염 (NIU); AD (알츠하이머병); COPD (만성 폐쇄성 폐 질환); 부패; MS (다발성 경화증); 베체트 병; 크론 병; RA (류마티스성

관절염); 부식성 골관절염; T1D (제 1 형 당뇨병); T2D (제 2 형 당뇨병); 비만; 골다공증; 낭포 성 섬유증; 알코올성 간 질환; 노화; HCC (간세포 암종); 우울증; 자궁 내막증; 희귀한 궤양성 피부 질환인 피저 표피 ("PG"); 루푸스, 루푸스 신염; 간질; 허혈성 뇌졸중; 난청; 겸상 적혈구 질환; SLE (전신 홍반성 루푸스); 및 척수 손상.

[0273] 일부 구체예에서, 상기 장애는 루푸스, 루푸스 신염, 크라이오피린-관련 주기적 증후군 (CAPS), 골수이형성 증후군 (MDS), 통풍, 골수증식성 신생물증 (MPN), 죽상 경화증, 크론병, 및 염증성 장 질환 (IBD)로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0274] 일부 구체예에서, 상기 장애는 통풍이다.

[0275] 일부 구체예에서, 상기 장애는 루푸스이다

[0276] 일부 구체예에서, 상기 장애는 루푸스 신염이다.

[0277] 일부 구체예에서, 상기 장애는 크론병이다.

[0278] 일부 구체예에서, 상기 장애는 IBD (염증성 장 질환)이다.

[0279] 일부 구체예에서, 상기 장애는 MDS (골수이형성 증후군)이다.

[0280] 일부 구체예에서, 상기 장애는 MPN (골수증식성 신생물증)이다.

[0281] 여기서 언급된 치료적 용도를 위해, 투여되는 투여량은 물론 하나 이상의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물, 투여 방식, 원하는 치료 및 표시된 장애에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 본 개시물의 하나 이상의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체의 1 일 투여량은 흡입하는 경우 킬로그램 체중 당 약 0.05 마이크로그램 ($\mu\text{g/kg}$) 내지 킬로그램 체중 당 약 100 마이크로그램 ($\mu\text{g/kg}$)일 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체가 경구 투여되는 경우, 본 개시물의 하나 이상의 화합물의 1 일 투여량은 체중 킬로그램 당 약 0.01 마이크로그램 ($\mu\text{g/kg}$) 내지 체중 킬로그램 당 약 100 밀리그램 (mg/kg)의 범위일 수 있다.

[0282] 그러나, 하나 이상의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 및 본 개시물의 약제학적 조성물의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단 범위 내에서 주치의가 결정한다고 이해될 것이다. 특정 환자에 대한 특정 치료 유효 용량 수준은 치료할 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 제약 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 식이; 사용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 함께 또는 동시에 사용되는 약물; 그리고 의학 분야에서 잘 알려진 유사 요인을 포함한 다양한 요인에 따라 달라진다. 당업자는 장애의 진행을 치료, 대응 또는 정지하기 위해 필요한 하나 이상의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물의 치료 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다.

[0283] 병용 치료

[0284] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 하나 이상의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물은 단독으로 또는 함께 사용되거나 공동으로 투여되거나 알려진 치료제 또는 약제학적 조성물과의 조합으로 사용될 수 있다. 병용 투여 또는 조합으로 사용되는 것은 이전에 투여된 화합물 또는 약제학적 조성물이 여전히 체내에서 여전히 효과적인 동안 제 2 화합물 또는 약제학적 조성물이 투여되도록 둘 이상의 상이한 화합물 또는 약제학적 조성물의 임의의 형태의 투여를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 상이한 화합물 또는 약제학적 조성물은 동일한 제형으로 또는 별개의 제형으로, 동시에, 순차적으로, 또는 치료의 개별 성분의 개별 투여에 의해 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 상이한 화합물 또는 제약 조성물은 서로 1 시간, 12 시간, 24 시간, 36 시간, 48 시간, 72 시간 또는 1 주일 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 받는 개인은 상이한 화합물 또는 제약 조성물의 조합된 효과로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0285] 일부 구체예에서, 중 하나 이상 본 개시물의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물은 본 개시물의 방법 또는 용도에서

하나 이상의 다른 본 개시물의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물과 조합하여 사용된다. 이러한 특정 구체예에서, 하나 이상의 다른 본 개시물의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물의 조합이 여기에 나열된 하나 이상의 장애의 치료 방법에 사용된다.

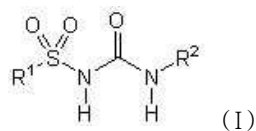
[0286] 일부 구체예에서, 여기서 제공된 하나 이상의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물의 조합, 또는 여기서 제공된 다른 공지된 약물 또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물의 조합은 본 개시물의 방법 및 용도에 유용한 제약 조성물 및 의약으로 제제화된다. 본 개시물은 또한 여기서 열거된 하나 이상의 장애의 치료에서의 이러한 조합의 용도를 제공한다.

[0287] 본 개시물의 일부 구체예에서, 본 개시물의 하나 이상의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 이성질체, 프로드럭, 및 호변 이성질체, 또는 약제학적 조성물은 준-치료 용량으로 투여되고, 여기서 준-치료 용량은 단독으로 투여되는 경우 여기서 나열된 장애 중 하나를 치료하기에 불충분한 용량이다.

[0288] 예시적 구체예

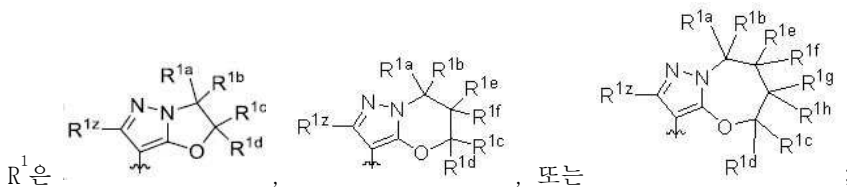
[0289] 이 개시물의 일부 구체예는 다음과 같은 구체예 I이다.

[0290] 구체예 I-1. 식 (I)의 구조를 갖는 화합물,



[0291]

[0292] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 프로드럭, 또는 호변 이성질체, 여기서:



[0293]

[0294] R^{1z} 은 H, D, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^{7a}$, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{C(O)R}^{7b}$, $-\text{P(O)R}^{7b, 8b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{7b}$, $-\text{S(O)R}^{7b}$, $-\text{NR}^{7a, 8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)R}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)OR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)NR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{S(O)}_2\text{R}^{8a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-\text{CN}$, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{C(O)R}^{7b}$, $-\text{P(O)R}^{7b, 8b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{7b}$, $-\text{S(O)R}^{7b}$, $-\text{NR}^{7a, 8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)R}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)OR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)NR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{S(O)}_2\text{R}^{8a}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0295] 각각의 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , 및 R^{1h} 는 H, D, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^{11a}$, $-\text{OR}^{11a}$, $-\text{C(O)R}^{11b}$, $-\text{P(O)R}^{11b, 12b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S(O)R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a, 12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S(O)}_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, $-\text{CN}$, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{OR}^{11a}$, $-\text{C(O)R}^{11b}$, $-\text{P(O)R}^{11b, 12b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S(O)R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a, 12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)R}^{12a}$,

$-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 또는

[0296]

다음 기, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} , 및 R^{1h} 중의 두 개는, 존재한다면, 자신들이 부착된 원자와 함께 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬 또는 3-7-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고; 여기서 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬 및 3-7-원 헤테로시클릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{OR}^{13a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{13b}\text{R}^{14b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13b}$, $-\text{NR}^{13a}\text{R}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14a}$, 및 $-\text{NR}^{13a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 또는

[0297]

두 같은자리 기 R^{1a} 및 R^{1b} ; R^{1c} 및 R^{1d} ; R^{1e} 및 R^{1f} ; 또는 R^{1g} 및 R^{1h} 는, 존재한다면, 옥소 기를 형성할 수 있고;

[0298]

R^2 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴, 또는 $-\text{NR}^{2g}\text{R}^{2h}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, 5-7-원 헤테로시클릴, 5-원 헤테로아릴, 및 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, 옥소, $-\text{OR}^{23a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{23b}\text{R}^{24b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23b}$, $-\text{NR}^{23a}\text{R}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24a}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0299]

각각의 R^{2g} 및 R^{2h} 는 독립적으로 H, D, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7 원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, 옥소, $-\text{OR}^{21a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{21b}\text{R}^{22b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21b}$, $-\text{NR}^{21a}\text{R}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22a}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0300]

R^{7a} , R^{8a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{13a} , R^{14a} , R^{21a} , R^{22a} , R^{23a} , 및 R^{24a} 는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, -OH, -O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})_2$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고

[0301]

R^{7b} , R^{8b} , R^{11b} , R^{12b} , R^{13b} , R^{14b} , R^{21b} , R^{22b} , R^{23b} , 및 R^{24b} 는 독립적으로, 각각의 경우, H, D, -OH, -O($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴이고; 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 시클로알케닐, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6-원 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 D, -CN, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, -OH, -O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})_2$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 및 5-6 원 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨.

[0302]

구체예 I-2. 구체예 I-1에 있어서, R^2 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물,

이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0303] 구체예 I-3. 구체예 I-1에 있어서, R^2 는 C_3 - C_{10} 시클로알킬인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0304] 구체예 I-4. 구체예 I-3에 있어서, R^2 는 C_5 시클로알킬, C_6 시클로알킬, 또는 C_7 시클로알킬인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0305] 구체예 I-5. 구체예 I-1에 있어서, R^2 는 5-7-원 헤테로시클릴인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

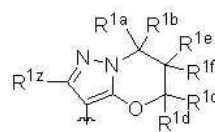
[0306] 구체예 I-6. 구체예 I-1에 있어서, R^2 는 5-원 헤테로아릴인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0307] 구체예 I-7. 구체예 I-5에 있어서, 5-원 헤테로아릴은 2개의 질소를 함유하는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0308] 구체예 I-8. 구체예 I-1에 있어서, R^2 는 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

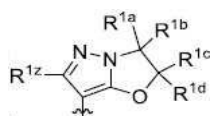
[0309] 구체예 I-9. 구체예 I-7에 있어서, R^2 는 2개의 질소를 함유하는 6-11 환형 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0310] 구체예 I-10. 구체예 I-1에 있어서, R^2 는 $-NR^{2g}R^{2h}$ 인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.



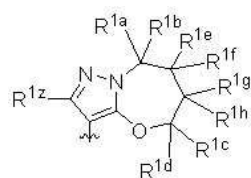
[0311] 구체예 I-11. 구체예 I-1 내지 I-10중 어느 하나에 있어서, R^1 은 인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0312] 구체예 I-12. 구체예 I-1 내지 I-10 중 어느 하나에 있어서, R^1 은



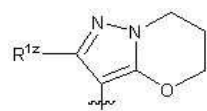
[0313] 인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0314] 구체예 I-13. 구체예 I-1 내지 I-10 중 어느 하나에 있어서, R^1 은



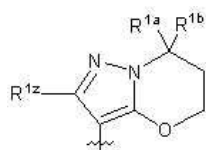
[0315] 인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0316] 구체예 I-14. 구체예 I-1 내지 I-11 중 어느 하나에 있어서, R^1 은



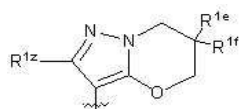
[0317] 인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0318] 구체예 I-15. 구체예 I-1 내지 I-11 중 어느 하나에 있어서, R^1 은



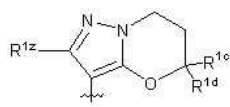
[0319] 인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0320] 구체예 I-16. 구체예 I-1 내지 I-11 중 어느 하나에 있어서, R^1 은



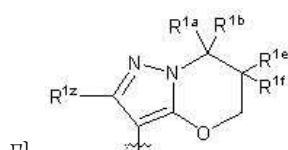
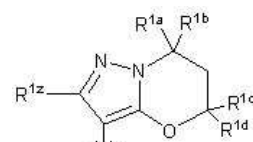
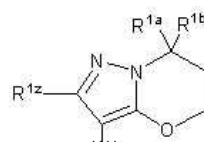
[0321] 인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0322] 구체예 I-17. 구체예 I-1 내지 I-11 중 어느 하나에 있어서, R^1 은



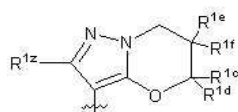
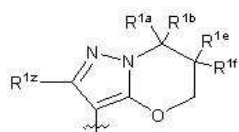
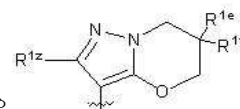
[0323] 인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0324] 구체예 I-18. 구체예 I-1 내지 I-11 중 어느 하나에 있어서, R^1 은



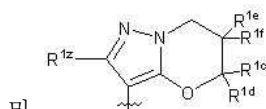
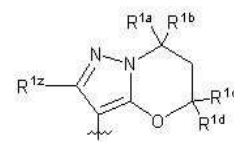
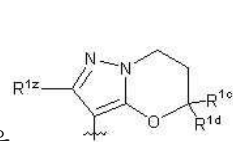
및 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0325] 구체예 I-19. 구체예 I-1 내지 I-11 중 어느 하나에 있어서, R^1 은



, 및 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0326] 구체예 I-20. 구체예 I-1 내지 I-11 중 어느 하나에 있어서, R^1 은

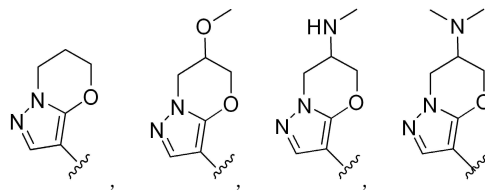


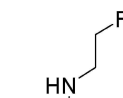
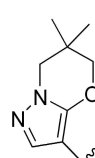
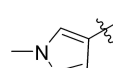
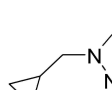
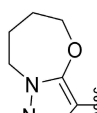
및 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0327] 구체예 I-21. 구체예 I-1 내지 I-20 중 어느 하나에 있어서, R^{1z} 은 H인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가

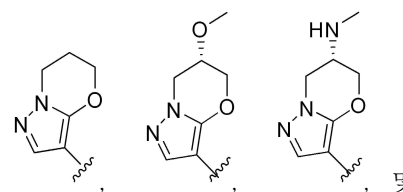
능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

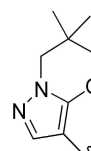
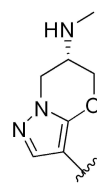
[0328] 구체예 I-22. 구체예 I-1 내지 I-11 중 어느 하나에 있어서, R¹은



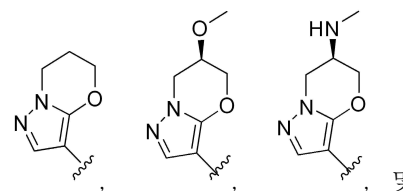
, , , , , 및 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

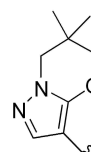
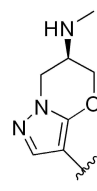
[0329] 구체예 I-23. 구체예 I-1 내지 I-11 중 어느 하나에 있어서, R¹은



, , 및 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0330] 구체예 I-24. 구체예 I-1 내지 I-11 중 어느 하나에 있어서, R¹은



, , 및 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0331] 구체예 I-25. 구체예 I-1 내지 I-13, I-15 및 I-18 내지 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 H, 할로젠, -OR^{11a}, -C(O)R^{11b}, -P(O)R^{11b, 12b}, -S(O)₂R^{11b}, -S(O)R^{11b}, -NR^{11a, 12a}, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, -NR^{11a}S(O)₂R^{12a}, C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0332] 구체예 I-26. 구체예 I-1 내지 I-13 및 I-17 내지 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 H, 할로젠, -OR^{11a}, -C(O)R^{11b}, -P(O)R^{11b, 12b}, -S(O)₂R^{11b}, -S(O)R^{11b}, -NR^{11a, 12a}, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, -NR^{11a}S(O)₂R^{12a}, C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₆아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

- [0333] 구체예 I-27. 구체예 I-1 내지 I-11, I-13, I-16, 및 I-18 내지 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1e} 및 R^{1f} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.
- [0334] 구체예 I-28. 구체예 I-1 내지 I-10, I-13, 및 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1g} 및 R^{1h} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_6 아릴, 3-7-원 헤테로시클릴, 또는 5-6-원 헤테로아릴인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.
- [0335] 구체예 I-29. 구체예 I-1 내지 I-13, I-15 및 I-18 내지 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.
- [0336] 구체예 I-30. 구체예 I-1 내지 I-13, I-15 및 I-18 내지 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.
- [0337] 구체예 I-31. 구체예 I-1 내지 I-13 및 I-17 내지 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1-C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.
- [0338] 구체예 I-32. 구체예 I-1 내지 I-13 및 I-17 내지 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1c} 및 R^{1d} 는 독립적으로 독립적으로 H, $-NR^{11a, 12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1-C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테

로시클릴이고; 여기서 C_1 - C_6 알킬은 $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0339] 구체예 I-33. 구체예 I-1 내지 I-11, I-13, I-16, 및 I-18 내지 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1e} 및 R^{1f} 는 독립적으로 H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1 - C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0340] 구체예 I-34. 구체예 I-1 내지 I-11, I-13, I-16, 및 I-18 내지 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1e} 및 R^{1f} 는 독립적으로 독립적으로 H, $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1 - C_6 알킬은 $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

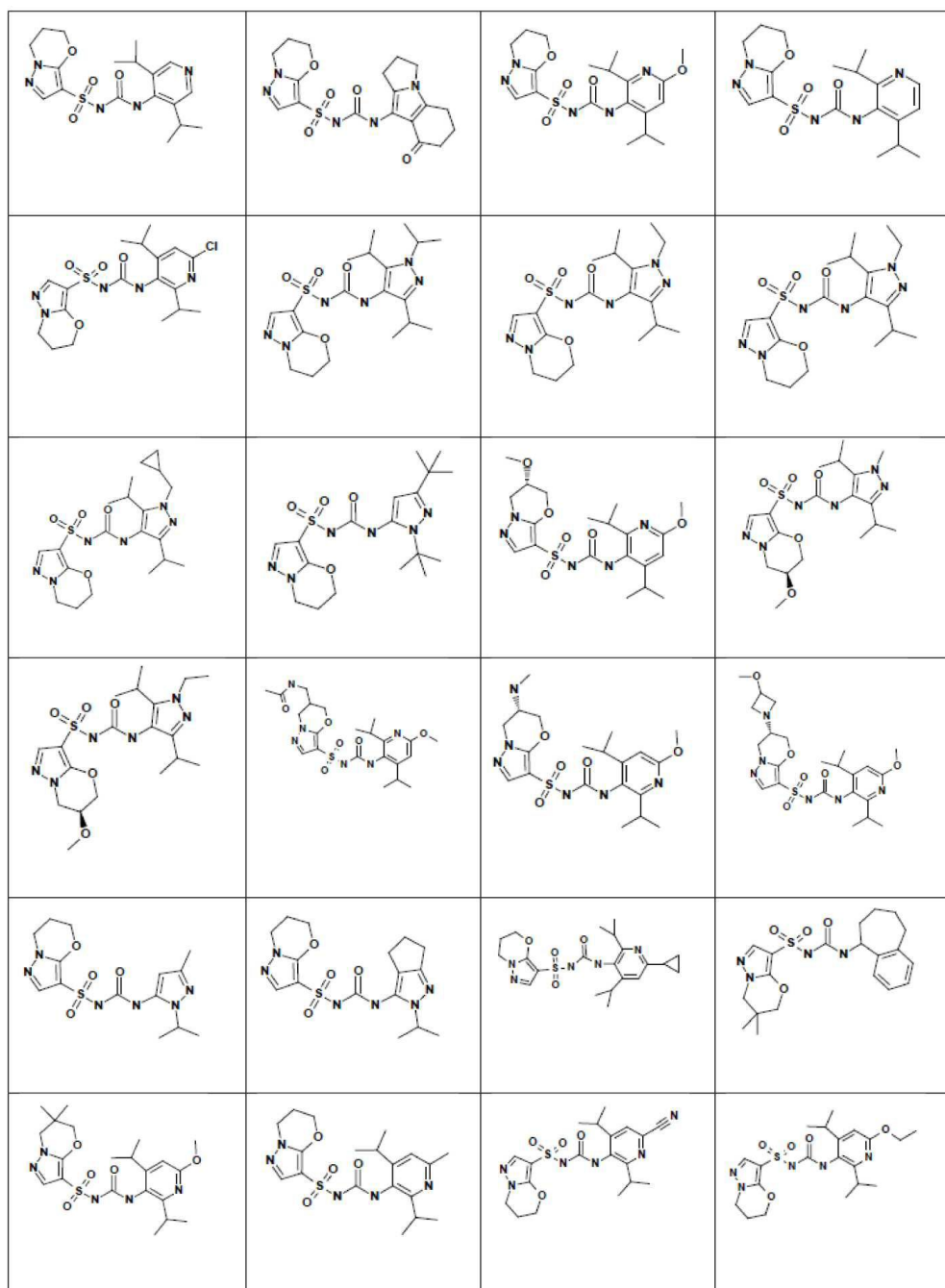
[0341] 구체예 I-35. 구체예 I-1 내지 I-10, I-13, 및 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1g} 및 R^{1h} 는 독립적으로는 독립적으로 H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1 - C_6 알킬은 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b, 12b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0342] 구체예 I-36. 구체예 I-1 내지 I-10, I-13, 및 I-21 중 어느 하나에 있어서, R^{1g} 및 R^{1h} 는 독립적으로 독립적으로 H, $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 알킬, 또는 3-7-원 헤테로시클릴이고; 여기서 C_1 - C_6 알킬은 $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 그리고 여기서 3-7-원 헤테로시클릴은 치환되지 않거나 $-NR^{11a, 12a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, 및 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

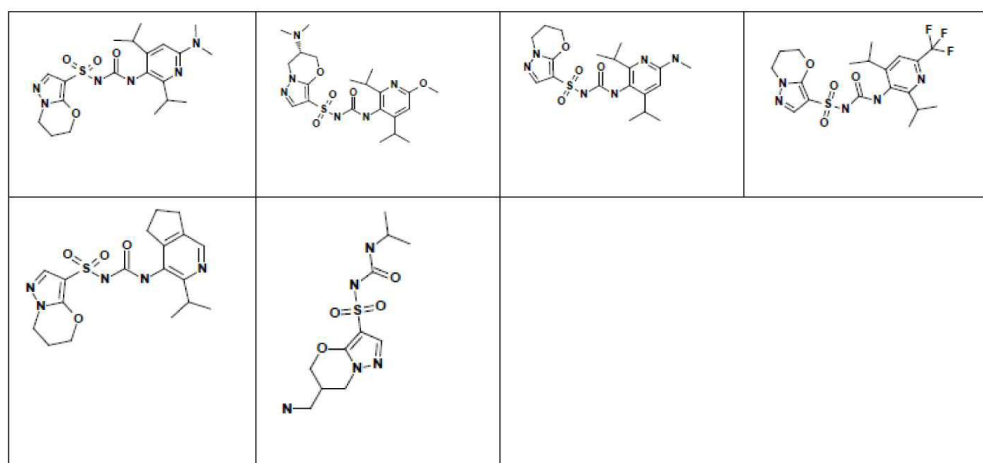
[0343] 구체예 I-37. 구체예 I-29 내지 I-36 중 어느 하나에 있어서, 3-7-원 헤테로시클릴은 질소를 함유하는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0344] 구체예 I-38. 구체예 I-1에 있어서, 화합물은 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체

[0345]



[0346]



[0347]

[0348] 구체예 I-39. 구체예 I-1 내지 I-38 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,

용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

- [0349] 구체예 I-40. 효과적인 양의 구체예 I-1 내지 I-38 중 어느 하나의 화합물을 투여하고 이에 의해 이를 필요로 하는 대상체에서 상기 장애를 치료하는 것을 포함하는, 인플라마솜의 저해에 반응성인 장애의 치료 방법.
- [0350] 구체예 I-41. 구체예 I-40에 있어서, 장애는 NLRP3 인플라마솜의 활성화의 저해에 반응성인 방법.
- [0351] 구체예 I-42. 구체예 I-40 또는 I-41에 있어서, 장애는 IL-6, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-22, IL-33 및 Th17 세포 중 하나 이상의 조절에 반응성인 방법.
- [0352] 구체예 I-43. 구체예 I-40 또는 I-41에 있어서, 장애는 IL-1 β 및 IL-18 중 하나 이상의 조절에 반응성인 방법.
- [0353] 구체예 I-44. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 면역계의 장애인 방법.
- [0354] 구체예 I-45. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 염증성 장애 또는 자가면역 장애인 방법.
- [0355] 구체예 I-46. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 간의 장애인 방법.
- [0356] 구체예 I-47. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 폐의 장애인 방법.
- [0357] 구체예 I-48. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 피부의 장애인 방법.
- [0358] 구체예 I-49. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 심혈관계의 장애인 방법.
- [0359] 구체예 I-50. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 암, 종양 또는 다른 악성 종양인 방법.
- [0360] 구체예 I-51. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 신장계의 장애인 방법.
- [0361] 구체예 I-52. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 위장관계의 장애인 방법.
- [0362] 구체예 I-53. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 호흡기계의 장애인 방법.
- [0363] 구체예 I-54. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 내분비계의 장애인 방법.
- [0364] 구체예 I-55. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 중추신경계 (CNS)의 장애인 방법.
- [0365] 구체예 I-56. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 구성적 염증, 크라이오피린-관련 주기적 증후군 (CAPS), 머클-웰스 증후군 (MWS), 가족성 냉 자가염증성 증후군 (FCAS), 신생아-발병 다기관 염증성 질환 (NOMID), 자가염증성 질환, 가족성 지중해성 열 (FMF), TNF 수용체 관련 주기적 증후군 (TRAPS), 메발로네이트 키나제 결핍 (MKD), 고면역글로불린혈증 D, 주기적 열 증후군 (HIDS), 인터루킨 1 수용체 (DIRA) 길항제의 결핍, 마지드 증후군, 화농성 관절염, 괴저성농피증 및 여드름 (PAPA), A20의 반가불충분성 (HA20), 소아 육아종 관절염 (PGA), PLCG2-관련 항체 결핍 및 면역 조절장애 (PL보조제), PLCG2-관련 자가염증, 항체 결핍 및 면역 조절장애 (APL보조제), B-세포 면역결핍을 동반한 철아구성빈혈, 주기적 발열, 발달 지연 (SIFD), 스위트 증후군, 만성 비박테리아성 골수염 (CNO), 만성 재발성 다초점 골수염 (CRM0) 및 활액막염, 여드름, 농포증, 골비대증, 골염 증후군 (SAPHO), 다발성 경화증 (MS)을 포함하는 자가면역 질환, 제 1 형 당뇨병, 건선, 류마티스 관절염, 베체트병, 쇼그렌 증후군, 슈니츨러 증후군, 호흡기 질환, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 스테로이드-내성 천식, 석면증, 규폐증, 낭포성 섬유증, 중추신경계 질환, 파킨슨병, 알츠하이머병, 운동 신경 질환, 헌팅턴병, 뇌 말라리아, 폐렴 구균 수막염으로 인한 뇌 손상, 대사 질환, 제 2 형 당뇨병, 죽상 경화증, 비만, 통풍, 가성-통풍, 안구 질환, 안구 상피 질환, 노화 관련 황반 변성 (AMD), 각막 감염, 포도막염, 안구 건조증, 신장 질환, 만성 신장 질환, 옥살산염 신병증, 당뇨병성 신병증, 간 질환, 비-알코올성 지방 간염, 알코올 중독 간 질환, 피부 염증 반응, 접촉 과민성, 일광 화상, 관절 염증 반응, 골관절염, 전신 청소년 특발성 관절염, 성인 발병 스틸병, 재발성 다연골염, 바이러스 감염, 알파 바이러스 감염, 치쿤구냐 바이러스 감염, 로스 리버 바이러스 감염, 플라비 바이러스 감염, 땡기 바이러스 감염, 지카 바이러스 감염, 독감, HIV 감염, 화농성 한선염 (HS), 낭종 유발 피부 질환, 암, 폐암 전이, 궤양, 위암, 골수 변형 증후군, 백혈병, 다발근염, 뇌졸중, 심근 경색, 이식편 대 숙주 질환, 고혈압, 대장염, 기생충 감염, 세균 감염, 복부 대동맥 동맥류, 상처 치유, 우울증, 심리적 스트레스, 심낭염, 드레슬러 증후군, 허혈 재관류 손상 및 개인이 NLRP3에서 생식선 또는 체세포 비-침묵 돌연변이를 가지고 있다고 결정된 임의의 질병으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.
- [0366] 구체예 I-57. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염, 염증성 장 질환, 복강 질환, 대장염, 장 과형성, 암, 대사 증후군, 비만, 류머티스성 관절염, 간 질환,

간지방증, 지방성 간 질환, 간 섬유증, 비-알콜성 지방성 간 질환 (NAFLD), 및 비-알콜성 지방간염 (NASH)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

[0367] 구체예 I-58. 구체예 I-57에 있어서, 장애는 비-알콜성 지방간염 (NASH)인 방법.

[0368] 구체예 I-59. 구체예 I-40 내지 I-43 중 어느 하나에 있어서, 장애는 루프스, 루프스 신염, 크라이오피린-관련 주기적 증후군 (CAPS), 골수이형성 증후군 (MDS), 통풍, 골수증식성 신생물증 (MPN), 죽상 경화증, 크론병, 및 염증성 장 질환 (IBD)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

[0369] 구체예 I-60. 구체예 I-1 내지 I-38 중 어느 하나에 있어서, 약제로서의 사용을 위한 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0370] 구체예 I-61. 구체예 I-1 내지 I-38 중 어느 하나에 있어서, 인플라마솜의 저해에 반응성인 장애의 치료에서의 사용을 위한 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0371] 구체예 I-62. 인플라마솜의 저해에 반응성인 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 구체예 I-1 내지 I-38 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 또는 호변 이성질체.

[0372] 구체예 I-63. 약제로서의 사용을 위한 구체예 I-39 의 약제학적 조성물.

[0373] 구체예 I-64. 인플라마솜의 저해에 반응성인 장애의 치료에서의 사용을 위한 구체예 I-39 의 약제학적 조성물.

[0374] 구체예 I-65. 인플라마솜의 저해에 반응성인 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서의 구체예 I-39 의 약제학적 조성물의 용도.

[0375] 실시예

[0376] 다음 실시예시는 본 개시물을 예시하기 위해 제공되고, 그의 제한으로서 간주되어서는 안된다. 이들 실시예에서, 모든 부 및 퍼센트는, 다르게 표시되지 않는다면 중량 기준이다. 실시예에서의 약어가 아래에 기재된다.

[0377] 약어

aq.	수성
EtOAc	에틸 아세테이트
h	시간
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
min	분
mL	밀리리터
mmol	밀리몰
MeOH	메탄올
NMR	핵자기 공명
sat.	포화
THF	테트라하이드로퓨란
TLC	박층 크로마토그래피

[0378]

[0379] 합성 실시예

[0380] 실시예 1

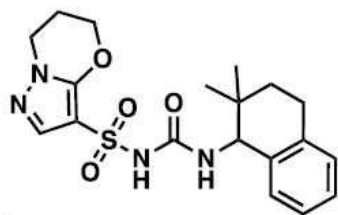
[0381] *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드:



[0382]

[0383] 단계 1 - *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-

b)[1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 1):

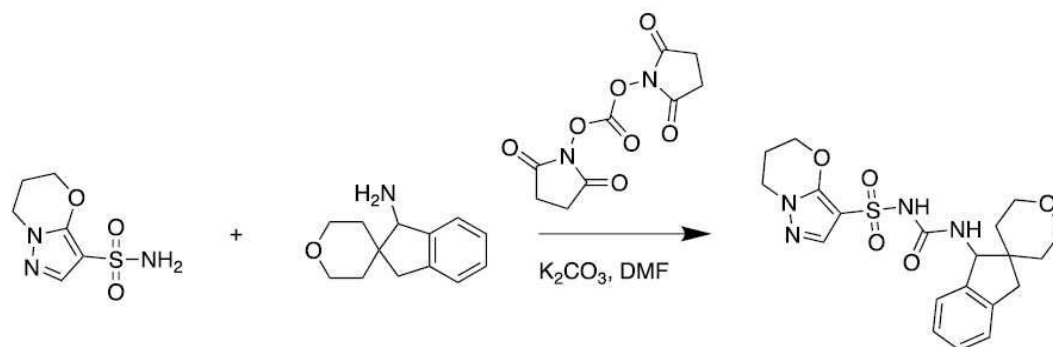


트리포스켄 (60 mg, 0.35 Eq, 0.20 mmol)을 함유 THF (5 mL) 내 2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민 (100 mg, 1 Eq, 0.57 mmol)의 교반 용액에 N_2 하에서 한번에 부가했다. 혼합물을 이후 실온까지 냉각 전에 60°C 까지 4 h 동안 가열했다. 용매를 이후 감압 하에서 제거하고, 잔사를 헥산 (50 mL) 내에 취했다. 백색 침전물을 여과제거하고 여액을 감압 하에서 농축시켜 이소시아네이트-2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌을 백색 고체로서 얻었고, 부가적 정제 없이 사용했다.

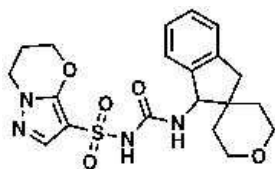
얻어진 이소시아네이트-2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌을 이후 무수 DMF (1 mL) 내에 용해시켰다. 이 용액에 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (80 mg, 0.39 mmol), 이후 소듐 히드라이드 (16 mg, 0.9 mmol, 미네랄 오일 내 60%)을 실온에서 부가했다. 1 mL MeOH을 부가하기 전에 반응을 2h 동안 교반했다. 혼합물을 이후 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (MeOH/DCM, 0 내지 10%) N-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (13.6 mg, 9%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS: m/z = 405 [M+1].

실시예 2

N-((1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드:



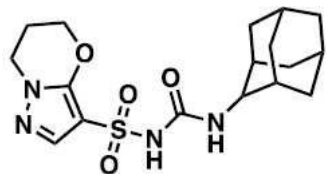
단계 1 - N-((1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 2):



1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1-아민 (0.025 g, 0.123 mmol)을 DMF (1mL) 내 비스 (2,5-디옥스포리딘-1-일) 카보네이트 (0.031 g, 0.123 mmol) 및 K_2CO_3 (0.017 g, 0.123 mmol)와 3h 동안 혼합했다. 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (25 mg, 0.123 mmol)을 이후 부가하고 혼합물을 밤새 교반하도록 방치했다. 혼합물을 이후 물로 희석하고 미세한 백색 침전물 여과제거하고 건조시켰다. 잔사를 이후 플래시 또는 prep 크로마토그래피에 의해 정제하여 (이 경우 0-100% EtOAc:헥산; 이후 5-20% MeOH:DCM)N-((1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (1.7 mg, 3.195 %)을 백색 고체로서 얻었다. MS: m/z 432 (M+H⁺).

실시예 3

[0394] *N*-(((1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-아다만탄-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드:

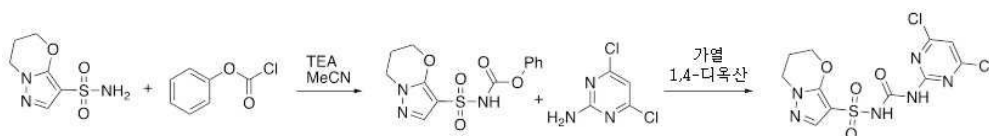


[0395]

[0396] *N*-(((1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-아다만탄-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민을 (1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-아다만탄-2-아민으로 대체하여 *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 381 [M+1].

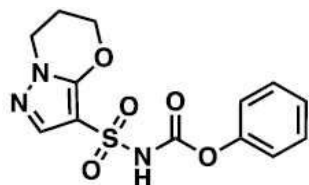
[0397] 실시예 4

[0398] *N*-((4,6-디클로로피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0399]

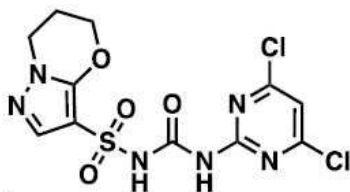
[0400] 단계 1 - 페닐 ((6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-일)설폰닐)카바메이트의 합성:



[0401]

[0402] 무수 MeCN (10 mL) 내 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (500 mg, 1 Eq, 2.460 mmol)의 용액에 TEA (0.50 g, 0.69 mL, 2 Eq, 4.92 mmol), 이후 페닐 클로로포르메이트 (0.46 g, 0.37 mL, 1.2 Eq, 2.95 mmol)을 한방울씩 0°C에서 추가했다. 반응을 이후 실온까지 데우고 EtOAc (30 mL)로 희석 전에 2h 동안 교반했다. 혼합물을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산, 0 내지 100%) 페닐 ((6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-일)설폰닐)카바메이트 (280 mg, 35%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS: m/z = 324 [M+1].

[0403] 단계 2 - *N*-((4,6-디클로로피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 4):

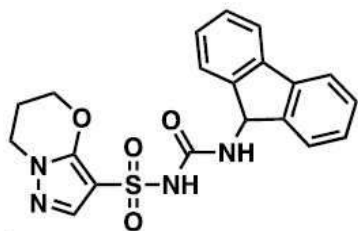


[0404]

[0405] 페닐 ((6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-일)설폰닐)카바메이트 (50 mg, 1 Eq, 0.15 mmol) 및 4,6-디클로로피리미딘-2-아민 (32 mg, 1.3 Eq, 0.201 mmol)을 무수 1,4-디옥산 (1 mL) 내에 용해시키고 반응을 실온까지 냉각 전에 100°C에서 밤새 가열했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (MeOH/DCM, 0 내지 10%) *N*-((4,6-디클로로피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (15 mg, 23%)을 백색 형태로서 얻었다. LCMS: m/z = 393 [M+1].

[0406] 실시예 5

[0407] *N*-((9*H*-플루오렌-9-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드

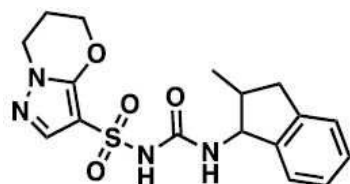


[0408]

[0409] *N*-((9*H*-플루오렌-9-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1-아민을 9*H*-플루오렌-9-아민으로 대체하여 *N*-((1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 2)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 411 [M+1].

[0410] 실시예 6

[0411] *N*-((2-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-인텐-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드

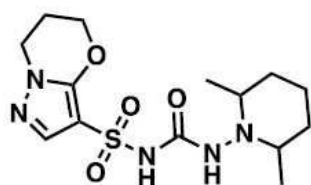


[0412]

[0413] *N*-((2-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-인텐-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1-아민을 2-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-인텐-1-아민으로 대체하여 *N*-((1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 2)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 거울상이성질체의 혼합물을 얻었다. LCMS: m/z = 377 [M+1].

[0414] 실시예 7

[0415] *N*-((2,6-디메틸피페리딘-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드

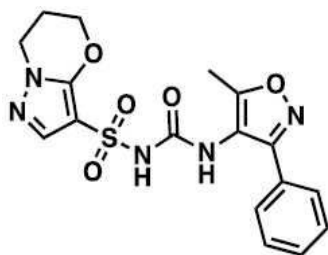


[0416]

[0417] *N*-((2,6-디메틸피페리딘-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1-아민을 2,6-디메틸피페리딘-1-아민으로 대체하여 *N*-((1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 2)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 부분입체이성질체의 혼합물을 얻었다. LCMS: m/z = 358 [M+1].

[0418] 실시예 8

[0419] *N*-((5-메틸-3-페닐이속사졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

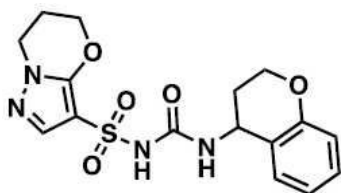


[0420]

[0421] *N*-((5-메틸-3-페닐이속사졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 1에서 2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민을 (5-메틸-3-페닐이속사졸-4-아민으로 대체하여 *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 404 [M+1].

[0422] 실시예 9

[0423] *N*-(크로만-4-일카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

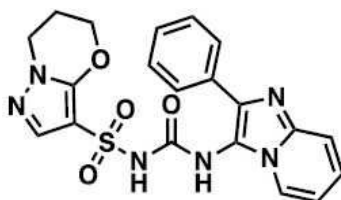


[0424]

[0425] *N*-(크로만-4-일카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 1에서 2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민을 크로만-4-아민으로 대체하여 *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 거울상이성질체의 혼합물을 얻었다. LCMS: m/z = 379 [M+1].

[0426] 실시예 10

[0427] *N*-((2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

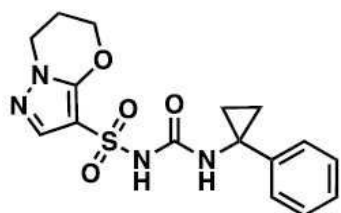


[0428]

[0429] *N*-((2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 2에서 4,6-디클로로피리미딘-2-아민을 2-페닐이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-아민으로 대체하여 *N*-((4,6-디클로로피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 4)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 439 [M+1].

[0430] 실시예 11

[0431] *N*-((1-페닐시클로프로필)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드



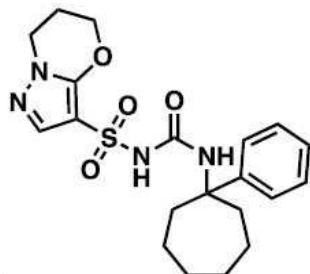
[0432]

[0433] *N*-((1-페닐시클로프로필)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 1에서

2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민을 1-페닐시클로프로판-1-아민으로 대체하여 *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 363 [M+1].

[0434] 실시예 12

[0435] *N*-((1-페닐시클로헥틸)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드

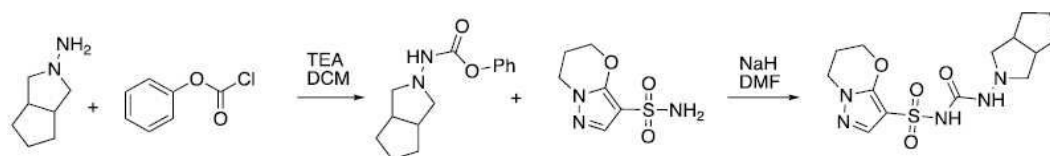


[0436]

[0437] *N*-((1-페닐시클로헥틸)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민을 1-페닐시클로헥탄-1-아민으로 대체하여 *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 419 [M+1].

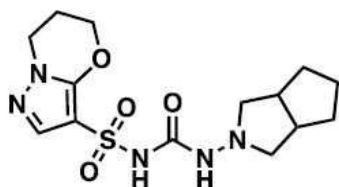
[0438] 실시예 13

[0439] *N*-((헥사하이드로시클로펜타[*c*]피롤-2(1*H*)-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0440]

[0441] 단계 1 - *N*-((헥사하이드로시클로펜타[*c*]피롤-2(1*H*)-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 13a):

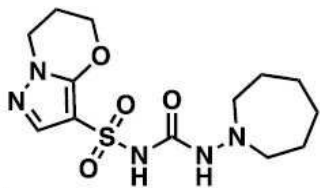


[0442]

[0443] 합수 DCM (5 mL) 내 헥사하이드로시클로펜타[*c*]피롤-2(1*H*)-아민 하이드로클로라이드 (200 mg, 5 Eq, 1.23 mmol)의 용액에 TEA (0.19 g, 0.26 mL, 7.5 Eq, 1.85 mmol), 이후 페닐 클로로포르메이트 (0.23 g, 0.19 mL, 6 Eq, 1.48 mmol)을 한방울씩 0°C에서 부가했다. 반응을 이후 실온까지 데우고 DCM (30 mL)로 희석 전에 3 h 동안 교반했다. 혼합물을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 카바메이트 중간체를 백색 고체로서 얻었다. 얻어진 고체를 이후 무수 DMF (1 mL) 내에 용해시켰다. 이 용액에 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (50 mg, 1 Eq, 0.25 mmol), 이후 NaH (24 mg, 2.5 Eq, 0.62 mmol, 미네랄 오일 내 60%)을 부가했다. 혼합물을 MeOH (1 mL)을 부가 전에 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (MeOH/DCM, 0 내지 10%) *N*-((헥사하이드로시클로펜타[*c*]피롤-2(1*H*)-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (22.2 mg, 25%)을 백색 고체로서 얻었다. 단일 비공지 입체 이성질체를 얻었다. LCMS: m/z = 356 [M+1].

[0444] 실시예 14

[0445] *N*-(아제판-1-일카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

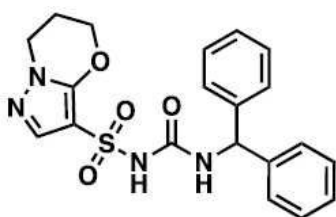


[0446]

[0447] *N*-(아제판-1-일카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 1에서 헥사하이드로시클로펜타[*c*]피롤-2(1*H*)-아민 하이드로클로라이드를 아제판-1-아민으로 대체하여 *N*-((헥사하이드로시클로펜타[*c*]피롤-2(1*H*)-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 13)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 344 [M+1].

[0448] 실시예 15

[0449] *N*-(벤즈히드릴카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

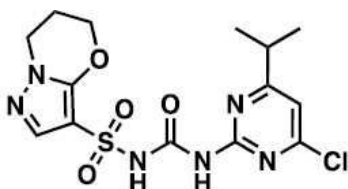


[0450]

[0451] *N*-(벤즈히드릴카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 1에서 2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민을 디페닐메탄아민으로 대체하여 *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 413 [M+1].

[0452] 실시예 16

[0453] *N*-((4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

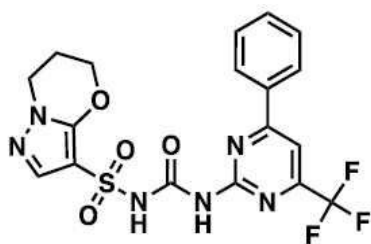


[0454]

[0455] *N*-((4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 1에서 헥사하이드로시클로펜타[*c*]피롤-2(1*H*)-아민 하이드로클로라이드를 4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-아민으로 대체하여 *N*-((헥사하이드로시클로펜타[*c*]피롤-2(1*H*)-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 13)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 401 [M+1].

[0456] 실시예 17

[0457] *N*-((4-페닐-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드



[0458]

[0459]

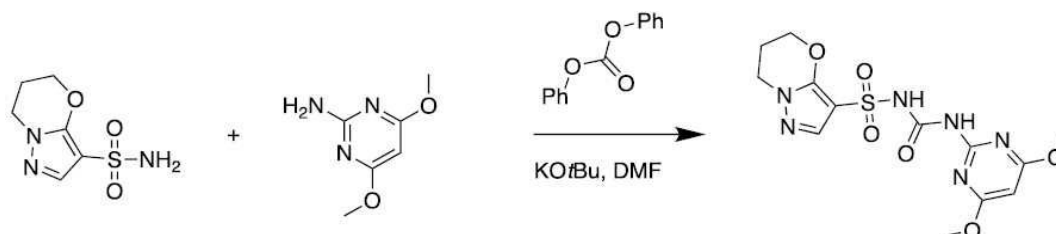
N-((4-페닐-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 헥사하이드로시클로펜타[*c*]피롤-2(1*H*)-아민 하이드로클로라이드를 4-페닐-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민으로 대체하여 *N*-((헥사하이드로시클로펜타[*c*]피롤-2(1*H*)-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 13)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: *m/z* = 469 [M+1].

[0460]

실시예 18

[0461]

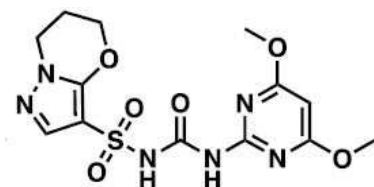
N-((4,6-디메톡시피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0462]

[0463]

단계 1 - *N*-((4,6-디메톡시피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 18):



[0464]

[0465]

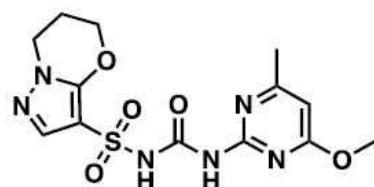
4,6-디메톡시피리미딘-2-아민 (31 mg, 0.199 mmol)을 DMF (1mL) 내에 용해시키고 포타슘 *tert*-부톡사이드 (0.022 g, 0.199 mmol)로 0°C에서 처리했다. 혼합물을 디페닐 카보네이트 (0.085 g, 0.399 mmol)의 교반 용액에 천천히 부가하고 혼합물을 교반하도록 15 min 동안 방치했다. 이 때 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (0.081 g, 0.399 mmol)을 부가하고 반응을 r.t.까지 데워지도록 방치하고 주말에 걸쳐 교반했다. 반응을 이후 물 (25mL)로 희석하고 일부 우레아 불순물을 여과제거했다. Aq. 층을 이후 EtOAc (30mL)로 세척하고 이 층을 버렸다. Aq. 층을 이후 HCl로 산성화하고 EtOAc로 추출했다 (2x25mL). 조합시킨 유기 추출물을 이후 농축시키고 플래시에 의해 정제하여 (0-100% EtOAc:헥산, 이후 5-20% MeOH:DCM) *N*-((4,6-디메톡시피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (15.9 mg, 20.70 %)을 백색 고체로서 얻었다.

[0466]

실시예 19

[0467]

N-((4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0468]

[0469]

N-((4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를,

단계 1에서 4,6-디메톡시피리미딘-2-아민을 4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-아민으로 대체하여 *N*-((4,6-디메톡시피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 18)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 369 [M+1].

[0470] 실시예 20

[0471] *N*-((3-브로모-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

[0472]

[0473] *N*-((3-브로모-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 1에서 4,6-디메톡시피리미딘-2-아민을 3-브로모-6-메틸피리딘-2-아민으로 대체하여 *N*-((4,6-디메톡시피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 18)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 417 [M+1].

[0474] 실시예 21

[0475] *N*-((4-시클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

[0476]

[0477] *N*-((4-시클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 1에서 4,6-디메틸피리미딘-2-아민을 4-시클로프로필-6-메틸피리미딘-2-아민으로 대체하여 *N*-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 25)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 379 [M+1].

[0478] 실시예 22

[0479] *N*-((4,6-디-*tert*-부틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

[0480]

[0481] *N*-((4,6-디-*tert*-부틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 1에서 4,6-디메틸피리미딘-2-아민을 4,6-디-*tert*-부틸피리미딘-2-아민으로 대체하여 *N*-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 25)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 437 [M+1].

[0482] 실시예 23

[0483] *N*-((3-페닐-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드



[0484]

[0485]

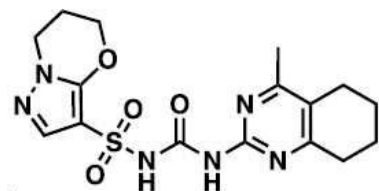
N-((3-페닐-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[c]피리딘-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 4,6-디메틸피리미딘-2-아민을 3-페닐-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[c]피리딘-1-아민으로 대체하여 *N*-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 25)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 440 [M+1].

[0486]

실시예 24

[0487]

N-((4-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0488]

[0489]

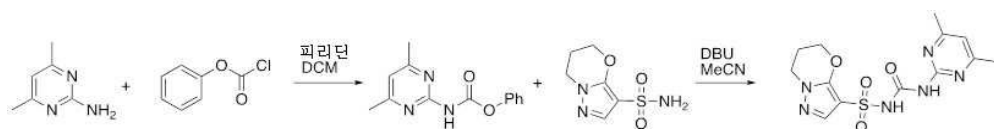
N-((4-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 4,6-디메틸피리미딘-2-아민을 4-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2-아민으로 대체하여 *N*-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 25)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 393 [M+1].

[0490]

실시예 25

[0491]

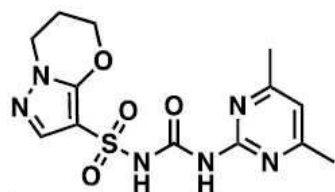
N-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0492]

[0493]

단계 1 - *N*-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 25):



[0494]

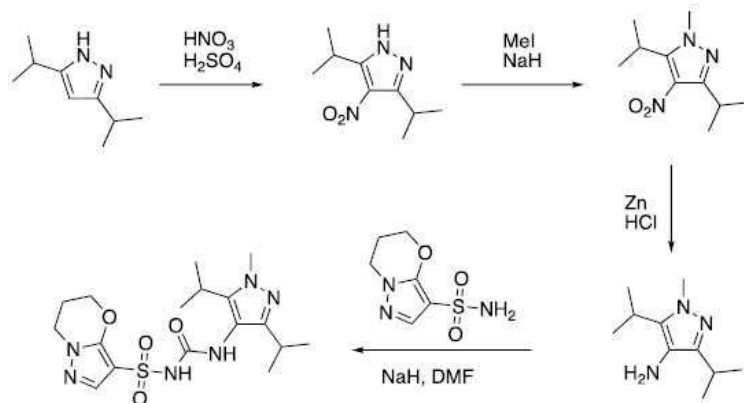
[0495]

함수 DCM (1 mL) 내 페닐 클로로포르메이트 (82 mg, 66 μ L, 1.3 Eq, 0.53 mmol) 및 피리딘 (51 mg, 52 μ L, 1.6 Eq, 0.65 mmol)의 용액에 4,6-디메틸피리미딘-2-아민 (50 mg, 1 Eq, 0.41 mmol)을 실온에서 N_2 하에서 부가했다. 반응을 포화 $NaHCO_3$ 용액 (10 mL)로 퀀칭하기 전에 실온에서 30 min 동안 교반했다. 혼합물을 DCM (3 x 10 mL)로 추출하고, 조합시킨 유기 추출물을 물, 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 카바메이트 중간체를 백색 고체로서 얻었다. 얻어진 카바메이트를 이후 무수 MeCN (1 mL) 내에 용해시켰다. 이 용액에 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (60 mg, 1 Eq, 0.31 mmol), 이후 DBU (61 mg, 60 μ L, 1 Eq, 0.41 mmol)을 부가했다. 용매를 감압 하에서 제거하기 전에 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산, 0 내지 100%, 이후 MeOH/DCM 0 내지

10%) N-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (76.2 mg, 53%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS: m/z = 353 [M+1].

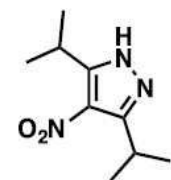
[0496] 실시예 26

[0497] N-((3,5-디이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0498]

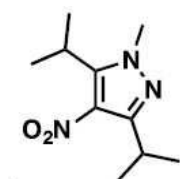
[0499] 단계 1 - 3,5-디이소프로필-4-니트로-1H-피라졸의 합성:



[0500]

[0501] 3,5-디이소프로필-1H-피라졸 (100 mg, 1 Eq, 657 μ mol)에 농축 질산 (0.59 g, 0.42 mL, 10 Eq, 6.57 mmol), 이후 농축 황산 (644 mg, 0.35 mL, 10 Eq, 6.57 mmol)을 0°C에서 부가했다. 반응을 실온까지 냉각 전에 100°C까지 밤새 가열했다. EtOAc (30 mL)을 부가하고 혼합물을 물, 포화 NaHCO₃ 용액, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산, 0 내지 50%) 3,5-디이소프로필-4-니트로-1H-피라졸 (103 mg, 79.5 %)을 투명한 결정으로서 얻었다. LCMS: m/z = 198 [M+1].

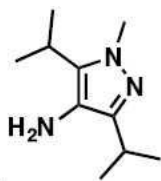
[0502] 단계 2 - 3,5-디이소프로필-1-메틸-4-니트로-1H-피라졸의 합성:



[0503]

[0504] 함수 DMF (5 mL) 내 3,5-디이소프로필-4-니트로-1H-피라졸 (500 mg, 1 Eq, 2.53 mmol)의 용액에 소듐 히드ريد (0.30 g, 3 Eq, 7.60 mmol, 미네랄 오일 내 60%)을 부가했다. 아이오도메탄 (1.08 g, 476 μ L, 3 Eq, 7.60 mmol)을 한방울씩 부가 전에 반응을 실온에서 30 min 동안 교반했다. 물 (20 mL)을 부가 전에 반응을 부가적 3 h동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 조합시킨 유기 추출물을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산, 0 내지 100%) 3,5-디이소프로필-1-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (480 mg, 90%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS: m/z = 212 [M+1].

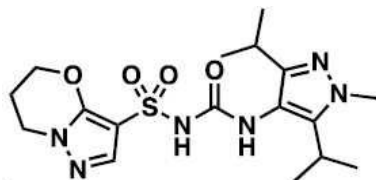
[0505] 단계 3 - 3,5-디이소프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-아민의 합성:



[0506]

[0507] 3,5-디이소프로필-1-메틸-4-니트로-1*H*-피라졸 (95 mg, 1 Eq, 0.45 mmol)을 아세트산 (3 mL) 내에 용해시키고, 이 혼합물에 농축 염산 (0.13 g, 0.11 mL, 3 Eq, 1.3 mmol)을 한방울씩, 이후 아연 (88 mg, 3 Eq, 1.3 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응을 이후 실온까지 냉각 전에 60°C까지 2 h 동안 가열했다. 아연을 셀라이트를 통해 여과제거하고 아세트산을 감압 하에서 제거했다. 얻어진 잔사를 EtOAc (50 mL) 내에 용해시키고 포화 NaHCO₃, 물, 식염수로 세척하고, 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산, 0 내지 100%), 5-디이소프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-아민 (76 mg, 93 %) 을 백색 고체로서 얻었다. LCMS: m/z = 182 [M+1].

[0508] 단계 4 - *N*-((3,5-디이소프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 26):

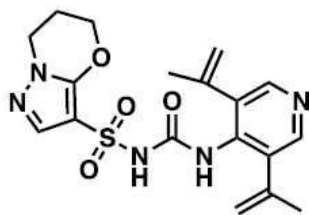


[0509]

[0510] *N*-((3,5-디이소프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민을 3,5-디이소프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-아민으로 대체하여 *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 411 [M+1].

[0511] 실시예 27

[0512] *N*-((3,5-디(프로프-1-엔-2-일)피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드

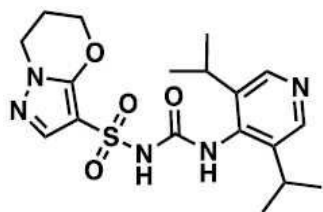


[0513]

[0514] *N*-((3,5-디(프로프-1-엔-2-일)피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 3,5-디(프로프-1-엔-2-일)피리딘-4-아민으로 대체하여 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.26 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.41 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.92 (s, 6H). LCMS: m/z = 403.8 [M+1].

[0515] 실시예 28

[0516] *N*-((3,5-디이소프로필피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

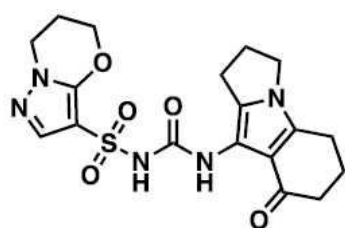


[0517]

[0518] *N*-((3,5-디이소프로필피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 3,5-디이소프로필피리딘-4-아민으로 대체하여 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.33 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.39 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 12H). LCMS: m/z = 408.1 [M+1].

[0519] 실시예 29

[0520] *N*-((8-옥소-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로-1*H*-피롤로[1,2-*a*]인돌-9-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

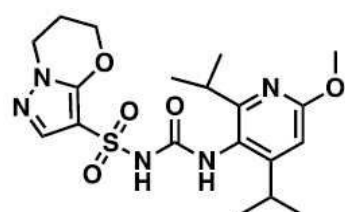


[0521]

[0522] *N*-((8-옥소-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로-1*H*-피롤로[1,2-*a*]인돌-9-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 9-아미노-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-8*H*-피롤로[1,2-*a*]인돌-8-온으로 대체하여 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.17 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34-2.26 (m, 4H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H). LCMS: m/z = 419.8 [M+1].

[0523] 실시예 30

[0524] *N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드



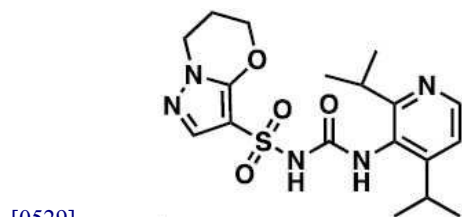
[0525]

[0526] *N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드

아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드를 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드로 대체하여 (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.71 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.22-0.94 (m, 12H). LCMS: m/z = 438.1 [M+1].

[0527] 실시예 31

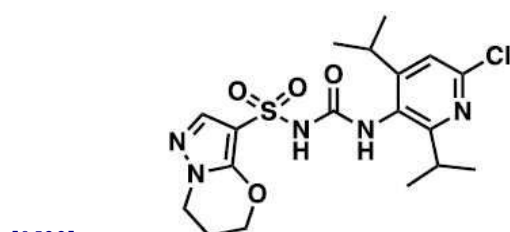
[0528] N-((2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드



[0530] N-((2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드를 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 2,4-디이소프로필피리딘-3-아민으로 대체하여 (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.81 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 12H). LCMS: m/z = 407.9 [M+1].

[0531] 실시예 32

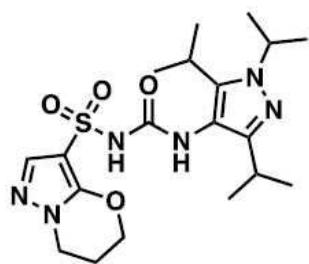
[0532] N-((6-클로로-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드



[0534] N-((6-클로로-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드를 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 6-클로로-2,4-디이소프로필피리딘-3-아민으로 대체하여 (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라로로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.42 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 12H). LCMS: m/z = 441.8 [M+1].

[0535] 실시예 33

[0536] N-((1,3,5-트라이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드



[0537]

[0538]

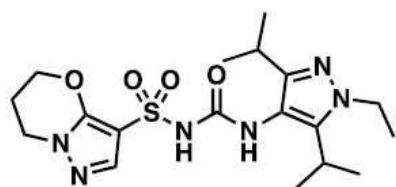
N-((1,3,5-트리이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 2에서 아이오도메탄을 2-아이오도프로판으로 대체하여 *N*-((3,5-다이소프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 26)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 439 [M+1].

[0539]

실시예 34

[0540]

N-((1-에틸-3,5-다이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0541]

[0542]

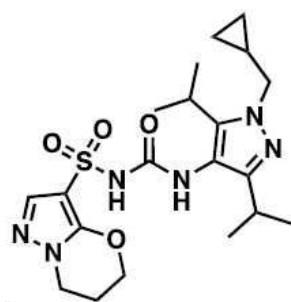
N-((1-에틸-3,5-다이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 2에서 아이오도메탄을 아이오도에탄으로 대체하여 *N*-((3,5-다이소프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 26)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 425 [M+1].

[0543]

실시예 35

[0544]

N-((1-(시클로프로필메틸)-3,5-다이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0545]

[0546]

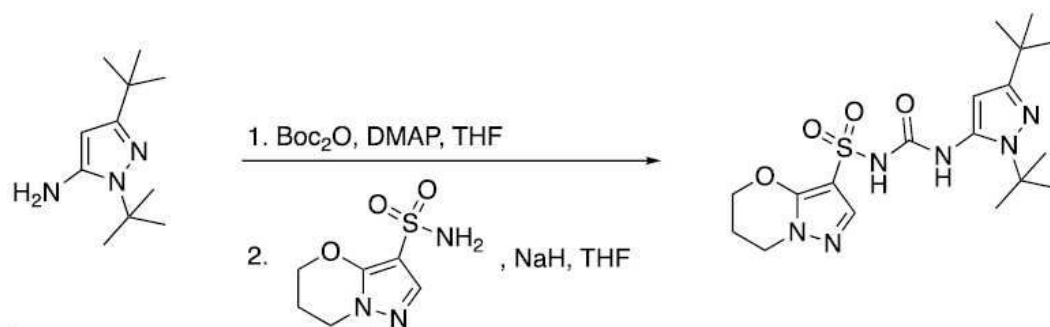
N-((1-(시클로프로필메틸)-3,5-다이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 2에서 아이오도메탄을 (브로모메틸)시클로프로판으로 대체하여 *N*-((3,5-다이소프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 26)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 451 [M+1].

[0547]

실시예 36

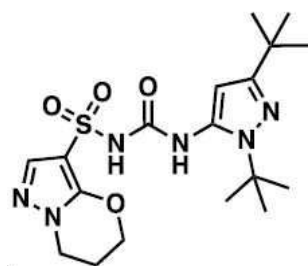
[0548]

N-((1,3-디-*tert*-부틸-1*H*-피라졸-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아



[0549]

[0550] 단계 1 - *N*-((1,3-디-*tert*-부틸-1*H*-피라졸-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아의 합성(실시예 36):

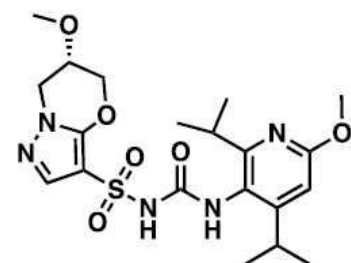


[0551]

[0552] THF (0.4 mL) 내 DMAP (9.4 mg, 77 μ mol)의 용액을 천천히 N_2 분위기 하에서 교반한 THF (0.4 mL) 내 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (34 mg, 0.15 mmol)의 용액에 부가했다. 5 min 동안 교반 후, THF (0.25 mL) 내 1,3-디-*tert*-부틸-1*H*-피라졸-5-아민 (30 mg, 0.15 mmol)의 용액을 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하도록 방치했다. 동시에, N_2 분위기 하에서 교반한 THF (0.25 mL) 내 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (31 mg, 0.15 mmol)을 소듐 히드라이드 (60%, 6.1 mg, 0.15 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 20 min 동안 교반하도록 방치했다. 이 때 2 반응 혼합물을 조합시키고 N_2 분위기 하에서 24h 동안 교반하도록 방치했다. 이후, 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고, 여과하고 여액을 prep-HPLC ($CH_3CN/H_2O/10$ mM aq. NH_3)에 의해 정제하여 *N*-((1,3-디-*tert*-부틸-1*H*-피라졸-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (3 mg, 수율: 5 %)을 백색 고체로서 얻었다 (암모늄 염으로서). MS: m/z 425 ($M+H^+$).

[0553] 실시예 37

[0554] 소듐 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 37a)



[0555]

[0556] 소듐 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 (S)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H),

6.38 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (중첩, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 12H). LCMS: $m/z = 467.8$ [M+1].

[0557] 실시예 38

[0558] (S)-N-((3,5-디이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 38a)

[0559]

[0560] (S)-N-((3,5-디이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 (S)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 및 2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민을 3,5-디이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 대체하여 N-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. LCMS: $m/z = 441$ [M+1].

[0561] 실시예 39

[0562] (S)-N-((1-에틸-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 39a)

[0563]

[0564] (S)-N-((1-에틸-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 (S)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 및 2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민을 1-에틸-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-아민으로 대체하여 N-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. LCMS: $m/z = 455$ [M+1].

[0565] 실시예 40

[0566] N-((3-(N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)설파모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-6-일)메틸)아세트아미드

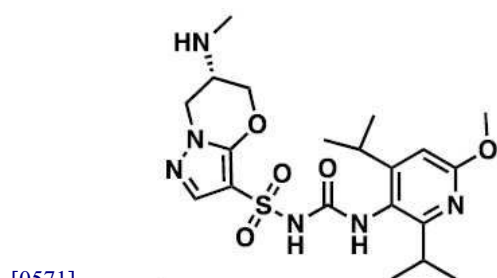
[0567]

[0568] N-((3-(N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)설파모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-

b][1,3]옥사진-6-일)메틸)아세트아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 N-((3-설파모일-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-6-일)메틸)아세트아미드로 대체하여 (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 거울상이성질체의 혼합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.11 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 3H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.10-0.96 (m, 12H). LCMS: m/z = 509.2 [M+1].

[0569] 실시예 41

[0570] (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 41a)

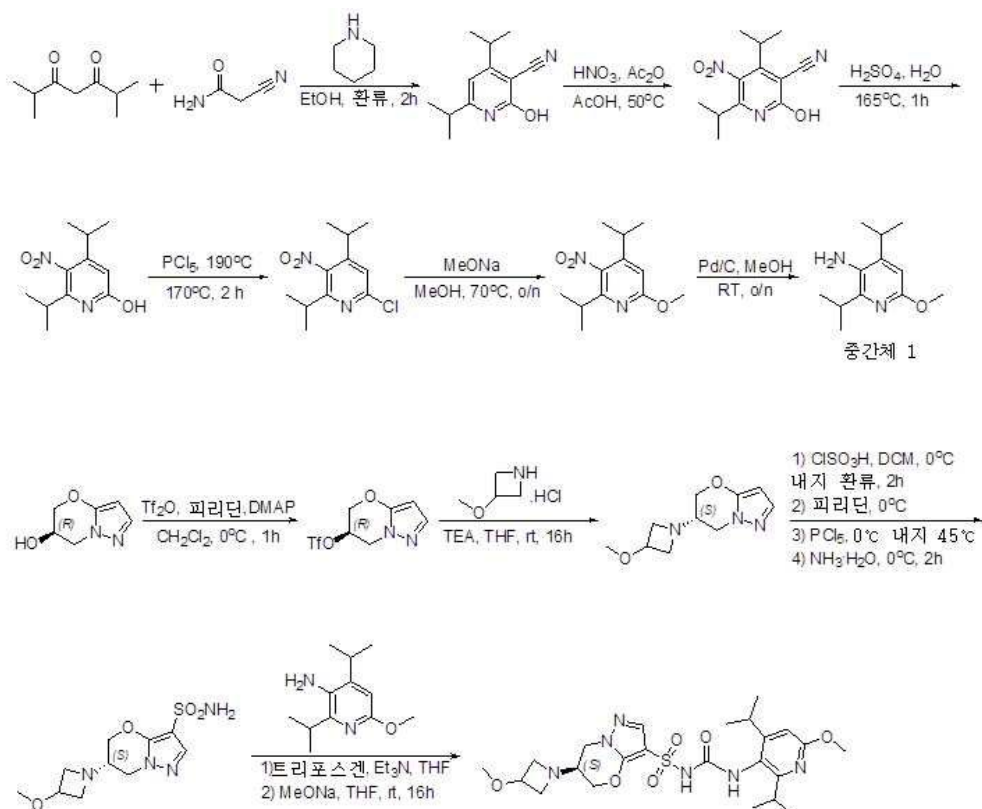


[0571]

[0572] (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 (S)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.39(s, 1 H), 4.26 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 12H). LCMS: m/z = 465.2 [M+1].

[0573] 실시예 42

[0574] 소듐 (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0575]

[0576] 단계 1 - 2-하이드록시-4,6-디이소프로필니코티노니트릴의 합성:

[0577]

[0578]

EtOH (75 mL) 내 2,6-디메틸헵탄-3,5-디온 (20 g, 128.2 mmol)의 용액에 2-시아노아세트아미드 (10.8 g, 128.2 mmol) 및 피페리딘 (1.5 mL)을 추가했다. 얻어진 혼합물을 90 °C에서 2 일 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과했다. 필터 케이크를 EtOH (5 mL)로 행구고 건조시켜 2-하이드록시-4,6-디이소프로필니코티노니트릴 (13.6 g, 수율: 52%)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.31 (brs, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 1.22-1.21 (m, 12H). MS: m/z 205.1 (M+H⁺).

[0579]

단계 2 - 2-하이드록시-4,6-디이소프로필-5-니트로니코티노니트릴의 합성:

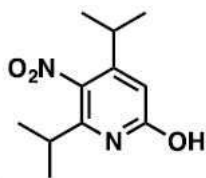
[0580]

[0581]

아세트산 무수물 (3.2 mL) 내 2-하이드록시-4,6-디이소프로필니코티노니트릴 (1 g, 4.9 mmol)의 현탁액에 0.4 mL의 HNO₃ 및 0.4 mL의 아세트산의 혼합물을 천천히 50 °C에서 추가했다. 얻어진 혼합물을 50 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 이후 반응 용액을 실온까지 냉각시키고 얼음-물 (20 mL) 내로 천천히 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집했다. 필터 케이크를 H₂O (5 mL)로 행구고 건조시켜 2-하이드록시-4,6-디이소프로필-5-니트로니코티노니트릴 (1.0 g, 수율: 87%)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.07 (brs, 1H), 2.88-

2.77 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 12H). MS: m/z 250.1 (M+H⁺).

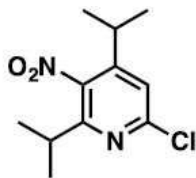
[0582] 단계 3 - 4,6-디이소프로필-5-니트로피리딘-2-올의 합성:



[0583]

[0584] H₂SO₄ (20 mL)을 H₂O (10 mL)에 0 °C에서 부가했다. 실온에 도달 후, 2-하이드록시-4,6-디이소프로필-5-니트로니코티노니틸 (3.4 g, 13.6 mmol)을 조금씩 부가했다. 얻어진 혼합물을 165 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 얼음-물 (100 mL) 내로 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집했다. 필터 케이크를 H₂O (10 mL)로 행구고 건조시켜 4,6-디이소프로필-5-니트로피리딘-2-올 (2.0 g, 수율: 67%)을 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.38 (s, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 1.25-1.22 (m, 12H). MS: m/z 225.3 (M+H⁺).

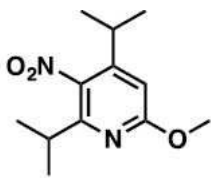
[0585] 단계 4 - 6-클로로-2,4-디이소프로필-3-니트로피리딘의 합성:



[0586]

[0587] 4,6-디이소프로필-5-니트로피리딘-2-올 (1.2 g, 5.3 mmol) 및 PCl₅ (1.78 g, 8.57 mmol)의 혼합물을 190 °C에서 교반했다. 고체를 모두 용융후, 반응을 170 °C까지 냉각하고 2hrs 동안 교반했다. 반응을 이후 포화 NaHCO₃ 용액 (75 mL) 내로 붓고 EA (50 mLx2)로 추출했다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고 (50 mL), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 (PE)에 의해 정제하여 6-클로로-2,4-디이소프로필-3-니트로피리딘 (620 mg, 수율: 48%)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.72 (s, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 12H).

[0588] 단계 5 - 2,4-디이소프로필-6-메톡시-3-니트로피리딘의 합성:

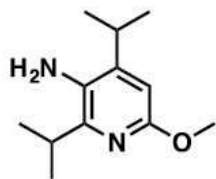


[0589]

[0590] MeOH (10 mL) 내 6-클로로-2,4-디이소프로필-3-니트로피리딘 (700 mg, 2.9 mmol) 및 MeONa (2.3 g, 43.4 mmol)의 혼합물을 70 °C 에서 밤새 교반했다. 반응을 물 (60 mL) 내로 붓고 EA (60 mL)로 추출했다. 유기 층을 물 (50 mL) 및 식염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 2,4-디이소프로필-6-메톡시-3-니트로피리딘 (500 mg, 수율: 72%)를 백색 고체로서 얻었다. MS: m/z 239.1 (M+H⁺).

[0591] 기술된 치환을 제공하기 위해 NaOMe를 적절한 반응물 및 용매로 대체하여 다른 화합물을 제조할 수 있다. 예를 들어, NaOMe 대신 H₂NMe-HCl을 사용하여 -NHMe 유사체를 얻을 수 있다.

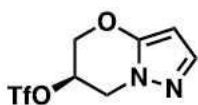
[0592] 단계 6 - 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민의 합성:



[0593]

[0594] MeOH (6 mL) 내 2,4-디이소프로필-6-메톡시-3-니트로피리딘 (530 mg, 2.2 mmol)의 용액에 Pd/C (106 mg)을 부가했다. 반응을 실온에서 H_2 하에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을 여과하고 여액을 진공에서 건조시까지 농축시켰다. 잔사를 겔 실리카 칼럼 (PE/EA = 10/1)에 의해 정제하여 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민 (426 mg, 수율: 92%)을 무색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.43 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (brs, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 12H).

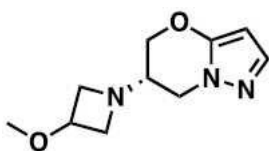
[0595] 단계 7 - (R)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-6-일 트리플루오로메탄설포네이트의 합성:



[0596]

[0597] DCM (4 mL) 내 (R)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-6-올 (400 mg, 2.9 mmol)의 교반 용액에 DMAP (35 mg, 0.3 mmol) 및 피리딘 (4 mL)을 0 °C에서 N_2 의 분위기 하에서 부가했다. 이후 트리플루오로메탄설포네산 무수물 (1.2 g, 4.3 mmol)을 혼합물에 0 °C에서 부가했다. 반응을 0 °C에서 1 hr 동안 교반하고, 이후 반응 혼합물을 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 (PE/EA = 3/1) (R)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-6-일 트리플루오로메탄설포네이트 (400 mg, 수율: 51%)를 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 273.0 ($M+H^+$).

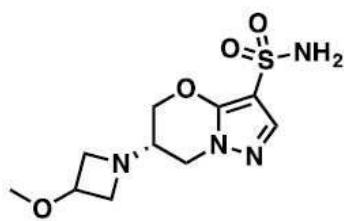
[0598] 단계 8 - (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진의 합성:



[0599]

[0600] 3-메톡시아제티딘 하이드로클로라이드 (372 mg, 3.0 mmol)을 한방울씩 THF (10 mL) 내 (R)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-6-일 트리플루오로메탄설포네이트 (400 mg, 1.5 mmol) 및 TEA (610 mg, 6.0 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 N_2 의 분위기 하에서 부가했다. 반응을 1 hr 내에서 실온까지 데워지도록 방치하고 이 온도에서 다시 16 hrs 동안 교반했다. 이후 혼합물을 C18 역상 칼럼에 의해 정제하여 (H2O 내 5% ~ 90% MeCN) (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진 (125 mg, 수율: 31%)를 황색 오일로서 얻었다. MS: m/z 210.1 ($M+H^+$).

[0601] 단계 9 - (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성:

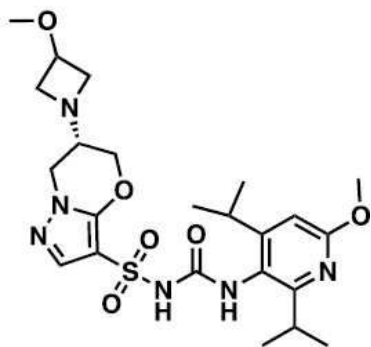


[0602]

[0603] DCM (5 mL) 내 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진 (428 mg, 2.1 mmol)의 용액에 $ClSO_3H$ (1.2 mL, 9.0 mmol)을 한방울씩 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 45 °C에서 2 시간 동안 환

류시켰다. 이후 피리딘 (0.5 mL, 9.0 mmol)을 0 °C에서 한방울씩 부가하고 PCl_5 (1.3 g, 6.3 mmol)을 조금씩 0 °C에서 부가했다. 반응 혼합물을 45 °C에서 1 hr 동안 환류시키고, 실온에서 2hrs 동안 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응 용액을 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25%, 50 mL, 과량)에 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 농축시키고 잔사를 C18 역상 칼럼에 의해 정제하여 (H_2O 내 5% ~ 60% MeCN) (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (473 mg, 수율: 78%)를 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.46 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 12.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01-2.97 (m, 3H). MS: m/z 289.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0604] 단계 10 - 소듐 (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 42a):



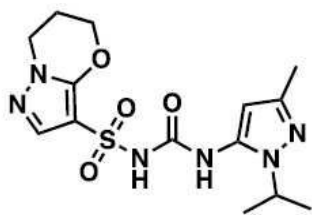
[0605]

[0606] THF (5 mL) 내 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (58 mg, 0.2 mmol)의 용액에 MeONa (32 mg, 0.6 mmol)을 부가하고 용액을 실온에서 20 mins 동안 교반하여 소듐 염 현탁액을 얻었다.

[0607] 또다른 플라스크 내 THF (3 mL) 내 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민 (42 mg, 0.2 mmol) 및 TEA (22 mg, 0.2 mmol)의 용액에 트리포스젠 (24 mg, 0.08 mmol)을 한번에 부가하고 용액을 실온에서 N_2 하에서 20 mins 동안 교반했다. 반응 혼합물을 이후 여과했다. 여액을 상기 소듐 염 현탁액에 부가하고 얻어진 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 건조시까지 농축시키고 잔사를 C18 역상 칼럼에 의해 정제하여 (H_2O 내 5% ~ 40% MeCN) 소듐 (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (58 mg, 수율: 55%)를 백색 고체로서 얻었다 (단일 공지된 입체 이성질체). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.49 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 12.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 4H), 1.07-1.03 (m, 12H). MS: m/z 523.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0608] 실시예 43

[0609] N-((1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드



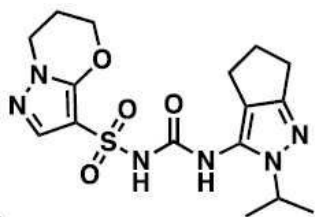
[0610]

[0611] N-((1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아

미드를 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 1-이소프로필-3-메틸-1*H*-피라졸-5-아민으로 대체하여 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.29 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS: m/z = 368.8 [M+1].

[0612] 실시예 44

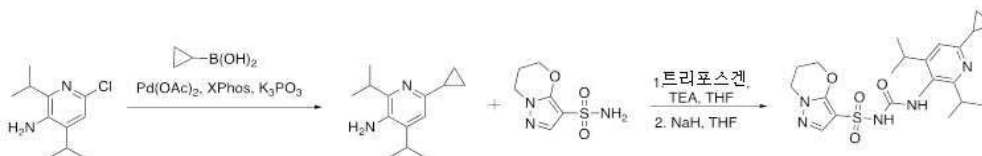
N-((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[*c*]피라졸-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



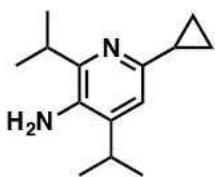
N-((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[*c*]피라졸-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 4,6-디메틸피리미딘-2-아민을 2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[*c*]피라졸-3-아민으로 대체하여 *N*-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 25)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 395 [M+1].

[0616] 실시예 45

N-((6-시클로프로필-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드

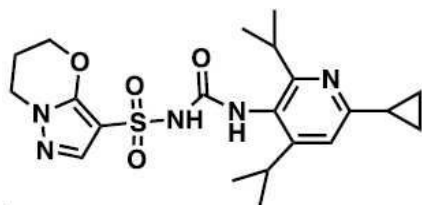


단계 1 - 6-시클로프로필-2,4-디이소프로필피리딘-3-아민의 합성:



1,4-디옥산 (6.6 mL) 및 물 (0.66 mL) 내 6-클로로-2,4-디이소프로필피리딘-3-아민 (215 mg, 1 mmol), 시클로프로필보론산 (260 mg, 3 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (23 mg), XPhos (96 mg, 0.20 mmol), 포타슘 포스페이트 (429 mg, 2 mmol)의 혼합물을 질소로 5 min 동안 퍼징하고 이후 100 °C 까지 가열했다. 3h 후, LCMS 분석은 소정의 생성물의 증거를 나타냈다. 혼합물을 rt까지 냉각하고 셀라이트를 통해 여과했다. 여액을 물로 희석하고 EtOAc 및 분리했다. 수성 상을 EtOAc (2X)로 세척 후, 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 내 EtOAc (0-50%)의 구배를 사용하여 실리카 겔에 의해 정제했다. 분획을 농축시켜 6-시클로프로필-2,4-디이소프로필피리딘-3-아민 (40 mg, 18 %) 을 백색 고체로서 얻었다. MS: m/z = 219 [M+1].

단계 2 - *N*-((6-시클로프로필-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 45):



[0623]

[0624]

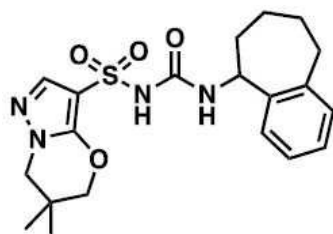
N-((6-시클로프로필-2,4-디소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 1에서 2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민을 6-시클로프로필-2,4-디소프로필피리딘-3-아민으로 대체하여 *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 448 [M+1].

[0625]

실시예 46

[0626]

6,6-디메틸-*N*-((6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드



[0627]

[0628]

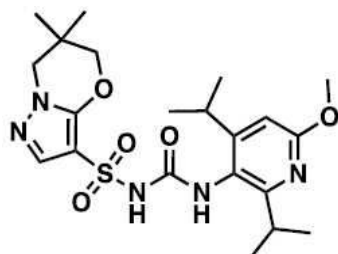
6,6-디메틸-*N*-((6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 1에서 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를 6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드로 및 1,3-디-*tert*-부틸-1*H*-피라졸-5-아민을 6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-5-아민으로 대체하여 *N*-((1,3-디-*tert*-부틸-1*H*-피라졸-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 36)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.52 (br.s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 6.75-6.70 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H), 1.84-1.59 (m, 5H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.05 (s, 6H). MS: m/z 419 (M+H+). LCMS: m/z = 419 [M+1].

[0629]

실시예 47

[0630]

N-((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드



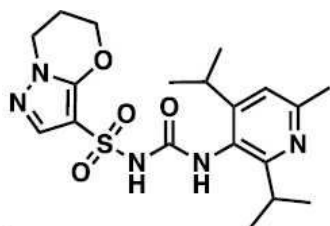
[0631]

[0632]

N-((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 10에서 (*S*)-6-(3-메톡시아세티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를 6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드로 대체하여 (*S*)-*N*-((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아세티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 5H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.98-2.97 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 18H). LCMS: m/z = 466 [M+1].

[0633] 실시예 48

[0634] *N*-((2,4-디이소프로필-6-메틸피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드

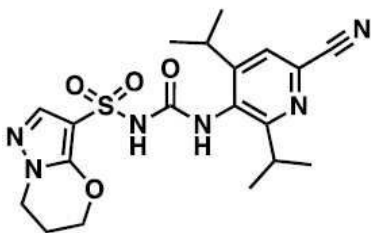


[0635]

[0636] *N*-((2,4-디이소프로필-6-메틸피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 2,4-디이소프로필-6-메틸피리딘-3-아민으로 대체하여 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H). LCMS: *m/z* = 422.2 [M+1].

[0637] 실시예 49

[0638] *N*-((6-시아노-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드

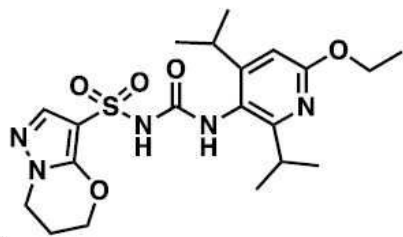


[0639]

[0640] *N*-((6-시아노-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 5-아미노-4,6-디이소프로필피콜리노트릴로 대체하여 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.71 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.26 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (중첩, 1H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 12H). LCMS: *m/z* = 433.2 [M+1].

[0641] 실시예 50

[0642] *N*-((6-에톡시-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0643]

[0644]

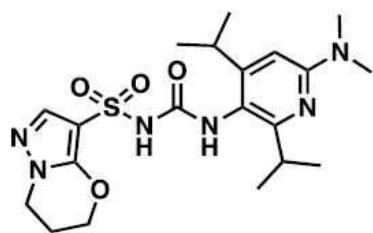
N-((6-에톡시-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 6-에톡시-2,4-디이소프로필피리딘-3-아민으로 대체하여 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10-0.90 (m, 12H). LCMS: *m/z* = 452.2 [M+1].

[0645]

실시예 51

[0646]

소듐 *N*-((6-(디메틸아미노)-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드



[0647]

[0648]

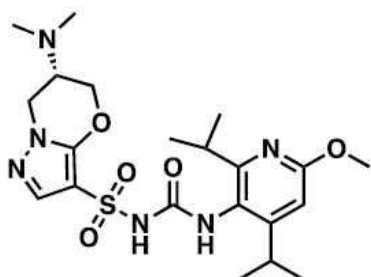
소듐 *N*-((6-(디메틸아미노)-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를, 단계 10에서 (S)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드를 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 4,6-디이소프로필-*N*²,*N*²-디메틸피리딘-2,5-디아민으로 대체하여 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.05-0.95 (m, 12H). LCMS: *m/z* = 451.2 [M+1].

[0649]

실시예 52

[0650]

(S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설포아미드 (실시예 52a)



[0651]

[0652]

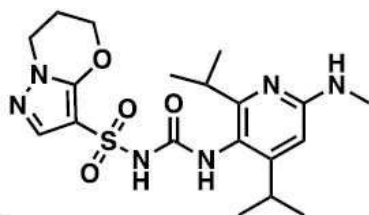
(*S*)-*N*((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 10에서 (*S*)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 (*S*)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 (*S*)-*N*((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.20-1.00 (m, 12H). LCMS: m/z = 481.2 [M+1].

[0653]

실시예 53

[0654]

N((2,4-디이소프로필-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0655]

[0656]

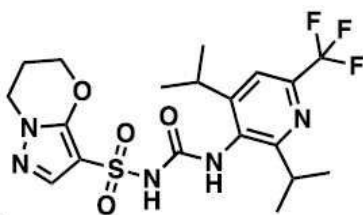
N((2,4-디이소프로필-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 10에서 (*S*)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 4,6-디이소프로필- N^2 -메틸피리딘-2,5-디아민으로 대체하여 (*S*)-*N*((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.48 (s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.10-0.90 (m, 12H). LCMS: m/z = 437.2 [M+1].

[0657]

실시예 54

[0658]

N((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



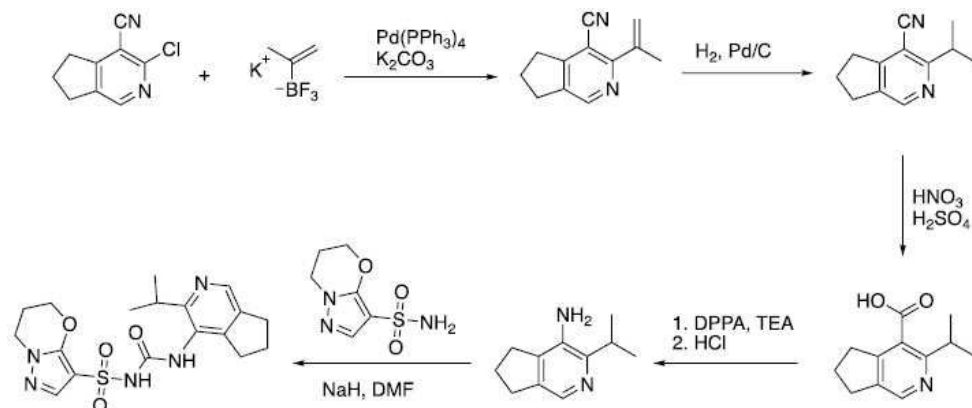
[0659]

[0660]

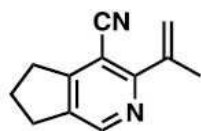
N((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 10에서 (*S*)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 및 2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민을 2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민으로 대체하여 (*S*)-*N*((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 42)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.98 (brs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16-3.13 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.16-1.03 (m, 12H). LCMS: m/z = 476.1 [M+1].

실시예 55

N-(3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드

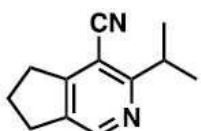


단계 1 - 3-(프로프-1-엔-2-일)-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-카르보니트릴의 합성:



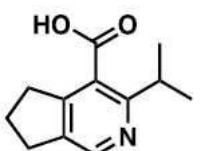
3-클로로-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-카르보니트릴 (900 mg, 1 Eq, 5.04 mmol) 및 포타슘 트리플루오로(프로프-1-엔-2-일)보레이트 (2.24 g, 3 Eq, 15.1 mmol)을 무수 에탄올 (25 mL) 및 톨루엔 (50 mL) 내에 용해시켰다. 이 용액에 포타슘 카보네이트 (2.09 g, 3 Eq, 15.1 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (582 mg, 0.1 Eq, 504 μmol)을 부가했다. 반응을 실온까지 냉각 전에 100°C까지 밤새 가열했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 DCM로 철저히 세척했다. 용매를 이후 감압 하에서 제거하고 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산, 0 내지 100%) 3-(프로프-1-엔-2-일)-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-카르보니트릴 (800 mg, 86%)을 투명한 오일로서 얻었다.

단계 2 - 3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-카르보니트릴의 합성:



MeOH (10 mL) 내 3-(프로프-1-엔-2-일)-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-카르보니트릴 (800 mg, 1 Eq, 4.34 mmol)의 용액에 Pd/C (92 mg, 0.1 Eq, 434 μmol)을 부가했다. 반응을 수소로 5 min 동안 퍼징하고 이후 실온에서 1 h 동안 교반했다. 완료 후, 반응을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켜 3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-카르보니트릴 (800 mg, 99%)을 투명한 오일로서 얻었다.

단계 3 - 3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-카복시산의 합성:

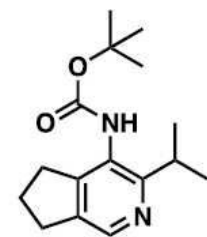


농축 황산 (7.37 g, 4.01 mL, 20 Eq, 72.5 mmol) 내 3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-카르보니트릴 (700 mg, 1 Eq, 3.76 mmol)의 용액에 질산 (4.74 g, 3.36 mL, 20 Eq, 75.2 mmol)을 부가했다. 반응을 실온까지 냉각 전에 100°C까지 72 h 동안 가열했다. EtOAc 및 MeOH (100:1 80 mL)을 부가했다. 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-카복시산

(550 mg, 71%)을 백색 고체로서 얻었다. 미정제 생성물을 부가적 정제 없이 사용했다.

[0673] 단계 4 - *tert*-부틸 (3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-일)카바메이트의 합성:

[0674]



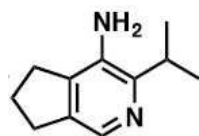
[0675]

tBuOH (20 mL) 내 3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-카복시산 (550 mg, 1 Eq, 2.68 mmol)의 용액에 트리에틸아민(813 mg, 1.12 mL, 3 Eq, 8.04 mmol), 이후 디페닐 포스포르아지테이트 (1.47 g, 2 Eq, 5.36 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온까지 냉각 전에 80℃까지 밤새 가열했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산, 0 내지 30%) *tert*-부틸 (3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-일)카바메이트 (340 mg, 45.9 %)을 백색 고체로서 얻었다.

[0676]

단계 5 - 3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-아민의 합성:

[0677]



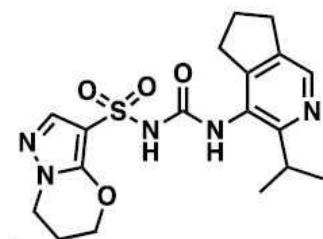
[0678]

상기한 바와 같이 얻어진 *tert*-부틸 (3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-일)카바메이트를 디옥산 내 HCl의 용액 (488 mg, 3 mL, 5 Eq, 13.4 mmol) 내에 용해시켰다. 에테르 (20 mL)를 부가 전에 반응을 실온에서 4 h 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-아민 (60 mg, 13 %)을 백색 고체로서 얻었다.

[0679]

단계 6 - *N*-((3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 55):

[0680]



[0681]

N-((3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를, 단계 1에서 2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민을 3-이소프로필-6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타[*c*]피리딘-4-아민으로 대체하여 *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. LCMS: m/z = 406 [M+1].

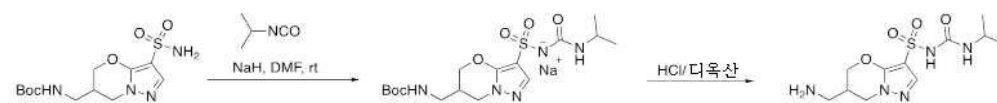
[0682]

실시예 56

[0683]

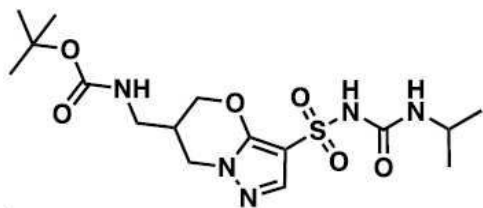
6-(아미노메틸)-*N*-(이소프로필카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드

[0684]



[0685]

단계 1 - *tert*-부틸 ((3-(*N*-(이소프로필카바모일)설파모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-6-일)메틸)카바메이트의 합성:



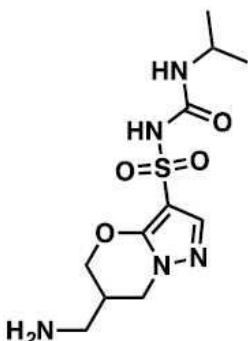
[0686]

[0687]

tert-부틸 ((3-(*N*-(이소프로필카바모일)설파모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-6-일)메틸)카바메이트를, 단계 1에서 이소시아네이트-2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌을 2-이소시아네이트프로판으로 및 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 *tert*-부틸 ((3-설파모일-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-6-일)메틸)카바메이트로 대체하여 *N*-((2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 1)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. MS: m/z 418 ($M+H^+$).

[0688]

단계 2 - 6-(아미노메틸)-*N*-(이소프로필카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 56):



[0689]

[0690]

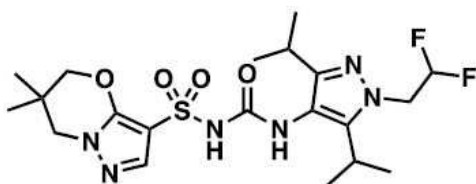
HCl (4*N* 디옥산 내, 0.6 mL, 2.3 mmol)을 1,4-디옥산 (0.5 mL) 내 소듐 ((6-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-일)설폰닐)(이소프로필카바모일)아미드 (34 mg, 77 μ mol)의 용액에 10°C에서 한방울씩 부가했다. 반응 혼합물을 실온까지 2 시간에 걸쳐 데우고, 이 시점에서 이를 건조시키까지 농축시키고 미정제 잔사를 prep-HPLC ($CH_3CN/H_2O/10$ mM 수성 NH_3)에 의해 정제하여 6-(아미노메틸)-*N*-(이소프로필카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (11.8 mg, 순도 80%, 수율: 38%)을 백색 고체로서 얻었다 (거울상이성질체의 혼합물). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.72 (brs, 3H), 7.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.61 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.4, 7.8 Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 6H). MS: m/z 318 ($M+H^+$).

[0691]

실시예 57

[0692]

N-((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아



[0693]

[0694]

1,1-디플루오로-2-아이오도에탄 (2.0 m, 22.8 mmol)을 DMF (15.2 mL) 내 포타슘 카보네이트 (2.10 g, 15.2 mmol) 및 3,5-디이소프로필-4-니트로-1*H*-피라졸 (1.50 g, 7.61 mmol)의 용액에 부가하고 반응을 50°C에서 4 시간 동안 가열했다. 실온까지 냉각 후, 반응을 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트로 추출했다. 조합시킨 유기 층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 농축시키고 미정제 잔사를 추가 정제

없이 다음 단계로 보냈다.

[0695] 염산 (11.6 mol/L, 2 mL)을 아세트산 (15.2 mL) 내 미정제 잔사 및 아연 (1.49 g, 22.8 mmol)의 혼합물에 실온에서 부가했다. 20 분 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔사를 물 및 이소프로필 아세테이트로 회석했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트로 추출했다. 조합시킨 유기 층을 포화 수성 소듐 비카보네이트로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 농축시키고, 미정제 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계로 보냈다.

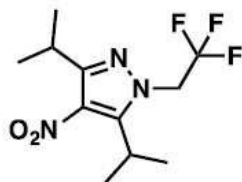
[0696] 트리포스겐 (220 mg, 0.72 mmol)을 THF (7.2 mL) 내 미정제 1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-피라졸-4-아민 (0.50 g, 2.2 mmol) 및 트리에틸아민 (0.32 mL, 2.3 mmol)의 교반 용액에 한번에 부가했다. 혼합물을 환류까지 30 min 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각했다. 반응을 헵탄으로 회석하고 트리에틸암모늄 염을 여과 제거했다. 여액을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔사를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용했다.

[0697] 소듐 히드라이드 (미네랄 오일 내 60%, 23 mg, 0.583 mmol)을 THF (3.9 mL) 내 6,6-디메틸-5,7-디하이드로피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (90 mg, 0.389 mmol) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-피라졸 (100 mg, 0.389 mmol)의 용액에 실온에서 부가했다. 30 분 후, 반응을 3 방울의 물로 켄칭했다. 반응을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔사를 역상 HPLC (2-30% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드)에 의해 정제하여 *N*-((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (149 mg, 78%)를 암모늄 염으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.29 (s, 1H), 6.76 (bs, 1H), 6.42 - 6.05 (m, 1H), 4.35 (td, J = 14.6, 4.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.02 (s, 6H). MS: m/z 489.2 (M+H⁺).

[0698] 실시예 58

[0699] *N*-((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아

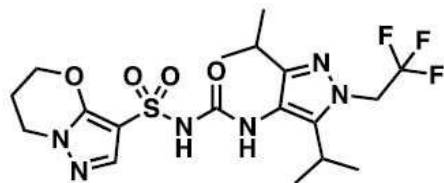
[0700] 단계 1 - 3,5-디이소프로필-4-니트로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸의 합성:



[0701]

[0702] 2-아이오도-1,1,1-트리플루오로에탄 (4.5 mL 45.6 mmol)을 DMF (15.2 mL) 내 포타슘 카보네이트 (2.10 g, 15.2 mmol) 및 3,5-디이소프로필-4-니트로-1*H*-피라졸 (1.50 g, 7.61 mmol)의 용액에 부가하고 반응을 80°C에서 4 일 동안 가열했다. 실온까지 냉각 후, 반응을 물 및 이소프로필 아세테이트로 회석했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트로 추출했다. 조합시킨 유기 층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 농축시키고 미정제 잔사를 플래시에 의해 정제하여 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 0% 내지 50% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄) 3,5-디이소프로필-4-니트로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸 (0.90 g, 42%)를 얻었다.

[0703] 단계 2 - *N*-((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아의 합성 (실시예 58):



[0704]

[0705] 염산 (11.6 mol/L, 0.83 mL)을 아세트산 (6.4 mL) 내 3,5-디이소프로필-4-니트로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸) 피라졸 (0.90 g, 3.2 mmol) 및 아연 (0.63 g, 9.7 mmol)의 혼합물에 실온에서 부가했다. 20 분 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔사를 물 및 이소프로필 아세테이트로 회석했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트로 추출했다. 조합시킨 유기 층을 포화 수성 소듐 비카보네이트로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고,

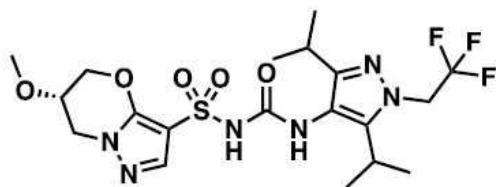
농축시키고 미정제 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계로 보냈다.

[0706] 트리포스겐 (163 mg, 0.534 mmol)을 THF (5.3 mL) 내 미정제 3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-아민 (400 mg, 1.60 mmol) 및 트리에틸아민 (0.24 mL, 1.68 mmol)의 교반 용액에 한번에 부가했다. 혼합물을 환류까지 30 min 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각했다. 반응을 헵탄으로 희석하고 트리에틸암모늄 염을 여과제거했다. 여액을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔사를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용했다.

[0707] 소듐 히드라이드 (미네랄 오일 내 60%, 22 mg, 0.545 mmol)을 THF (3.6 mL) 내 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (74 mg, 0.363 mmol) 및 4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸 (100 mg, 0.363 mmol)의 용액에 실온에서 부가했다. 30 분 후, 반응을 3 방울의 물로 켄칭했다. 반응을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔사를 역상 HPLC (2-30% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드)에 의해 정제하여 *N*-((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (93 mg, 54%)를 암모늄 염으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.35 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.88 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H). MS: m/z 479.2 (M+H $^+$).

[0708] **실시예 59**

[0709] (S)-*N*-((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (실시예 59a)

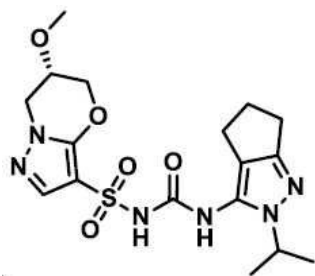


[0710]

[0711] (S)-*N*-((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (역상 HPLC (2-30% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드; 125 mg, 67%에 의해 정제)을, 단계 2에서 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 (6S)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 *N*-((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 58)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 암모늄 염 및 단일 공지된 입체이성질체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.42 (bs, 1H), 7.06 (bs, 1H), 4.89 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 4.00 (bs, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 7.0, 6H). MS: m/z 509.2 (M+H $^+$).

[0712] **실시예 60**

[0713] 소듐 (S)-*N*-((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[c]피라졸-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 60a)



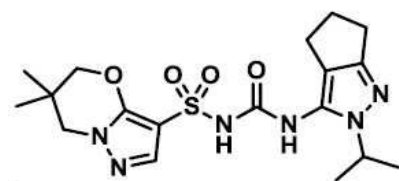
[0714]

[0715] THF (4 mL) 내 (S)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (250 mg, 1.07 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 내 60%, 50 mg, 1.26 mmol)을 0°C에서 질소 분위기 하에서 부가했다. 20 분

후, 3-이소시아네이트-2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[c]피라졸 (200 mg, 1.05 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 부가적 12 시간 동안 교반하도록 방치했다. 혼합물을 농축시키고 미정제 잔사를 역상 크로마토그래피 HPLC (0-30% MeCN/10mM 물 내 NH_4HCO_3)에 의해 정제하여 (S)-N-((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[c]피라졸-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 소듐 염으로서 얻었다 (83.2 mg, 수율: 18%). 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.99 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 4H), 4.17-4.01 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H). MS: m/z 425.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

실시예 61

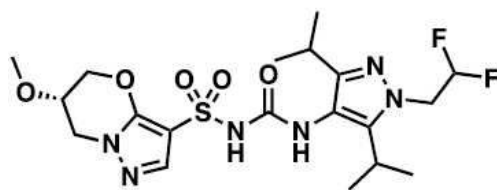
N-((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[c]피라졸-3-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드:



N-((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[c]피라졸-3-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (역상 HPLC (0-40% MeCN/0.05% 물 내 NH_4HCO_3), 12.1 mg에 의해 정제, 수율: 4%)을, 단계 1에서 (S)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 (S)-N-((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[c]피라졸-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 83)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.82 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.21-2.17(m, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.01 (s, 6H). MS: m/z 423.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

실시예 62

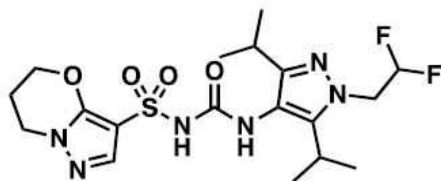
(S)-N-((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (실시예 62a)



(S)-N-((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (역상 HPLC (2-30% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드에 의해 정제; 86.4 mg, 45%)을, 단계 1에서 6,6-디메틸-5,7-디하이드로피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 (6S)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 N-((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 57)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 암모늄 염 및 단일 공지된 입체이성질체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.31 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.24 (tt, J = 55.4, 4.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 3H), 4.21 - 4.05 (m, 3H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 6H). MS: m/z 491.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0724] 실시예 63

[0725] *N*-((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아



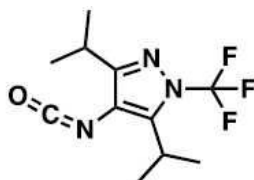
[0726]

[0727] *N*-((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (역상 HPLC (2-30% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드에 의해 정제; 58.7 mg, 33%)을, 단계 1에서 6,6-디메틸-5,7-디하이드로피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 *N*-((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 57)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 암모늄 염으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.28 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.24 (tt, *J* = 55.4, 4.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.93 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). MS: *m/z* 461.2 (M+H⁺).

[0728] 실시예 64

[0729] (*S*)-*N*-((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아

[0730] 단계 1 - 4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)피라졸의 합성:



[0731]

[0732] 세슘 카보네이트 (5.0 g, 15 mmol) 및 디브로모디플루오로메탄 (0.93 mL, 10 mmol)을 아세트니트릴 (17 mL) 내 3,5-디이소프로필-4-니트로-1*H*-피라졸 (1.0 g, 5.1 mmol)의 용액에 부가했다. 반응을 밀봉하고 55°C에서 36 시간 동안 가열했다. 반응을 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트로 추출했다. 조합시킨 유기 층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 농축시키고 미정제 잔사를 추가 정제 없이 다음 반응으로 보냈다.

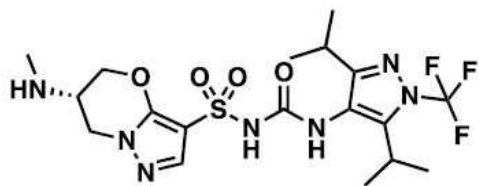
[0733] 은 테트라플루오로보레이트 (1.5 g, 7.6 mmol)을 디클로로메탄 (51 mL) 내 미정제 잔사의 용액에 -78°C에서 부가했다. 반응을 실온까지 천천히 데우고 부가적 1 시간 동안 계속 교반했다. 반응을 DCM/MeOH로 희석하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 농축시키고, 미정제 잔사를 추가 정제 없이 다음 반응으로 보냈다.

[0734] 염산 (11.6 mol/L, 1.3 mL)을 아세트산 (10 mL) 내 미정제 잔사 및 아연 (990 mg, 15 mmol)의 혼합물에 실온에서 부가했다. 20 분 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔사를 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트로 추출했다. 조합시킨 유기 층을 포화 수성 소듐 비카보네이트로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 농축시키고 미정제 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계로 보냈다.

[0735] 트리포스겐 (173 mg, 0.57 mmol)을 THF (5.7 mL) 내 3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)피라졸-4-아민 (0.400 g, 1.70 mmol) 및 트리에틸아민 (0.25 mL, 1.79 mmol)의 교반 용액에 한번에 부가했다. 혼합물을 환류까지 30 min 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각했다. 반응을 헵탄으로 희석하고 트리에틸암모늄 염을 여과제거했다. 여액을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔사를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용했다.

[0736] 단계 2 - (*S*)-*N*-((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하

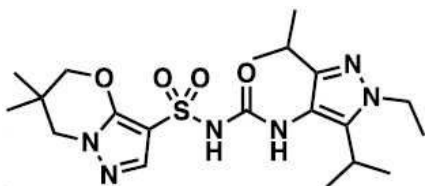
이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아의 합성 (실시예 64a):



소듐 히드라이드 (미네랄 오일 내 60%, 23 mg, 0.574 mmol)을 THF (2.1 mL) 내 2,2,2-트리플루오로-N-메틸-N-[(6S)-3-설파모일-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-6-일]아세트아미드 (126 mg, 0.383 mmol) 및 4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)피라졸 (100 mg, 0.383 mmol)의 용액에 실온에서 부가했다. 30 분 후, 반응을 3 방울의 10% 소듐 하이드록사이드로 켄칭하고 반응을 부가적 10 분 동안 교반하도록 방치했다. 반응을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔사를 역상 HPLC (2-20% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드)에 의해 정제하여 (S)-N-((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (86.9 mg, 46%)를 암모늄 염으로서 얻었다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.37 (s, 1H), 7.30 (bs, 1H), 4.28 (dd, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 12.2, 5.2 Hz, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 6H). MS: m/z 494.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

실시예 65

N-((1-에틸-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아

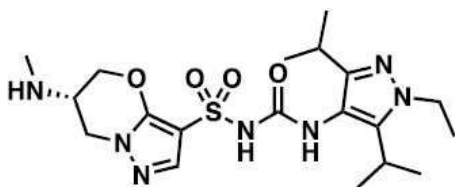


트리포스젠 (261 mg, 0.853 mmol)을 1-THF (8.5 mL) 내 에틸-3,5-디이소프로필-피라졸-4-아민 (0.500 g, 2.56 mmol) 및 트리에틸아민 (0.380 mL, 2.69 mmol)의 교반 용액에 한번에 부가했다. 혼합물을 환류까지 30 min 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각했다. 반응을 헵탄으로 희석하고 트리에틸암모늄 염을 여과제거했다. 여액을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔사를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용했다.

소듐 히드라이드 (미네랄 오일 내 60%, 27 mg, 0.678 mmol)을 THF (4.5 mL) 내 6,6-디메틸-5,7-디하이드로피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (104.5 mg, 0.452 mmol) 및 1-에틸-4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-피라졸 (100 mg, 0.452 mmol)의 용액에 실온에서 부가했다. 30 분 후, 반응을 3 방울의 물로 켄칭했다. 반응을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔사를 역상 HPLC (2-30% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드)에 의해 정제하여 N-((1-에틸-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (162 mg, 79%)를 암모늄 염으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.34 (s, 1H), 6.80 (bs, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.90 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.09 - 0.96 (m, 12H). MS: m/z 453.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

실시예 66

(S)-N-((1-에틸-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (실시예 66a)



[0746]

[0747]

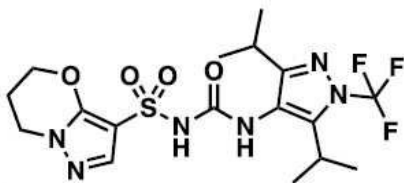
소듐 히드라이드 (미네랄 오일 내 60%, 27 mg, 0.678 mmol)을 THF (2.5 mL) 내 2,2,2-트리플루오로-N-메틸-N-[(6S)-3-설파모일-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-6-일]아세트아미드 (148 mg, 0.452 mmol) 및 1-에틸-4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-피라졸 (100 mg, 0.452 mmol)의 용액에 실온에서 부가했다. 30 분 후, 반응을 3 방울의 10% 소듐 하이드록사이드로 켄칭하고 반응을 부가적 10 분 동안 교반하도록 방치했다. 반응을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔사를 역상 HPLC (2-20% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드)에 의해 정제하여 (S)-N-((1-에틸-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (50.9 mg, 23%)를 암모늄 염으로서 얻었다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.28 (s, 1H), 6.71 (bs, 1H), 4.25 (dd, J = 10.9, 2.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 3.08 (bs, 1H), 2.90 (p, J = 7.0, 6.5 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H). MS: m/z 454.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0748]

실시예 67

[0749]

N-((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아



[0750]

[0751]

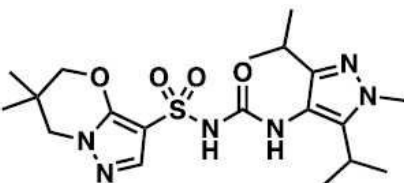
소듐 히드라이드 (미네랄 오일 내 60%, 23 mg, 0.574 mmol)을 THF (3.8 mL) 내 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (78 mg, 0.383 mmol) 및 4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)피라졸 (100 mg, 0.383 mmol)의 용액에 실온에서 부가했다. 30 분 후, 반응을 3 방울의 물로 켄칭했다. 반응을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔사를 역상 HPLC (2-30% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드)에 의해 정제하여 N-((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (71.9 mg, 40%)를 얻었다. 암모늄 염으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.70 - 7.30 (m, 2H), 4.36 (bs, 2H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.84 - 2.66 (m, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 6H). MS: m/z 465.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0752]

실시예 68

[0753]

N-((3,5-디이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아



[0754]

[0755]

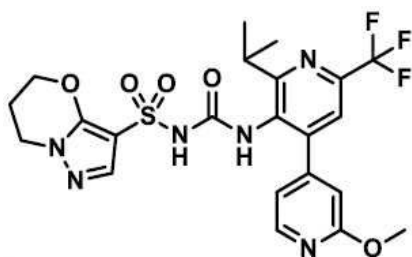
소듐 히드라이드 (미네랄 오일 내 60%, 29 mg, 0.72 mmol)을 THF (4.8 mL) 내 6,6-디메틸-5,7-디하이드로피라졸

로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (112 mg, 0.482 mmol) 및 4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-1-메틸-피라졸 (100 mg, 0.482 mmol)의 용액에 실온에서 부가했다. 30 분 후, 반응을 3 방울의 물로 켄칭했다. 반응을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔사를 역상 HPLC (2-30% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드)에 의해 정제하여 *N*-((3,5-디이소프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-

b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (87 mg, 41%)를 암모늄 염으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.40 (s, 1H), 6.93 (bs, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.90 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.08 - 0.96 (m, 12H). MS: m/z 439.2 ($M+H^+$).

[0756] **실시예 69**

[0757] 소듐 *N*-((2-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[4,4'-비피리딘]-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드:



[0758]

[0759] 단계 1 - 3-니트로-2-(프로프-1-엔-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘의 합성:



[0760]

[0761] 1,4-디옥산 (50 mL) 및 H₂O (10 mL) 내 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (5.0 g, 25.44 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (4.7 g, 27.98 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.86 g, 2.54 mmol) 및 K₂CO₃ (8.79 g, 63.59 mmol)의 혼합물을 80°C에서 7 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반했다. 실 온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르 내 0-10% EtOAc) 3-니트로-2-(프로프-1-엔-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (4.68 g, 수율: 91%)를 얻은 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34, (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.54-5.53 (m, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)

[0762] 단계 2 - 2-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민의 합성:



[0763]

[0764] EtOH (50 mL) 내 3-니트로-2-(프로프-1-엔-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (4.68 g, 23.15 mmol) 및 탄소상 10% Pd (2.46 g, 23.15 mmol)의 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 짧은 셀라이트의 패드 상에서 여과했다. 여액을 농축시켜 2-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (4.45 g, 수율: 94%)를 무색 오일로서 얻었다. MS: m/z 205.1 ($M+H^+$).

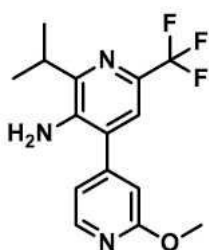
[0765] 단계 3 - 4-브로모-2-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민의 합성:



[0766]

[0767] MeCN (8 mL) 내 2-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (500 mg, 2.45 mmol)의 용액에 NBS (0.44 g, 2.45 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 h 동안 질소 분위기 하에서 교반했다. 혼합물을 농축시키고 미정제 잔사를 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 (석유 에테르 내 0-10% EtOAc) 4-브로모-2-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (680 mg, 수율: 98%)를 얻은 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.58 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

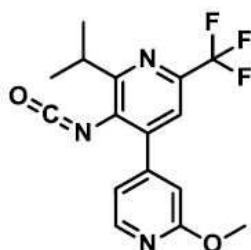
[0768] 단계 4 - 2-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[4,4'-비피리딘]-3-아민의 합성:



[0769]

[0770] 1,4-디옥산 (8 mL) 내 4-브로모-2-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (680 mg, 2.40 mmol), (2-메톡시피리딘-4-일)보론산 (551 mg, 3.60 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (176 mg, 0.24 mmol) 및 K_2CO_3 (830 mg, 6.01 mmol)의 혼합물을 80°C 에서 3 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 잔사를 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 (석유 에테르 내 0-20% EtOAc) 2-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[4,4'-비피리딘]-3-아민 (700 mg, 수율: 94%)를 얻은 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

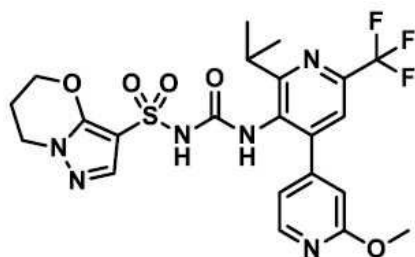
[0771] 단계 5 - 3-이소시아네이트-2-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-4,4'-비피리딘의 합성:



[0772]

[0773] THF (5 mL) 내 2-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[4,4'-비피리딘]-3-아민 (200 mg, 0.64 mmol) 및 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.64 mmol)의 용액에 트리포스겐 (76 mg, 0.26 mmol)을 부가했다. 혼합물을 70°C 에서 2 시간 동안 교반했다. 실온까지 냉각 후, 혼합물을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하여 트리에틸아민 하이드로클로라이드를 제거했다. 여액을 감압 하에서 농축시켜 3-이소시아네이트-2-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-4,4'-비피리딘 (180 mg, 수율: 83%)를 갈색 오일로서 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다.

[0774] 단계 6 - *N*-((2-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[4,4'-비피리딘]-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 69):



[0775]

[0776]

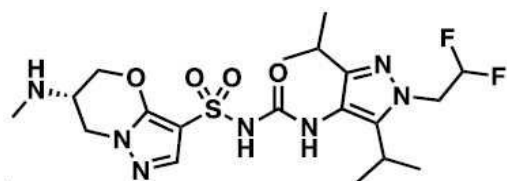
THF (5 mL) 내 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (180 mg, 0.89 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 내 60%, 26 mg, 1.06 mmol)을 0℃에서 부가했다. 20 분 후, 3-이소시아네이트-2-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-4,4'-비피리딘 (300 mg, 0.89 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 부가적 12 시간 동안 교반하도록 방치했다. 혼합물을 농축시키고 미정제 잔사를 역상 크로마토그래피 (MeCN 22-52%/10mM 물 내 NH₄HCO₃)에 의해 정제하여 *N*-((2-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[4,4'-비피리딘]-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (155 mg, 수율: 30%)를 소듐 염으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.13-8.12 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.36-4.34 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). MS: *m/z* 541.0 (M+H⁺).

[0777]

실시예 70

[0778]

(*S*)-*N*-((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (실시예 70a)



[0779]

[0780]

(*S*)-*N*-((1-(2,2-디플루오로에틸)-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (역상 HPLC (2-30% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드에 의해 정제; 71.7 mg, 38%)을, 단계 1에서 1-에틸-4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-피라졸을 1-(2,2-디플루오로에틸)-4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-피라졸로 대체하여 (*S*)-*N*-((1-에틸-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 66)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 암모늄 염 및 단일 공지된 입체 이성질체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.28 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.51 - 5.97 (m, 1H), 4.36 (td, *J* = 14.6, 4.1 Hz, 2H), 4.25 (dd, *J* = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). MS: *m/z* 490.2 (M+H⁺).

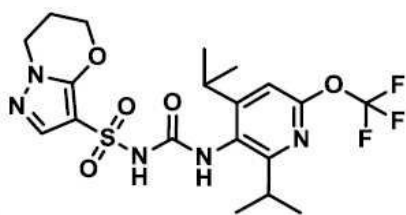
[0781]

실시예 71

[0782]

[0783]

소듐 *N*-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드:



[0784]

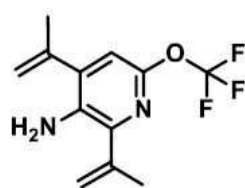
[0785] 단계 1 - 2,4-디브로모-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민의 합성:



[0786]

[0787] HOAc (3 mL) 내 Br₂ (0.25 mL, 4.87 mmol)의 용액을 EtOH (15 mL) 및 HOAc (1.5 mL) 내 6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민 (400 mg, 2.25 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 질소 분위기 하에서 한방울씩 추가했다. 부가 완료 후, 반응 혼합물을 실온까지 데우고 부가적 15 시간 동안 교반하도록 방치했다. 반응 혼합물을 농축시켰다. DCM (30 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL)을 미정제 잔사에 부가했다. 수성 층을 DCM로 추출했다 (50 mL x 3). 조합시킨 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 내 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 2,4-디브로모-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민 (670 mg, 수율: 89%)를 얻은 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.18 (s, 1H), 4.59 (s, 2H).

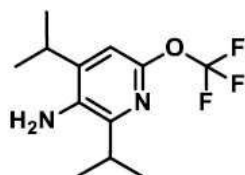
[0788] 단계 2 - 2,4-디(프로프-1-엔-2-일)-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민의 합성:



[0789]

[0790] 1,4-디옥산 (15 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 2,4-디브로모-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민 (670 mg, 1.99 mmol), 이소프로페닐보론산피나콜에스테르 (771 mg, 4.59 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0.2 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2.28 g, 6.98 mmol)의 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르 내 0-10% EtOAc) 2,4-디(프로프-1-엔-2-일)-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민 (450 mg, 수율: 87%)를 얻은 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.64 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.43-5.33 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

[0791] 단계 3 - 2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민의 합성:

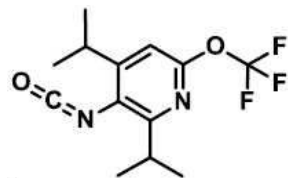


[0792]

[0793] EtOH (8 mL) 내 2,4-디(프로프-1-엔-2-일)-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민 (450 mg, 1.74 mmol)의 교반 용액에 탄소상 10% 팔라듐 (19 mg, 0.17 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반하도록 방치했다. 반응 혼합물을 짧은 셀라이트의 패드 상에서 여과했다. 여액을 농축시켜 2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민 (390 mg, 수율: 85%)를 얻은 황색 오일로서 얻었다. MS: m/z 263.2

(M+H⁺).

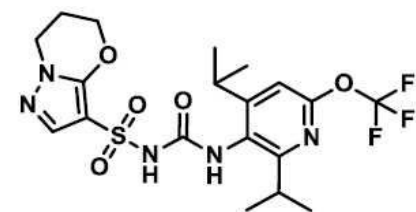
[0794] 단계 4 - 3-이소시아네이트-2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메톡시)피리딘의 합성:



[0795]

[0796] THF (5 mL) 내 2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민 (150 mg, 0.57 mmol) 및 트리에틸아민 (0.2 mL, 1.43 mmol)의 교반 용액에 트리포스겐 (85 mg, 0.29 mmol)을 0℃에서 질소 분위기 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 70℃에서 1.5 시간 동안 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 여과했다. 필터를 EtOAc (5 mL)로 세척했다. 여액을 농축시켜 3-이소시아네이트-2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메톡시)피리딘 (160 mg, 수율: 97%)을 황색 오일로서 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다.

[0797] 단계 5 - N-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 71):

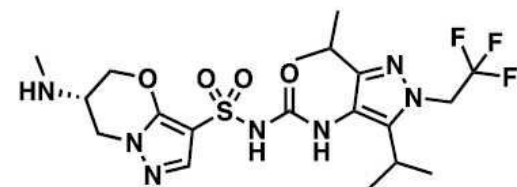


[0798]

[0799] THF (5 mL) 내 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (100 mg, 0.49 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 내 60%, 26 mg, 0.64 mmol)을 0℃에서 부가했다. 20 분 후, 3-이소시아네이트-2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메톡시)피리딘 (156 mg, 0.54 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 부가적 12 시간 동안 교반하도록 방치했다. 혼합물을 농축시키고 미정제 잔사를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (MeCN 0-60%/0.1% 물 내 NH₄HCO₃) N-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (147.3 mg, 수율: 57%)를 소듐 염으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.41-4.39 (m, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.13-3.02 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 12H). MS: m/z 492.2 (M+H⁺).

[0800] 실시예 72

[0801] (S)-N-((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (실시예 72a)



[0802]

[0803] (S)-N-((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (역상 HPLC (2-20% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드)에 의해 정제; 91.2 mg, 46%)을, 단계 1에서 1-에틸-4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-피라졸로 4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸로 대체하여 (S)-N-((1-에틸-3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 66)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 암모늄 염 및 단일 공지된 거울상이성질체

로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.28 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.85 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.34 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H). MS: m/z 508.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0804] 실시예 73

[0805] (S)-N-((3,5-디이소프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (실시예 73a)

[0806]

[0807] (S)-N-((3,5-디이소프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (역상 HPLC (2-20% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드)에 의해 정제; 50.4 mg, 24%)을, 단계 1에서 1-에틸-4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-피라졸을 4-이소시아네이트-3,5-디이소프로필-1-메틸-피라졸로 대체하여 (S)-N-((1-에틸-3,5-디이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 66)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 암모늄 염 및 단일 공지된 거울상이성질체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.28 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 6H). MS: m/z 440.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0808] 실시예 74

[0809] 소듐 N-((4-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[2,4'-비피리딘]-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드:

[0810]

[0811] 단계 1 - 5-니트로-4-(프로프-1-엔-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘의 합성:

[0812]

[0813] 1,4-디옥산 (8 mL) 및 H_2O (2 mL) 내 4-클로로-5-니트로-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (500 mg, 2.21 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (0.41 g, 2.43 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.16 g, 0.22 mmol) 및 K_2CO_3 (0.76 g, 5.52 mmol)의 혼합물을 80°C 에서 3 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 잔사를 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 (석유 에테르 내 0-10% EtOAc) 5-니트로-4-(프로프-1-엔-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (420 mg, 수율: 82%)를 얻은 황색 고

체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.14 (s, 3H)

[0814] 단계 2 - 4-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민의 합성:



[0815]

[0816] EtOH (8 mL) 내 5-니트로-4-(프로프-1-엔-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (420 mg, 1.81 mmol) 및 탄소상 10% Pd (190 mg, 1.81 mmol)의 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 짧은 셀라이트의 패드 상에서 여과했다. 여액을 농축시켜 4-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (300 mg, 수율: 81%)를 무색 오일로서 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다. MS: m/z 205.2 ($M+H^+$).

[0817] 단계 3 - 2-브로모-4-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민의 합성:



[0818]

[0819] MeCN (6 mL) 내 4-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (300 mg, 1.47 mmol)의 용액에 NBS (261 mg, 1.47 mmol)을 실온에서 부가했다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 미정제 잔사를 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 (석유 에테르 내 0-10% EtOAc) 2-브로모-4-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (350 mg, 수율: 84%)를 얻은 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 6H)

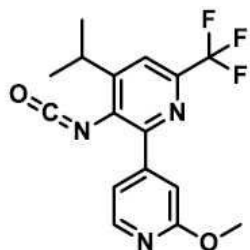
[0820] 단계 4 - 4-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[2,4'-비피리딘]-3-아민의 합성:



[0821]

[0822] 1,4-디옥산 (8 mL) 내 2-브로모-4-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (300 mg, 1.06 mmol), (2-메톡시피리딘-4-일)보론산 (243 mg, 1.59 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (78 mg, 0.11 mmol) 및 K_2CO_3 (366 mg, 2.65 mmol)의 혼합물을 80°C 에서 3 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 잔사를 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 (석유 에테르 내 0-20% EtOAc) 4-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[2,4'-비피리딘]-3-아민 (290 mg, 수율: 94%)를 얻은 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.96-2.88 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

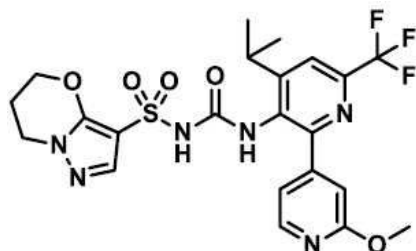
[0823] 단계 5 - 3-이소시아네이트-4-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-2,4'-비피리딘의 합성:



[0824]

[0825] THF (4 mL) 내 4-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[2,4'-비피리딘]-3-아민 (100 mg, 0.32 mmol) 및 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.32 mmol)의 용액에 트리포스겐 (38 mg, 0.13 mmol)을 0°C에서 질소 분위기 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 70°C에서 2 시간 동안 교반했다. 실온까지 냉각 후, 혼합물을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하여 트리에틸아민 하이드로클로라이드를 제거했다. 여액을 감압 하에서 농축시켜 3-이소시아네이트-4-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-2,4'-비피리딘 (180 mg, 수율: 92%)을 갈색 오일로서 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다.

[0826] 단계 6 - *N*-((4-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[2,4'-비피리딘]-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 74):

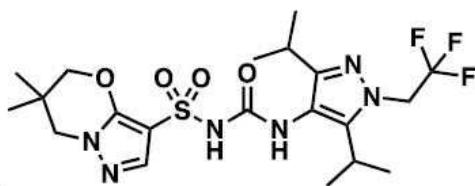


[0827]

[0828] THF (5 mL) 내 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (180 mg, 0.89 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 내 60%, 26 mg, 1.06 mmol)을 0°C에서 부가했다. 20 분 후, 3-이소시아네이트-4-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-2,4'-비피리딘 (300 mg, 0.89 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 부가적 12 시간 동안 교반하도록 방치했다. 반응 혼합물을 농축시키고 미정제 잔사를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (MeCN 24-54%/10mM 물 내 NH_4HCO_3) *N*-((4-이소프로필-2'-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-[2,4'-비피리딘]-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (9.2 mg, 수율: 2%)를 소듐 염으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.13-8.12 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H). MS: m/z 541.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0829] 실시예 75

[0830] *N*-((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아



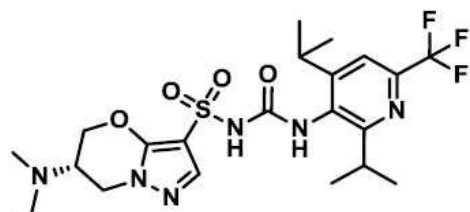
[0831]

[0832] *N*-((3,5-디이소프로필-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (역상 HPLC (2-20% MeCN/0.1% 물 내 암모늄 하이드록사이드)에 의해 정제; 115 mg, 62%)을, 단계 2에서 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 6,6-디메틸-5,7-디하이드로피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 *N*-((3,5-디이소프로필-1-

(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 58)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 암모늄 염으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.45 (bs, 1H), 7.07 (bs, 1H), 4.90 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.98 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.08 - 0.97 (m, 12H). MS: *m/z* 507.2 (M+H⁺).

[0833] 실시예 76

[0834] (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 76a)

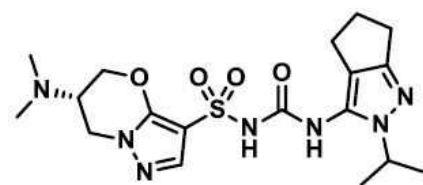


[0835]

[0836] (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (역상 HPLC (21-51% MeCN/0.1% 물 내 NH₄HCO₃)에 의해 정제, 27.8 mg, 수율: 16%)을, 단계 5에서 (S)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 (6*S*)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 80)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61-7.60 (m, 2H), 4.49-4.47 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.17-3.15 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.20-0.97 (m, 12H). MS: *m/z* 519.1 (M+H⁺).

[0837] 실시예 77

[0838] (S)-6-(디메틸아미노)-*N*-((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[*c*]피라졸-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 77a)



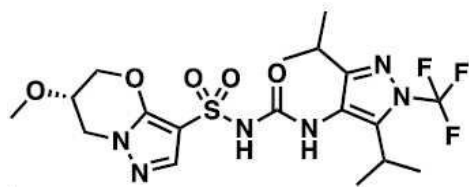
[0839]

[0840] (S)-6-(디메틸아미노)-*N*-((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[*c*]피라졸-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (역상 HPLC (67-77% MeCN/10mM 물 내 NH₄HCO₃)에 의해 정제, 12.1 mg, 수율: 4%)을, 단계 1에서 (S)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 (S)-6-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 (S)-*N*-((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로펜타[*c*]피라졸-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 83)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.99 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.41-4.39 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). MS: *m/z* 438.1 (M+H⁺).

[0841] 실시예 78

[0842] (S)-*N*-((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라

졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 78a)



[0843]

[0844]

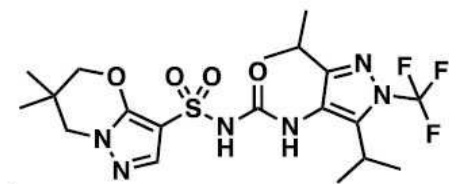
(*S*)-*N*-((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (역상 HPLC (2-30% MeCN/물 내)에 의해 정제; 78.4 mg, 41%)을, 단계 1에서 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 (6*S*)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 *N*-((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 67)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.55 - 7.27 (m, 2H), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 3H), 4.00 (bs, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 6H). MS: m/z 495.2 ($M+H^+$).

[0845]

실시예 79

[0846]

N-((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0847]

[0848]

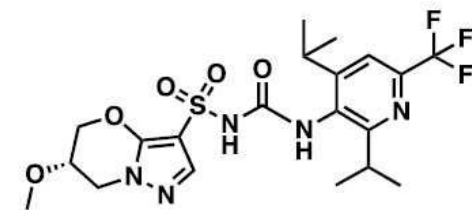
N-((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (역상 HPLC (2-30% MeCN/물 내)에 의해 정제; 53.3 mg, 28%)을, 단계 1에서 6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 6,6-디메틸-5,7-디하이드로피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 *N*-((3,5-디이소프로필-1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 67)의 제조에 대해 기술된 일반 절차를 사용하여 제조했다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.77 (s, 1H), 7.76 - 7.49 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.03 (s, 6H). MS: m/z 493.2 ($M+H^+$).

[0849]

실시예 80

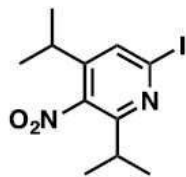
[0850]

(*S*)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아 (실시예 80a)



[0851]

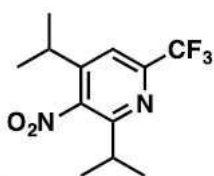
[0852] 단계 1 - 6-아이오도-2,4-디이소프로필-3-니트로피리딘의 합성:



[0853]

[0854] MeCN (10 mL) 내 6-클로로-2,4-디이소프로필-3-니트로피리딘 (1 g, 4.12 mmol) 및 NaI (1.85 g, 12.36 mmol)의 용액에 TMSCl (716 mg, 6.59 mmol)을 한방울씩 실온에서 질소 분위기 하에서 부가했다. 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응을 물 (50 mL)로 퀀칭하고 EtOAc (20 mL x 2)로 추출했다. 조합시킨 유기 상을 식염수로 세척하고 (20 mL), 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔사를 실리카 겔 칼럼 (석유 에테르)에 의해 정제하여 6-아이오도-2,4-디이소프로필-3-니트로피리딘 (370 mg, 수율: 27%)를 황색 고체로서 얻었다. MS: m/z 334.9 (M+H⁺).

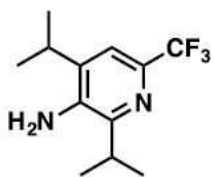
[0855] 단계 2 - 2,4-디이소프로필-3-니트로-6-(트리플루오로메틸)피리딘의 합성:



[0856]

[0857] DMF (50 mL) 내 6-아이오도-2,4-디이소프로필-3-니트로피리딘 (880 mg, 2.63 mmol)의 용액에 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트 (3.54 g, 18.43 mmol), CuI (3.51 g, 18.43 mmol)을 실온에서 질소 분위기 하에서 부가했다. 혼합물을 70°C에서 16 시간 동안 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응을 물 (50 mL)로 퀀칭했다. 얻어진 혼합물을 여과하고 여액을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출했다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고 (20 mL), 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 잔사를 실리카 겔 칼럼 (석유 에테르)에 의해 정제하여 2,4-디이소프로필-3-니트로-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (540 mg, 수율: 74%)를 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (s, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8, 6H), 1.25 (d, J = 6.8, 6H). MS: m/z 276.9 (M+H⁺).

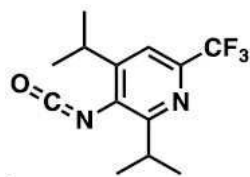
[0858] 단계 3 - 2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민의 합성:



[0859]

[0860] EtOH (34 mL) 내 2,4-디이소프로필-3-니트로-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (540 mg, 1.95 mmol)의 용액에 탄소 상10% 팔라듐 (228 mg, 2.15 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 수소 분위기 (15 psi) 하에서 교반했다. 반응을 셀라이트 플러그를 통해 여과했다. 여액을 농축시켜 2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (418 mg, 수율: 87%)를 무색 액체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8, 6H), 1.28 (d, J = 6.8, 6H). MS: m/z 247.0 (M+H⁺).

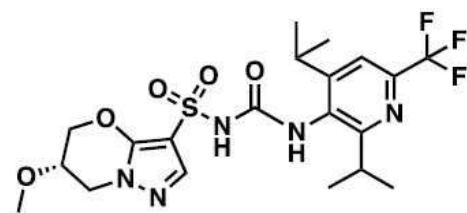
[0861] 단계 4 - 3-이소시아네이트-2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘의 합성:



[0862]

[0863] 함수 THF (2 mL) 내 2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (100 mg, 0.41 mmol) 및 트리에틸아민 (0.08 mL, 0.61 mmol)의 용액에 트리포스젠 (60 mg, 0.20 mmol)을 추가했다. 혼합물을 70°C에서 1 시간 동안 교반했다. 실온까지 냉각 후, 혼합물을 여과하고 농축시켜 3-이소시아네이트-2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (111 mg 미정제, 순도: 82%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0864] 단계 5 - (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드, 암모니아의 합성 (실시예 80):

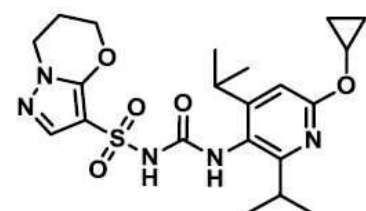


[0865]

[0866] 함수 THF (5 mL) 및 DMF (1 mL) 내 (S)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (78 mg, 0.33 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 내 60%, 16 mg, 0.40 mmol)을 0°C에서 질소 분위기 하에서 추가했다. 15 분 후, THF (2.5 mL) 내 3-이소시아네이트-2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (109 mg, 0.40 mmol)의 용액을 추가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 부가적 16 시간동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고 미정제 잔사를 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (MeCN 22-52%/0.1% 물 내 NH_4HCO_3) (S)-N-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (98.6 mg, 수율: 57%)를 암모늄 염으로서 얻었다. 단일 공지된 입체 이성질체를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 4.65 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 12H). MS: m/z 506.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

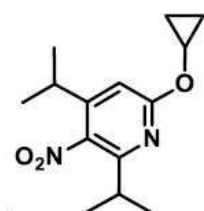
[0867] 실시예 81

[0868] 소듐 N-((6-시클로프로폭시-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드



[0869]

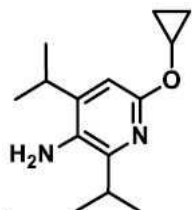
[0870] 단계 1 - 6-시클로프로폭시-2,4-디이소프로필-3-니트로피리딘의 합성:



[0871]

[0872] DMSO (26 mL) 내 6-클로로-2,4-디이소프로필-3-니트로피리딘 (518 mg, 2.13 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.1 g, 6.4 mmol)의 혼합물을 시클로프로판올 (1.24 g, 21.34 mmol)에 추가했다. 반응 혼합물을 40°C 에서 16 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL) 내 희석했다. 수성 층을 EtOAc로 추출했다 (50 mL x 3). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고 (100 mL x 2), Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔사를 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 (석유 에테르 내 10% EtOAc) 6-시클로프로폭시-2,4-디이소프로필-3-니트로피리딘 (116 mg, 수율: 21%)를 황색 오일로서 얻었다. MS: m/z 265.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

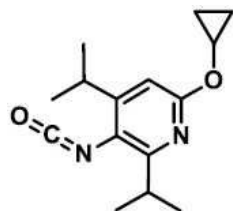
[0873] 단계 2 - 6-시클로프로폭시-2,4-디이소프로필피리딘-3-아민의 합성:



[0874]

[0875] EtOH (10 mL) 및 물 (2 mL) 내 6-시클로프로폭시-2,4-디이소프로필-3-니트로피리딘 (178 mg, 0.67 mmol), NH_4Cl (180 mg, 3.37 mmol) 및 Fe 분말 (188 mg, 3.37 mmol)의 혼합물을 80°C 에서 질소 분위기 하에서 5 시간 동안 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 짧은 셀라이트의 패드 상에서 여과했다. 셀라이트 패드를 EtOAc (5 mL x 3)로 세척했다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔사를 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 (10-20% EtOAc/석유 에테르) 6-시클로프로폭시-2,4-디이소프로필피리딘-3-아민 (110 mg, 수율: 51%)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.54 (s, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.79 - 0.69 (m, 4H).

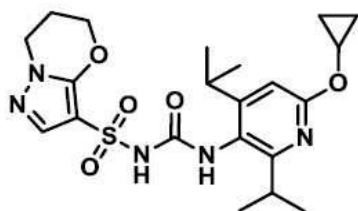
[0876] 단계 3 - 6-시클로프로폭시-3-이소시아네이트-2,4-디이소프로필피리딘의 합성:



[0877]

[0878] THF (10 mL) 내 6-시클로프로폭시-2,4-디이소프로필피리딘-3-아민 (110 mg, 0.47 mmol) 및 트리에틸아민 (0.18 mL, 1.26 mmol)의 용액에 트리포스겐 (56 mg, 0.19 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 70°C 에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 여과하여 트리에틸암모늄 염을 제거했다. 6-시클로프로폭시-3-이소시아네이트-2,4-디이소프로필피리딘을 함유하는 여액을 THF 용액으로서 다음 단계에서 직접 사용했다.

[0879] 단계 4 - *N*-((6-시클로프로폭시-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드의 합성 (실시예 81):



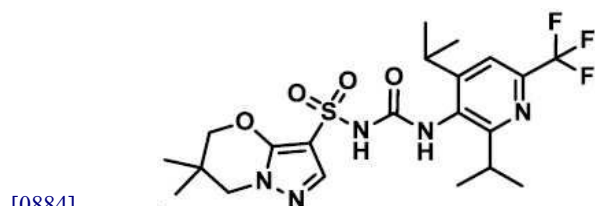
[0880]

[0881] THF (10 mL) 및 DMF (2 mL) 내 6-시클로프로폭시-3-이소시아네이트-2,4-디이소프로필피리딘 (109 mg, 0.42 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 내 60%, 25 mg, 0.63 mmol)을 0°C 에서 질소의 분위기 하에서 추가했다. 30 분 후, THF 내 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (85 mg, 0.42 mmol)의 용액을 추가했다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 16 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고 미정제 잔사를 역상 크

로마토그래피에 의해 정제하여 (MeCN 23-53/10 mM 물 내 NH_4HCO_3) *N*-((6-시클로프로폭시-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (110 mg, 수율: 54%)를 소듐 염으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.67 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 2H), 1.05 (d, J = 5.2 Hz, 12H), 0.76-0.71 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H). MS: m/z 464.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0882] 실시예 82

[0883] *N*-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드:

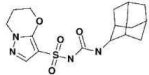
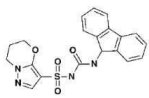
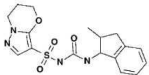
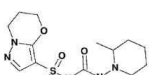
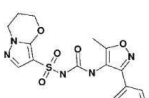
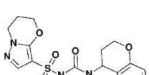


[0884]

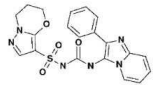
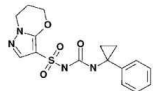
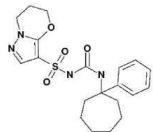
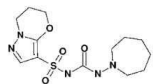
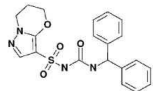
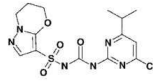
[0885] *N*-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (HPLC (22-52% MeCN/0.1% 물 내 NH_4HCO_3)역상 크로마토그래피에 의해 정제, 59.6 mg, 수율: 33%)을, 단계 5에서 (S)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드를 6,6-디메틸-5,7-디하이드로피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드로 대체하여 (S)-*N*-((2,4-디이소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5*H*-피라졸로[5,1-*b*][1,3]옥사진-3-설폰아미드 (실시예 80)의 제조에 대해 기술된 일반 절차로 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.23-3.07 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 12H), 1.04 (s, 6H). MS: m/z 504.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

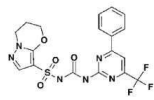
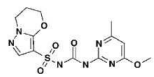
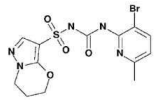
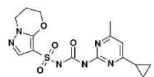
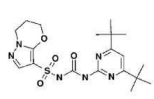
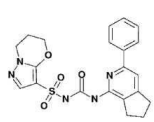
[0886] 예시적 화합물 및 화학적 데이터는 표 A1에 또한 제공된다.

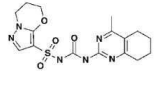
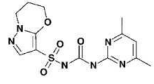
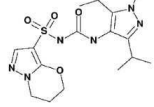
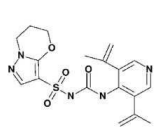
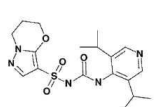
[0887] 표 A1

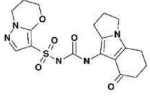
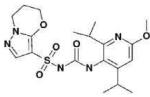
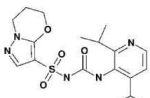
화합물	명칭	m/z [M+1]	¹ H NMR 데이터
	N-(((1R,3S,5r)-아다만탄-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	381	
	N-((9H-플루오렌-9-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	411	
	N-((2-메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	377	
	N-((2,6-디메틸피페리딘-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	358	
	N-((5-메틸-3-페닐이소자솔-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	404	
	N-(크로만-4-일카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	379	

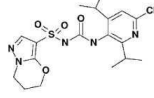
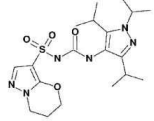
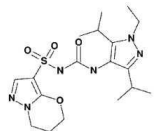
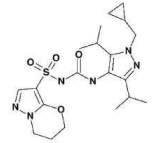
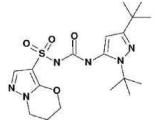
[0888]

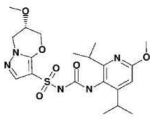
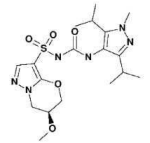
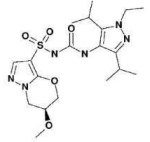
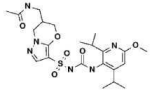
	N-((2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드	439	
	N-((1-페닐시클로프로필)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드	363	
	N-((1-페닐시클로헥틸)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드	419	
	N-(아제판-1-일카바모일)-6,7N-(아제판-1-일카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드	344	
	N-(벤즈히드릴카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드	413	
	N-((4-클로로-6-이소프로필피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설포아미드	401	

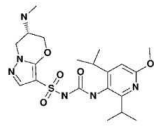
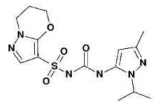
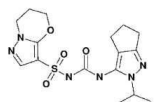
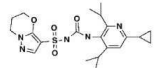
	N-((4-페닐-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	469	
	N-((4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	369	
	N-((3-브로모-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	417	
	N-((4-시클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	379	
	N-((4,6-디-tert-부틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	437	
	N-((3-페닐-6,7-디하이드로-5H-시클로헵타[c]피리딘-1-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	440	

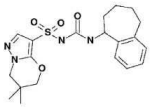
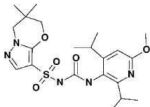
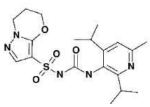
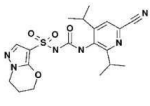
	N-((4-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	393	
	N-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	353	
	N-((3,5-디소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	411	
	N-((3,5-디(프로프-1-엔-2-일)피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	403.8	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.26 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.92 (s, 6H).
	N-((3,5-디소프로필피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	408.1	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.33 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.39 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 12H).

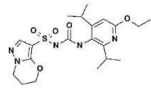
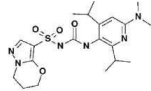
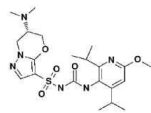
	N-((8-옥소-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌-9-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	419.8 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.17 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34-2.26 (m, 4H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H).
	N-((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	438.1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.71 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.22-0.94 (m, 12H).
	N-((2,4-디소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	407.9 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.81 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.94-2.88 (m,

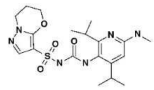
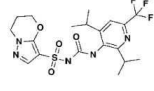
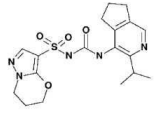
			1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 12H).
	N-((6-클로로-2,4- 디소프로필피리딘-3-일)카바모일)- 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1- b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	441.8	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.42 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 12H).
	N-((1,3,5-트리소프로필-1H- 피라졸-4-일)카바모일)-6,7- 디하이드로-5H-피라졸로[5,1- b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	439	
	N-((1-에틸-3,5-디소프로필-1H- 피라졸-4-일)카바모일)-6,7- 디하이드로-5H-피라졸로[5,1- b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	425	
	N-((1-(시클로프로필메틸)-3,5- 디소프로필-1H-피라졸-4- 일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H- 피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3- 설폰아미드	451	
	N-((1,3-디-tert-부틸-1H-피라졸-5- 일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H- 피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3- 설폰아미드	425	

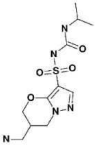
	소듐 (S)-((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)((6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-일)설폰닐)아미드	467.8	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (중첩, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 12H).
	N-((3,5-디소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	441	
	(R)-N-((1-에틸-3,5-디소프로필-1H-피라졸-4-일)카바모일)-6-메톡시-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	455	
	N-((3-(N-((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)설폰아미드)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-6-일)메틸)아세트아미드	509.2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.11 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 3H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.10-0.96 (m,

			12H).
	(S)-N-((2,4-디이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6-(메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	465.2	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.39(s, 1 H), 4.26 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 12H).
	N-((1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	368.8	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.29 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
	N-((2-이소프로필-2,4,5,6-테트라하이드로시클로헥타[c]피라졸-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	395	
	N-((6-시클로프로필-2,4-디이소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	448	

	6,6-디메틸-N-((6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	419 (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.52 (br.s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 6.75-6.70 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H), 1.84-1.59 (m, 5H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.05 (s, 6H). MS: m/z 419 (M+H⁺).
	N-((2,4-디소프로필-6-메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6,6-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	466 (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.94(s, 2H), 3.78 (s, 5H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.98-2.97 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 18H)
	N-((2,4-디소프로필-6-메틸피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	422.2 (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 12H).
	N-((6-시아노-2,4-디소프로필피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	433.2 (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.71 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.26 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (중첩, 1H),

			3.21-3.09 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 12H).
	소듐 ((6,7-디하이드로-5H- 피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3- 일)설폰닐)((6-에톡시-2,4- 다이소프로필피리딘-3- 일)카바모일)아미드	452.2	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.38 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10- 0.90 (m, 12H).
	소듐 ((6,7-디하이드로-5H- 피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3- 일)설폰닐)((6-(디메틸아미노)-2,4- 다이소프로필피리딘-3- 일)카바모일)아미드	451.2	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.42 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.05-0.95 (m, 12H).
	(S)-N-((2,4-다이소프로필-6- 메톡시피리딘-3-일)카바모일)-6- (디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H- 피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3- 설폰아미드	481.2	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H),

			3.28-3.18 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.20-1.00 (m, 12H).
	N-((2,4-디소프로필-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	437.2	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.48 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.10-0.90 (m, 12H).
	N-((2,4-디소프로필-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	476.1	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.98 (brs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16-3.13 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.16-1.03 (m, 12H).
	N-((3-이소프로필-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-4-일)카바모일)-6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	406	

	6-(아미노메틸)-N-((이소프로필카바모일)-6,7- 디하이드로-5H-피라졸로[5,1- b][1,3]옥사진-3-설폰아미드	(500 MHz, DMSO d_6): δ = 7.72 (br.s, 3H), 7.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.61 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.4, 7.8 Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
---	---	---

[0889] 생물학적 시험 방법

[0890] 약어

[0891] PBMCs: 말초 혈액 단핵 세포

[0892] KCs: 쿠퍼 세포

[0893] FBS: 태아 소혈청

[0894] LPS: 지질다당류

[0895] **NLRP3 활성화 및 저해 분석**

[0896] 다음 분석 중 일부는 일반적인 인플라마솜 활성화 자극제 - 니제리신을 사용하여 NLRP3 인플라마솜에 대한 화합물의 억제 활성을 결정하기 위해 사용했다.

[0897] **실시예 B1: 세포 배양**

[0898] 림프구 (T, B 및 NK 세포), 단핵세포 및 수지상 세포로 구성된 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMCs)를, 건강한 공여자로부터의 인간 말초 혈액으로부터 신선하게 분리한다. 세포는 iXCells Biotechnologies의 IRB 승인 기증자 프로그램을 통해 얻고 여기서 모든 기증자는 박테리아 및 바이러스 감염에 대해 시험한다. 세포는 피콜 구배 원심 분리를 사용하여 말초 혈액에서 정제된다.

[0899] Disse 공간에 상주하는 특수 간 대식세포인 인간 쿠퍼 세포 (KC)는 Samsara Sciences에서 사후 채취한 간 표본에서 구배 분리를 통해 얻는다. 세포는 Samsara Sciences의 IRB 승인 기증자 프로그램을 통해 얻었으며 모든 기증자는 박테리아 및 바이러스 감염에 대해 음성 검사를 받았다.

[0900] **실시예 B2: NLRP3 인플라마솜 활성화 분석**

[0901] 신선하거나 동결 보존된 PMBC를 웰당 $0.5-1 \times 10^5$ 세포로 V-바닥 96-웰 플레이트에 시딩하고 GlutaMAX 보충제, 4.5 g/L D-글루코스, 10% 태아 소혈청 (FBS), 100 mM 소듐 피루베이트, 1% 페니실린/스트렙토마이신, 10 mM HEPES 및 0.05 mM의 β -머캅토에탄올과 함께 RPMI 1640 배지에서 5 % CO_2 와 함께 37°C 에서 밤새 배양한다. 갓 분리되거나 동결보존된 KC 세포를 $0.6-1.5 \times 10^5$ 세포/웰로 평평한-바닥 96-웰 플레이트에 시딩하고 GlutaMAX 보충제, FBS, 1 % 페니실린/스트렙토 마이신 및 10mM HEPES이 포함된 RPMI 1640 배지에서 37 °C, 5 % CO_2 에서 밤새 배양한다. 다음날, 세포는 3 시간 동안 FBS-없는 RPMI 1640에서 100 ng/mL의 지질 다당류 (LPS; Sigma Aldrich)로 프라이밍된다. 프라이밍 단계 후, 배지를 제거하고 PBMC를 NLRP3 활성화제를 부가하기 전에 FBS-없는 배지에서 30 분 동안 일련의 농도의 시험 화합물 (0.00017 - 10uM) 또는 비히클 (DMSO)과 함께 예비-배양한다. 이후 세포를 10 μ M 니제리신 (Sigma Aldrich; InvivoGen)으로 1.5 시간 동안 자극한다. 플레이트를 1,500rpm에서 3 분 동안 펠렛 세포로 원심 분리하고 상청액을 후속 실험을 위해 새로운 플레이트로 옮겼다.

[0902] **사이토카인측정/NLRP3 인플라마솜 활성의 평가**

[0903] ELISA 분석을 위해 세포를 96- 웰 플레이트에 시딩한다. 연구 후 상청액을 제거하고 성숙 IL-1 β , IL18 및 TNF α (Quantikine ELISA, R & D 시스템)의 수준을 제조업체의 지침에 따라 ELISA에 의해 세포 조절 배지에서 측정한다.

[0904] **실시예 B3: CTG (CellTiter-Glo) 분석**

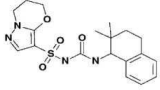
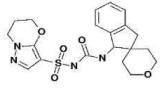
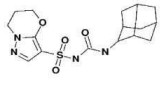
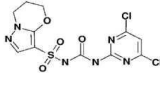
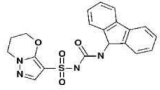
[0905] 화합물 처리된 세포의 생존력은 웰 내의 살아 있는 세포의 수에 비례하는 세포의 ATP 함량을 측정하는 CellTiter-Glo® 분석 (Promega, Madison, WI)을 사용하여 측정한다. 이것은 LPS 및 니제리신 자극 및 화합물 처리된 세포에서 IL-1 β 수준의 감소가 세포 독성 때문이 아니라 오히려 염증성 경로의 억제를 통한 것임을 확인하기 위한 카운터-스크린이다. NLRP3 인플라마솜 활성화를 억제하는 화합물은 궁극적으로 세포 용해로 이어질 NLRP3 매개 파이로토시스를 차단함으로써 LPS 및 니제리신 자극 세포의 생존력을 증가시킨다.

[0906] **실시예 B4: TNF- α**

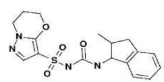
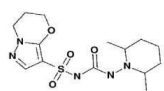
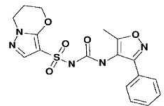
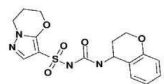
[0907] LPS 및 니제리신 자극된 세포의 TNF α 수준은 HTRF 분석 (Cisbio, Bedford, MA)에 의해 측정된다. 인플라마솜 경로 선택적 화합물은 LPS 자극에만 의존하는 TNF α 생성을 억제하지 않으며 TLR4/NF κ B 경로를 통해 진행된다. TNF알파 생산을 측정하는 것은 HTRF 시약을 방해하는 화합물을 제거하기 위한 기술적 카운터-스크린 역할도 한다. 따라서 IL-1 β 및 TNF α 수준을 모두 억제하는 화합물은 인플라마솜에 대해 비-선택적이거나 HTRF 판독을 방해하는 것으로 분류된다.

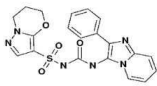
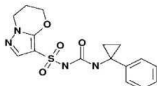
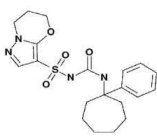
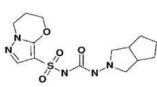
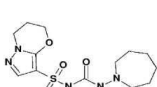
[0908] **분석 결과**

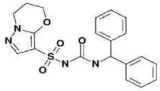
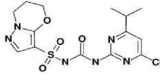
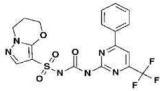
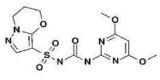
[0909] 특정의 화합물의 결과를 아래에 나타낸다. 아래 표에 대해, A: <100nM; B: 100nM - 1 μ M; C: 1 - 10 μ M; D: >10 μ M

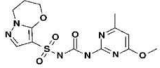
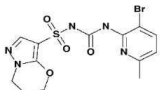
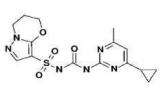
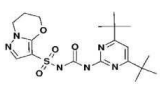
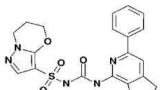
화합물	IL-1B pIC50 (μ M)	CTG pIC50	TNF α pIC50
	D		
	D		
	C	D	
	D		
	D		

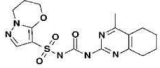
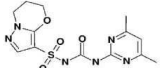
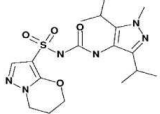
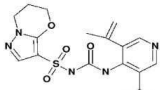
[0910]

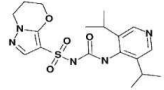
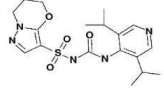
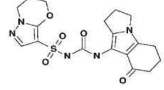
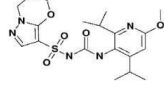
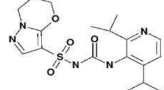
화합물	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	D		
	D		
	D	D	
	D		

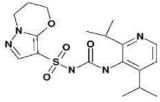
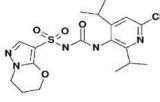
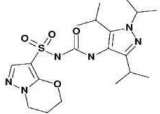
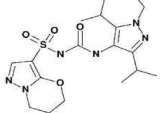
화합물	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	D		
	D	D	
	D		
	D		
	D		

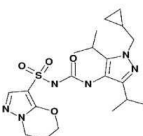
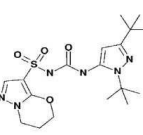
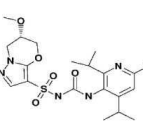
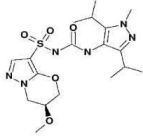
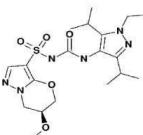
화합물	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	D		
	D		
	D		
	D		

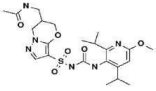
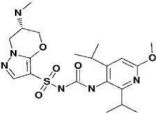
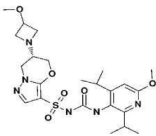
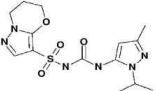
화합물	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

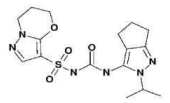
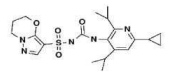
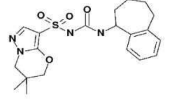
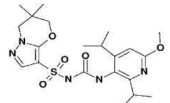
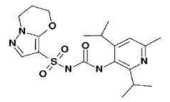
화합물	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	D		
	D		
	C		
	D		

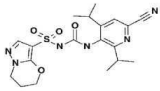
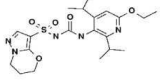
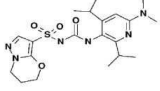
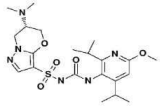
화합물	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	B	B	
	C	A	
	D		
	B	B	
	C	C	

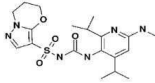
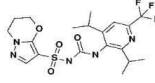
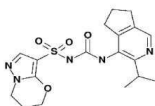
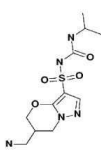
화합물	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	C	B	
	B	B	
	C	C	
	C	B	

화합물	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	B	B	
	D		
	B	B	
	C	B	
	C	B	

화합물	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	C	C	
	B	A	
	A	B	
	D		

화합물	IL-1B pIC50 (μ M)	CTG pIC50	TNF α pIC50
	C	D	
	B	B	
	D		
	C	C	D
	C	C	D

화합물	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	C	B	
	C	C	
	C	B	
	B	B	D

화합물	IL-1B pIC50 (μM)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	C	B	D
	B	A	D
	D	D	D
	D	D	D

[0911] 실시예 B5: PMBC IL-1β HTRF 분석

[0912] 세포 배양 및 NLRP3 인플라마솜 활성화 분석:

[0913] 인간 냉동 PBMC는 StemCells Technologies에서 구입했다. 세포를 37 °C 수조에서 빠르게 해동하고 1 % 소듐 피루베이트, 10 mM HEPES, 2.5 g/L 글루코스 및 55 μM 2-머캅토에탄올을 함유하는 RPMI 1640 배지로 구성된 신선한 분석 배지에 재현탁했다. 세포 밀도는 8.1×10^5 세포/mL로 조정했다. 세포 현탁액에 최종 농도 100ng/mL로 지질다당류 (E. coli로부터의 Invivogen Ultrapure 지질다당류, *tlrl-3pelps*)를 추가하여 세포를 프라이밍했다. LPS가 포함된 37 μL의 세포 현탁액을 384 웰 플레이트의 웰당 시딩하고 37 °C 및 5 % CO₂에서 3 시간 동안 배양했다. 프라이밍 후, PBMC를 시작 농도가 40 μM인 연속 희석된 시험 화합물과 함께 예비배양한 다음 37 °C 및 5 % CO₂에서 분석 배지에서 30 분 동안 20- 포인트 곡선 또는 비히클 (DMSO)에 대해 2 배 희석했다. 이후 세포를 37 °C 및 5 % CO₂에서 90 분 동안 10 μM 니제리신 (Invivogen, *tlrl-nig-5*)으로 자극하여 세포 배양 상층액에서 NLRP3 의존성 인플라마솜 경로 및 IL-1β 방출을 활성화했다. 세포를 1200RPM에서 1 분 동

안 원심 분리하고 40 μ L의 상청액을 신선한 플레이트로 옮기고 IL-1 β 분석까지 -80 $^{\circ}$ C에서 보관했다.

[0914] IL-1 β HTRF 분석:

[0915] 16 μ L의 상청액을 백색 384 웰 HTRF 플레이트에 부가한 다음, 각 웰에 4 μ L의 HTRF 각테일을 부가했다. 플레이트를 신속하게 원심 분리하고, 밀봉하고, 실온에서 밤새 배양했다. 다음날 Pherastar 상에서 HTRF 신호를 읽고 제조업체의 프로토콜에 따라 665/620의 비율을 계산하여 세포 배양 상청액에서 IL-1 β 의 농도를 얻었다.

[0916] 실시예 B6: THP-1 ASC-GFP 스펙 분석

[0917] 세포 배양:

[0918] THP-1 ASC-GFP 세포주는 인플라마솜 활성화 분석을 위해 San Diego의 Invivogen에서 구입했다. THP-1 ASC-GFP 세포는 37.6kDa ASC:: GFP 융합 단백질을 안정적으로 발현하여 NLRP3 의존성 인플라마솜 경로 활성화 후 현미경으로 스펙 형성을 모니터링할 수 있다. 세포는 37 $^{\circ}$ C 및 5 % CO₂에서 RPMI 1640, 2mM L- 글루타민, 25mM HEPES 및 10 % 열 불활성화된 소 태아 혈청으로 구성된 성장 배지에서 600,000 개 세포/mL의 밀도로 유지했다. 세포를 3-4 일마다 계대시키고 최대 20 계대에 대한 분석에 사용했다.

[0919] NLRP3 인플라마솜 활성화 분석:

[0920] 세포를 800RPM에서 5 분 동안 원심 분리하여 THP-1 ASC-GFP 세포를 수집했다. 세포 배양 상청액을 제거하고 세포를 RPMI 1640, 2mM L- 글루타민, 25mM HEPES 및 10 % 열 불활성화된 소 태아 혈청으로 구성된 분석 배지에서 1x10⁶ 세포/mL의 밀도로 신선한 배지에 재현탁시켰다. 포블 12-미리스테이트 13-아세테이트 (PMA) (Invivogen, *trl-pma*)를 500ng/ml의 최종 농도로 세포 현탁액에 부가하고 철저히 혼합했다. 384 웰 플레이트의 웰당 40,000 개의 세포를 부가하고 37 $^{\circ}$ C 및 5 % CO₂에서 밤새 대식세포로 분화시켰다. 세포를 37 $^{\circ}$ C 및 5 % CO₂에서 3 시간 동안 분석 배지에서 1 μ g/mL의 지질다당류 (E. coli의 Invivogen Ultrapure 지질다당류, *tlrl-3pelps*)로 프라이밍했다. 프라이밍 후, 배지를 제거하고 THP-1 ASC-GFP 세포를 시작 농도가 40 μ M인 연속 희석된 시험 화합물과 함께 예비배양하고 이후 30 분 동안 분석 배지에서 37 $^{\circ}$ C 및 5 % CO₂에서 20- 포인트 곡선 또는 비히클 (DMSO)에 대해 2 배 희석했다. 이후 세포를 37 $^{\circ}$ C 및 5 % CO₂에서 90 분 동안 10 μ M 니제리신 (Invivogen, *tlrl-nig-5*)으로 자극하여 세포 배양 상청액에서 NLRP3 의존성 인플라마솜 경로 및 스펙 형성을 활성화했다. 자극 후, 세포를 4.8 % 파라포름알데히드 (Electron Microscopy Sciences # 15710-S)로 고정하고 실온에서 15 분 동안 배양했다. 이후 세포를 100 μ L의 포스페이트 완충 식염수로 3 회 세척하고 실온에서 20 분 동안 투과/블록 완충액의 존재하에 투과시켰다. 세포를 100 μ L 포스페이트 완충 식염수로 3 회 세척하고 hoechst의 존재하에 실온에서 1 시간 동안 배양했다. Hoechst로 염색한 후, 세포를 100 μ L 포스페이트 완충 식염수로 3 회 세척하고 ASC 스펙 형성을 위해 이미지화했다.

[0921] ASC-GFP 스펙 이미지화:

[0922] THP-1 ASC-GFP 세포는 488 및 Hoechst 채널에서 이미지화했다. Hoechst 채널은 세포 계수에 사용했고 488 채널은 이미지 필드에서 GFP ASC 스펙의 수를 식별하는데 사용했다. 스펙이 있는 세포의 백분율은 GFP 양성 반점 수를 총 세포 수로 나누어 계산했다.

[0923] 추가 분석 결과는 표 B1에 제공된다.

[0924]

표 B1

실시예 번호	PMBC IL-1 β IC ₅₀ (μ M)	PMBC CTG IC ₅₀ (μ M)	PMBC TNF α IC ₅₀ (μ M)	THP-1 ASC 스펙 IC ₅₀ (μ M)
1	>10			
2	>10			
3	2.08	>10		
4	>10			>20
5	>10			
6	>10			
7	>10			
8	>10	>10		>20
9	>10			
10	>10			
11	>10	>10		
12	>10			
13a	>10			
14	>10			
15	>10			
16	>10			>20
17	>10			>9.8
18	>10			>20
19	>10			>20
20	>10			
21	>10			12
22	>10			>20
23	>10			>20
24	>10			>20
25	>10			>20
26	>10			
27	>10			
28	1.79	0.069		

[0925]

실시예 번호	PMBC IL-1 β IC ₅₀ (μ M)	PMBC CTG IC ₅₀ (μ M)	PMBC TNF α IC ₅₀ (μ M)	THP-1 ASC 스펙 IC ₅₀ (μ M)
29	>10			
30	0.85	0.73		1.8
31	4.38	0.89		
32	0.59	0.92		
33	4.96	4.51		4.0
34	3.19	1.98		3.7
35	0.95	0.12		1.4
36	>10			
37a	0.55	0.60		
38a	1.14	0.68		2.5
39a	1.24	0.97		0.4
40	1.50	1.25		0.72
41a	0.37	0.013		0.68
42a	0.12	0.24		1.1
43	>10			
44	1.22	>10		
45	0.91	0.37		
46	>10			
47	2.01	1.16	>10	8.3
48	2.47	2.43	>10	2.0
49	1.25	0.56		2.5
50	2.81	1.18		4.7
51	2.07	1.12		
52a	0.79	0.39	>10	0.50
53	3.40	0.88	>10	3.3
54	0.32	0.016	>10	0.62
55	>10	>10	>10	
56	>10	>10	>10	

[0926]

실시예 번호	PMBC IL-1 β IC ₅₀ (μ M)	PMBC CTG IC ₅₀ (μ M)	PMBC TNF α IC ₅₀ (μ M)	THP-1 ASC 스펙 IC ₅₀ (μ M)
57				0.56
58				0.20
59a				0.17
60a				0.57
61				0.90
62a				0.64
63				0.35
64a				0.24
65				1.40
66a				3.60
67				0.17
68				1.50
69				0.52
70a				4.10
71				1.9
72a				2.50
73a				8.70
74				0.34
75				0.42
76a				0.56
77a				1.9
78a				0.071
79				0.74
80a				0.15
81				8.2
82				1.4

[0927]

[0928]

동등물

[0929]

본 개시물은 여기서 기재된 특이적 구체예와 관련하여 기술되었지만, 그의 많은 대안, 변형 및 기타 변이는 업계에서의 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다. 모든 이러한 대안, 변형 및 변이는 본 개시물의 사상 및 범위에 속한다고 의도된다.